



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E
BIOQUÍMICA**

**INFLUÊNCIA DE NOVOS COMPLEXOS TERNÁRIOS DE COBRE SOBRE O
PERFIL TRANSCRICIONAL DE lncRNAs EM CÉLULAS DE CÂNCER DE
MAMA TRIPLO-NEGATIVO**

Aluna: Gislaine Gonçalves Rocha

Orientadora: Dra. Thaise Gonçalves de Araújo

**UBERLÂNDIA – MG
2025**



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E
BIOQUÍMICA**

**INFLUÊNCIA DE NOVOS COMPLEXOS TERNÁRIOS DE COBRE SOBRE O
PERFIL TRANSCRICIONAL DE lncRNAs EM CÉLULAS DE CÂNCER DE
MAMA TRIPLO-NEGATIVO**

Aluna: Gislaine Gonçalves Rocha

Orientadora: Dra. Thaise Gonçalves de Araújo

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Uberlândia como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Genética e Bioquímica (Área Genética).

**UBERLÂNDIA – MG
2025**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

R672
2025 Rocha, Gislaine Gonçalves, 2001-
Influência de novos complexos ternários de cobre sobre o perfil transcricional de lncRNAs em células de Câncer de Mama triplo-negativo [recurso eletrônico] / Gislaine Gonçalves Rocha. - 2025.

Orientadora: Thaise Gonçalves de Araújo.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Genética e Bioquímica.
Modo de acesso: Internet.
DOI <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2025.480>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Genética. I. Araújo, Thaise Gonçalves de, 1984-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Genética e Bioquímica. III. Título.

CDU: 575

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Genética e Bioquímica

Av. Pará 1720, Bloco 2E, Sala 244 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: +55 (34) 3225-8438 - www.ppggb.ibtec.ufu.br - ppggb@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Genética e Bioquímica				
Defesa de:	Mestrado Acadêmico - PPGGB.				
Data:	Quatro de agosto de dois mil e vinte e cinco	Hora de início:	09:00h	Hora de encerramento:	09:30h
Matrícula do Discente:	12322GBI006				
Nome do Discente:	Gislaine Gonçalves Rocha				
Título do Trabalho:	Influência de novos complexos ternários de cobre sobre o perfil transcricional de lncRNAs em células de Câncer de Mama Triplo-Negativo.				
Área de concentração:	Genética				
Linha de pesquisa:	Biologia Molecular e Celular				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Prospecção de produtos bioativos naturais e sintéticos para o tratamento dos cânceres de próstata e mama.				

Aos quatro dias do mês de agosto de dois mil e vinte e cinco, às 09:00h, reuniu-se via web conferência pela Plataforma *Microsoft Teams*, em conformidade com a Portaria nº 36, de 19 de março de 2020 da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES e Resolução de nº 06/2020 do Conselho de Pesquisa e Pós-graduação pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Genética e Bioquímica, assim composta: Professores Doutores: Thaíse Gonçalves de Araújo (Presidente/Orientadora), Dr^a. Fernanda Van Petten de Vasconcelos Azevedo e Dr^a. Lorena Polloni. A participação dos dois últimos se deu por epístola. Iniciando os trabalhos o (a) presidente Dr (a). Thaíse Gonçalves de Araújo apresentou a Comissão Examinadora e o candidato (a), agradeceu a presença dos participantes, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa. A seguir o senhor (a) presidente procedeu a leitura das epístolas enviadas pelos membros da banca. Em seguida os membros presentes, passaram a arguir o (a) candidato(a). Ultimada a leitura das epístolas e a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o (a) candidato(a):

(A) PROVADO.

Esta defesa de Dissertação de Mestrado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após

cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Thaise Gonçalves de Araújo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 04/08/2025, às 09:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lorena Polloni, Usuário Externo**, em 04/08/2025, às 09:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Van Petten Vasconcelos Azevedo, Usuário Externo**, em 04/08/2025, às 10:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6514065** e o código CRC **E5E3A327**.

**INFLUÊNCIA DE NOVOS COMPLEXOS TERNÁRIOS DE COBRE SOBRE O
PERFIL TRANSCRICIONAL DE lncRNAs EM CÉLULAS DE CÂNCER DE
MAMA TRIPLO-NEGATIVO**

Aluna: Gislaine Gonçalves Rocha

COMISSÃO EXAMINADORA

Presidente: Dra. Thaise Gonçalves de Araújo (Orientadora)

Examinadores: Dra. Lorena Polloni - UFU

Dra. Fernanda Van Petten de Vasconcelos Azevedo – UNICAMP

Dr. Robson José de Oliveira Júnior – UFU (suplente)

Dra. Cristina Ribas Fürstenau – UFABC (suplente)

Data da Defesa: 04/08/2025

As sugestões da Comissão Examinadora e as Normas do PGGB para o formato da Dissertação/Tese foram contempladas

Dra. Thaise Gonçalves de Araújo

Entre dúvidas e descobertas, ergui nesta pesquisa não apenas respostas, mas também novas perguntas — sementes para o que ainda virá. Pois, como disse Einstein, o importante é não parar de questionar, porque a curiosidade tem sua própria razão de existir.

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Dedico essa conquista aos meus pais, Waldemar e Alminda, minha raiz firme no mundo e meu alicerce em tudo que sou. Vocês me ensinaram a voar longe sem perder o chão, a acreditar na força do trabalho e a confiar em Deus em cada processo, mesmo quando tudo parecia incerto.

Obrigada por cada gesto de amor.

Esta dissertação carrega muito de vocês — e é de vocês também.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por me sustentar, ser meu alicerce, força e direção em todos os momentos.

Aos meus pais, Waldemar e Alminda, agradeço por todo amor, apoio e presença incondicional ao longo da minha vida e especialmente durante essa caminhada acadêmica. Vocês me ensinaram o valor do esforço, da fé e da responsabilidade. Por tudo isso, esta conquista não é só minha, é nossa!

Aos meus irmãos e às minhas cunhadas, agradeço o apoio, carinho e força que sempre me deram.

Aos meus sobrinhos Letícia, Moisés, Beatriz, Isaac, Isabel e Laura, meus verdadeiros filhos do coração. Vocês são minha maior motivação e força para seguir em frente. A alegria e o carinho de vocês iluminaram meus dias e deram leveza a esta jornada. Nunca se esqueçam: a tia Gi estará sempre aqui por vocês, torcendo e os apoiando em cada decisão. Amo vocês!

Ao meu companheiro e grande amor, Paulo, obrigada por sua paciência, incentivo e carinho constantes, que sempre me deram forças para seguir adiante. Eu amo você, e sua companhia foi fundamental para que eu chegasse até aqui!

À minha orientadora, Thaise, agradeço imensamente pelos seis anos de parceria, aprendizado e crescimento na pesquisa. Mais do que uma orientadora, foi uma verdadeira mãe científica, pois estive ao meu lado mesmo nos momentos em que eu duvidava do meu próprio potencial e abriu caminhos que fizeram toda a diferença. Acima de tudo, me ensinou a confiar nas minhas habilidades e a enfrentar cada desafio com determinação.

Em especial, agradeço aos meus colegas de laboratório pelo companheirismo, pelas trocas de conhecimento e pelo ambiente acolhedor que tornaram esta jornada mais leve e produtiva. À Paulinha, sou grata por toda a paciência e por ter me acompanhado desde o início, compartilhando seus ensinamentos. À Fernanda, agradeço pela disposição e pela parceria constantes. Ao André, pelo companheirismo diário no laboratório e por toda ajuda prestada. À Gabriela, pelo carinho e pelas boas conversas que tornaram os dias de bancada mais leves. Ao Vinícius, pelas risadas que alegraram meus dias e transformaram momentos difíceis em boas memórias. Ao Henrique, pelo apoio, pelo suporte e por ser um grande parceiro durante os infinitos experimentos (e olha que não é exagero, parece que nunca acabam mesmo). À Luana, pela prestatividade e por toda a ajuda com o Canva (rsrs). Ao

João Pedro, por ser meu companheiro fiel de fofocas na UFU Patos. À Gizele, pelo carinho de sempre comigo. À Helen, por transformar o ambiente com sua alegria e leveza, tornando cada dia no laboratório mais agradável. Ao Matheus, agradeço pela amizade sincera e pela disposição de sempre. À Ana Nogueira, pelo carinho comigo em todos os momentos. À Ana Lígia e à Cristal, pela prontidão em ajudar sempre que necessário. E, por fim, às minhas novas ICs, Thayná e Isa, pelo interesse em aprender comigo, mesmo em meio à correria do semestre.

Aos demais colegas dos laboratórios GBio e LACCA, muito obrigada pela colaboração nos experimentos, nas limpezas e pela parceria no dia a dia, especialmente nos momentos mais desafiadores.

Agradeço aos técnicos da UFU Patos, que, com dedicação e disponibilidade, fizeram diferença ao longo da minha trajetória acadêmica. À Lu, meu carinho especial por ter se tornado uma amiga nesses seis anos, por sempre me socorrer (mesmo com sua braveza) e pelas risadas que tornaram os dias no laboratório mais leves. Ao Raoni, minha sincera gratidão pelo apoio e amizade durante o tempo em que estive conosco, sua presença fez toda a diferença no GBio. Ao Lucas, agradeço por todo o suporte e por estar sempre disposto a nos ajudar. E estendo minha gratidão também à Carla, Vanessa e Ester, pela atenção e colaboração constantes.

Às minhas grandes amigas fora do laboratório, meu sincero agradecimento. À Laryssa, minha eterna lab partner, por todo o carinho e companheirismo durante os infinitos experimentos no laboratório. Ao Douglas, minha gratidão por ter me ensinado, lá no início, os primeiros passos na pesquisa básica e por ter sido um grande amigo durante esses anos. À Sabrina, pela amizade constante e por compartilhar boas risadas comigo. À Wytoria, que há quase doze anos me aguenta com paciência e faz questão de estar presente nos momentos importantes. À minha eterna Gabizinha, por sempre vibrar com todas as minhas conquistas e pela amizade de todos esses anos! Aos queridos Léryk e Lais, por dividirem comigo momentos especiais e por manterem viva essa amizade que nasceu no ensino médio — do SESI para a vida. Nosso trio integral continua firme e forte! Agradeço também ao querido Prof. Saulo, que ainda no ensino médio despertou em mim a curiosidade pela ciência e o desejo de seguir o caminho da pesquisa.

Não poderia deixar de agradecer às meninas da limpeza da UFU Patos, que fizeram a diferença no meu dia a dia. À Lilian, pela companhia nos almoços e pelas risadas compartilhadas, mesmo quando eu devia estar fazendo experimento (rsrs). Agradeço

também à Helena (*in memoriam*), que sempre me acolhia com um “bom dia, menininha linda”. Helena, sua presença fez toda a diferença aqui, e você seguirá presente nas minhas memórias mais queridas, como inspiração de força, resiliência e generosidade.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Genética e Bioquímica (PPGGB), agradeço pelos valiosos ensinamentos, pelo apoio e pela dedicação durante estes dois anos de mestrado. Estendo também meu agradecimento à Janaína (a secretária mais rápida de todos os tempos rsrs), pela disposição constante e pela paciência em lidar com tantos e-mails e mensagens diariamente.

Agradeço à Lorena Polloni e Fernanda Van Petten Vasconcelos Azevedo por gentilmente aceitarem compor minha banca examinadora. É uma honra contar com a presença e a atenção de vocês nesta etapa tão importante da minha trajetória.

Ao Prof. Dr. Wendell Guerra, do Instituto de Química da UFU, agradeço a parceria essencial nas etapas envolvendo a síntese dos complexos de cobre.

Agradeço ao CNPq, à CAPES, à FAPEMIG, à FINEP, e às demais instituições de fomento, pelo suporte financeiro concedido ao longo desta trajetória, cujo apoio foi fundamental para a viabilização desta pesquisa.

À Universidade Federal de Uberlândia (UFU), em especial o Campus Patos de Minas, que me acolheu desde a graduação, onde recebi apoio fundamental e desenvolvi competências importantes para minha formação acadêmica e pessoal.

Àqueles que, de alguma forma, fizeram parte dessa trajetória e ajudaram a tornar este sonho realidade, meu muito obrigada.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Representação dos principais *hallmarks* do câncer, segundo Hanahan e Weinberg.** A imagem ilustra as características biológicas fundamentais que sustentam o crescimento tumoral e a progressão maligna..... 21
- Figura 2. Representação anatômica da mama feminina.** Na figura encontram-se destacados: (i) os lobos, lóbulos e ductos, os quais são responsáveis pela produção e transporte de leite; (ii) o tecido adiposo que confere forma à mama; (iii) os músculos e a parede torácica que proporcionam suporte e (iv) o sistema linfático, que inclui os linfonodos responsáveis por filtrar a linfa e auxiliar na defesa contra infecções e doenças. 25
- Figura 3. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em mulheres brasileiras para o triênio 2023-2025.** Foram excluídos os dados referentes ao câncer de pele não melanoma. O câncer de mama permanece como o mais frequente. 27
- Figura 4. Mecanismo de ação do cobre no câncer, promovendo morte celular por disfunção mitocondrial, inibição do proteassoma e atividade antiangiogênica.** O cobre também induz estresse oxidativo e remodela o microambiente tumoral. A ação dos complexos de cobre pode ser potencializada por agentes como LOX (liso-oxidase), SOD (superóxido dismutase) e DAP (diaminopiridina), além do tetrasolforibodato de clioquinol. 43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIs: Inibidores de aromatase
APC: Gene supressor de tumor
APOBEC: Apolipoprotein B mRNA Editing Catalytic Polypeptide-like
ATP7A: ATPase 7A transportadora de cobre
ATP7B: ATPase 7B transportadora de cobre
Bak1: Antagonista BCL-2 1
BAX: Proteína X associada a BCL-2
BCL-2: Atividade pró ou antiapoptótica
BL1: Basal like 1
BL2: Basal like 2
BRCA1: Breast Cancer 1
BRCA2: Breast Cancer 2
CCND1: Ciclina D1
CDH1: Caderina 1
CDI: Carcinoma ductal invasivo
CDIS: Carcinoma ductal in situ
CDKN2A: Inibidor de cinase dependente de ciclina 2A
ceRNA: RNA endógeno competitivo
CK14: Citoqueratina 14
CK5/6: Citoqueratinas 5 e 6
CLI: Carcinoma lobular invasivo
CLIS: Carcinoma lobular in situ
CM: Câncer de Mama
CMTN: Câncer de Mama triplo-negativo
CTLA-4: Antígeno 4 de linfócito T citotóxico
Cu/Zn-SOD: Superóxido dismutase de cobre e zinco
DAP: Proteína associada à morte celular
EGFR: Receptor do fator de crescimento epidérmico
EMT: Transição epitélio-mesenquimal
ERK-MAPK: Via de sinalização celular
FDX1: Ferredoxina 1
Fe-S: Cluster ferro-enxofre
FGFR1: Receptor do fator de crescimento de fibroblastos tipo 1
GATA3: Proteína de ligação GATA3
GLS: Glutaminase
GLUT1: Transportador de glicose tipo 1
HER2: Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2
IDC-NST: Carcinoma ductal invasivo não especial
IGF-1R: Receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
INCA: Instituto Nacional do Câncer
JAK/STAT: Janus quinases/ fator de transcrição ativado por sinal
Ki-67: Marcador de proliferação Ki-67
LAR: Luminal de receptor de andrógeno
lincRNAs: RNAs longos intergênicos não codificantes
lncRNAs: RNAs longos não codificantes
LOX: Lisil oxidase

MAPK: Proteína quinase ativada por mitógeno
 MDSCs: Células supressoras derivadas da medula óssea
 MET: Receptor tirosina quinase MET
 microRNAs: Pequenos RNAs não codificantes
 MTF1: Fator de transcrição regulador de metal 1
 mTOR: Alvo da Rapamicina em Mamíferos
 MYC: Proto-oncogene MYC
 NGF: Fator de Crescimento Neural
 Notch: Via de sinalização celular
 p53: Proteína tumoral p53
 PARP: Poli(ADP-ribose) polimerase
 PD-1: Proteína de morte celular programada 1
 PD-L1: Ligante de morte celular programada 1
 PI3K/AKT/mTOR: Fosfoinosítídeo 3-quinase/ proteína quinase B/ via de sinalização do alvo da rapamicina em mamíferos
 PI3K/AKT: Fosfoinosítídeo 3-quinase/ proteína quinase B
 PIK3CA: Subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase
 PTEN: Homólogo de fosfatase e tensina
 PUMA: Modulador de apoptose regulado positivamente por p53
 RA: Receptor de andrógeno
 RAS/MAPK: Via de sinalização/ proteína quinase ativada por mitógeno
 RAS: Pequena proteína GTPase
 RB: Proteína RB
 RB1: Gene supressor de tumor RB
 RE: Receptor de estrogênio
 RM: Ressonância magnética
 RP: Receptor de Progesterona
 SERDs: Degradadores seletivos do receptor de estrogênio
 SERMs: Moduladores seletivos do receptor de estrogênio
 Slug: Proteína dedo de zinco SNAI2
 Snail: Proteína de dedo de zinco SNAI1
 SOD: Superóxido dismutase
 SOX2: Fator de Transcrição SRY-Box 2
 TCA: Ácido tricarboxílico
 TGF- β : Fator de Crescimento Transformador Beta
 TILs: Linfócitos tumorais infiltrantes
 TMB: Carga mutacional tumoral
 TN: Triplo-negativo
 TNM: Sistema de estadiamento de câncer
 TP53: Gene que codifica p53
 Tregs: Células T reguladoras
 Twist: Proteína relacionada à twist 1
 US: Ultrassonografia
 VEGF-A: Fator de crescimento endotelial vascular A
 Wnt/ β -catenina: Via de sinalização Wnt com mediação da β -catenina
 Wnt: Regulação da transcrição genética
 ZEB1: Fator de transcrição pertencente à família ZEB
 ZEB2: Fator de transcrição pertencente à família ZEB

SUMÁRIO

Apresentação	xiii
CAPÍTULO I.....	19
1 Câncer: aspectos gerais e <i>hallmarks</i>	20
2 Glândula Mamária: fisiologia e alterações patológicas	24
3 Câncer de Mama	26
3.1 Epidemiologia	26
3.2 Fatores de risco, diagnóstico e estadiamento	27
3.3 Classificação histológica	30
3.4 Classificação molecular.....	31
3.6 Tratamento	33
4. Câncer de Mama triplo-negativo: perfil molecular e desafios clínicos	35
5 O papel dos lncRNAs na progressão tumoral	37
6 Complexos ternários de cobre no câncer	40
6.1 Funções fisiológicas do cobre	40
6.2 Cuproplasia e cuprotose	41
6.3 Bioinorgânica medicinal – complexos de Cu(II)	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
CAPÍTULO II.....	64
Novel copper(II) complexes containing β -diketones and imines as ligands modulate the expression of lncRNAs in triple-negative breast cancer cells	65
Abstract.....	67
Author Contributions	68
Acknowledgements.....	68
References.....	69

Apresentação

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, representando um grave problema de saúde pública. O Câncer de Mama (CM) é o mais incidente em mulheres e se destaca por sua heterogeneidade. De fato, molecularmente, são definidos, na prática clínica, quatro subtipos, sendo o triplo-negativo (TN) aquele que não expressa os receptores hormonais de estrogênio, progesterona e o receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Por esta razão, não respondem ao tratamento hormonal e a anticorpos anti-HER2, sendo a quimioterapia a principal estratégia, ainda limitada. Nos últimos anos, os complexos de cobre (Cu) têm se destacado como potenciais agentes terapêuticos e vem sendo amplamente explorados, especialmente no tratamento de tumores agressivos, como o CMTN. Sua citotoxicidade e seletividade decorrem da ativação de diferentes mecanismos, incluindo a reprogramação metabólica, inibição da proliferação e mudança no perfil de transcritos regulatórios. RNAs longos não codificantes (lncRNAs) têm ganhado destaque na oncologia por sua capacidade de regular a expressão gênica em níveis epigenético, transcricional e pós-transcricional, influenciando processos-chave no crescimento tumoral, invasão e progressão da doença. Eles modulam a estrutura da cromatina, interagem com proteínas e RNAs regulatórios, promovendo a formação de complexos moleculares que controlam a plasticidade tumoral, a adaptação do microambiente e a resistência a tratamentos. Essa regulação múltipla contribui para a heterogeneidade dos tumores e impacta diretamente no prognóstico clínico, posicionando os lncRNAs como importantes biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos. Nesta dissertação foram avaliados os efeitos biológicos de novos complexos ternários de Cu(II), com análise de sua citotoxicidade e potencial modulador sobre a expressão de lncRNAs em células de CMTN. Assim, o primeiro capítulo traz uma fundamentação teórica abrangente do CM e suas classificações, além da descrição da importância dos complexos de cobre e dos lncRNAs nesses tumores. No segundo capítulo, são apresentados os objetivos e os principais achados relacionados à avaliação biológica de quatro novos complexos de Cu(II) com investigação de sua citotoxicidade, seletividade, clonogenicidade, migração e capacidade de induzir apoptose de células de CMTN. Os transcritos de lncRNAs relacionados à transição epitélio-mesenquimal também foram quantificados, evidenciando vias regulatórias moduladas por esses complexos. Esses achados ressaltam o potencial terapêutico dos complexos de Cu(II) como agentes antitumorais que atuam não apenas por mecanismos diretos de indução de

morte celular, mas também por meio da modulação de lncRNAs, abrindo novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias inovadoras para o tratamento do CMTN.

RESUMO

O Câncer de Mama (CM) é o tumor maligno mais frequentemente diagnosticado em mulheres em todo o mundo. Dentre seus subtipos, o CM triplo-negativo (CMTN) se destaca por sua agressividade e resistência aos tratamentos convencionais, pois não expressa os receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP), além do receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Recentemente, complexos de cobre(II) – Cu(II) têm emergido como promissores agentes antitumorais e, no presente estudo, quatro novos complexos foram avaliados quanto aos efeitos biológicos em linhagens celulares de CM. Os compostos **2** e **3** apresentaram elevada citotoxicidade e seletividade, inibindo a clonogenicidade e migração de células de CMTN, além da ativação das caspases 3 e 8. Interessantemente, **2** e **3** modularam negativamente a expressão de lncRNAs associados à transição epitelial-mesenquimal, sugerindo que esses complexos atuam em múltiplos mecanismos relacionados à agressividade tumoral. Esses achados indicam que os complexos **2** e **3** possuem potencial terapêutico promissor para o tratamento do CMTN, reforçando a necessidade de explorar mais profundamente os mecanismos moleculares envolvidos em sua atividade antitumoral.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed malignant tumor in women worldwide. Among its subtypes, triple-negative BC (TNBC) stands out for its aggressiveness and resistance to conventional treatments, as it lacks the expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) hormone receptors, as well as the human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2). Recently, copper(II)-Cu(II) complexes have emerged as promising antitumor agents, and, in the present study, four novel complexes were evaluated for their biological effects on BC cell lines. Compounds 2 and 3 showed high cytotoxicity and selectivity, inhibiting the clonogenicity and migration of TNBC cells, in addition to the activation of caspases 3 and 8. Interestingly, 2 and 3 negatively modulated the expression of lncRNAs associated with epithelial-mesenchymal transition, suggesting that these complexes act on multiple mechanisms related to tumor aggressiveness. These findings indicate that complexes 2 and 3 have promising therapeutic potential for the treatment of TNBC, reinforcing the need to further explore the molecular mechanisms involved in their antitumor activity.

CAPÍTULO I
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1 Câncer: aspectos gerais e *hallmarks*

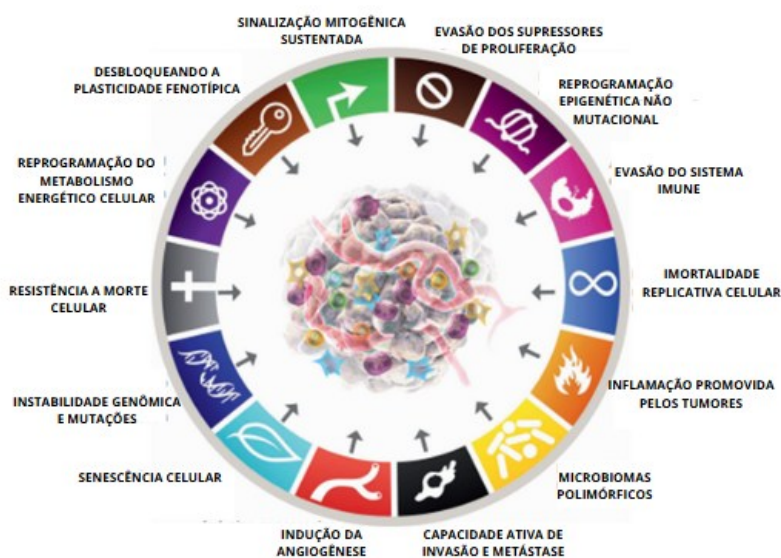
O câncer é um conjunto de mais de 200 doenças, caracterizadas pela proliferação descontrolada de células que podem se estabelecer em tecidos diferentes do local de origem (PINA-SANCHEZ *et al.*, 2021). Globalmente, é a segunda maior causa de óbitos relacionados ao estilo de vida e ao envelhecimento populacional, sendo que, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, em 2022, ocorreram 20 milhões de novos casos, excetuando o câncer de pele não melanoma, e cerca de 9,7 milhões de mortes (BRAY *et al.*, 2024; NAGAR *et al.*, 2024). Em 2025, são previstos 2.041.910 novos diagnósticos e 618.120 óbitos pela doença somente nos Estados Unidos (SIEGEL *et al.*, 2025).

A tumorigênese é um processo biológico multifásico, progressivo e altamente complexo, no qual células normais sofrem sucessivas alterações genéticas e epigenéticas que culminam na aquisição de um fenótipo maligno (ZHANG *et al.*, 2024). Na fase de iniciação, ocorrem mutações irreversíveis em genes essenciais para o controle do ciclo celular, como os genes supressores de tumor, exemplificados pelo *TP53*, *RBI*, *APC* e *BRCA1/2* (MCCARTHY *et al.*, 2023). Essas alterações podem ser induzidas por fatores exógenos ou resultar de falhas intrínsecas nos mecanismos de reparo do DNA (DZOBO *et al.*, 2023; EMAM *et al.*, 2020). Durante a fase de promoção, essas células passam a se multiplicar de forma desregulada sob a influência de estímulos proliferativos, embora ainda não sejam invasivas (LENZ, 2024; SHIN; CHO, 2023). Com o acúmulo de mutações, ocorre a progressão, caracterizada pela instabilidade genômica e ativação de vias oncogênicas como RAS, MYC e PI3K/AKT, o que confere às células tumorais maior capacidade de invasão, ativação da angiogênese, evasão do sistema imune e resistência à apoptose (CASACUBERTA-SERRA *et al.*, 2024). Finalmente, na fase de metástase, as células atingem outras regiões do corpo, podendo formar novos focos, o que caracteriza a malignidade e a letalidade da doença (LENZ, 2024).

O entendimento da biologia do câncer foi profundamente influenciado pelos trabalhos de Douglas Hanahan e Robert Weinberg, que descreveram de forma abrangente os processos moleculares e celulares envolvidos na tumorigênese (Figura 1). Em 2000, os autores identificaram, inicialmente, seis capacidades adquiridas pelas células malignas: a sustentação de sinalização proliferativa, a evasão à supressores de crescimento, resistência à morte celular, imortalidade replicativa, angiogênese, invasão e metástase (HANAHAN; WEINBERG, 2000). Em 2011, Hanahan e Weinberg ampliaram o modelo original com a

inclusão de duas características emergentes: a reprogramação do metabolismo energético celular e a evasão da resposta imune. Além disso, reconheceram dois aspectos facilitadores (instabilidade genômica e a promoção de inflamação) como elementos-chave que sustentam a aquisição das demais características associadas à progressão maligna (HANAHAAN; WEINBERG, 2011). Recentemente, Hanahan (2022) destacou a importância do desbloqueio da plasticidade fenotípica, da reprogramação epigenética não mutacional, dos microbiomas polimórficos e da senescência nesse cenário (HANAHAAN, 2022).

Figura 1. Representação dos principais *hallmarks* do câncer, segundo Hanahan e Weinberg. A imagem ilustra as características biológicas fundamentais que sustentam o crescimento tumoral e a progressão maligna.



Fonte: Adaptado de Hanahan, 2022.

A sustentação da sinalização proliferativa é um dos principais *hallmarks*. Diferentemente dos tecidos normais, que regulam rigorosamente sinais mitogênicos para manter a homeostase tecidual, as células tumorais apresentam um controle autônomo de suas atividades (CICCARONE; CIRIOLO, 2023). Essa independência envolve, frequentemente, a superexpressão ou a ativação de receptores extracelulares de fatores de crescimento, muitos dos quais pertencem à família das tirosina quinases (ENRICO BENA *et al.*, 2021). Entre as principais vias ativadas estão a RAS/MAPK, PI3K/AKT e JAK/STAT, que promovem a progressão do ciclo celular, o aumento no tamanho da célula, a inibição da apoptose e mudanças no metabolismo energético (FEITELSON *et al.*, 2015). Nesse cenário, a inativação de genes supressores de tumor é importante, de modo que mutações, deleções ou alterações epigenéticas, garantem, molecularmente, a malignidade. Entre os principais

exemplos estão os genes *RBI* e *TP53*, que codificam, respectivamente, as proteínas RB e p53, fundamentais para o bloqueio da progressão do ciclo celular e para a resposta a danos genéticos (CAI *et al.*, 2022) (SCHEEL; SCHAFER, 2023). Paralelamente, a resistência à morte celular, especialmente por apoptose, sustenta a sobrevivência de células malignas (CICCARESE, 2022). A superexpressão de proteínas antiapoptóticas da família BCL-2, a inativação de genes pró-apoptóticos como *BAX* ou *PUMA*, ou ainda mutações em reguladores centrais como *TP53*, são eventos amplamente descritos (JI *et al.*, 2023; PENG *et al.*, 2022). Essa desregulação confere vantagem seletiva às células transformadas, incluindo resistência ao tratamento oncológico (D'AMICO; DE AMICIS, 2024). Além disso, a imortalidade replicativa permite a ampliação clonal e o desenvolvimento de lesões macroscópicas (ALI; WALTER, 2023; CHEN *et al.*, 2025), fenômeno que ocorre quando as células superam barreiras como a senescência e a morte celular induzida pelo encurtamento dos telômeros (CLAUDE; DECOTTIGNIES, 2020).

A angiogênese, por sua vez, permite uma expansão no suprimento de oxigênio e nutrientes às células malignas (KAUR; ROY, 2024). Adicionalmente, a vascularização do tumor facilita a eliminação de resíduos metabólicos e dióxido de carbono (LIU *et al.*, 2025). Em tecidos normais, a formação de novos vasos é um processo controlado e geralmente estimulado apenas em situações específicas, como na cicatrização de feridas (LORENC *et al.*, 2024). Já nos tumores é continuamente ativado, transformando a vasculatura normalmente quiescente em um sistema dinâmico de formação de novos vasos (KAUR; ROY, 2024; LIU, Z. L. *et al.*, 2023). Envolve fatores pró-angiogênicos, como o VEGF-A (LORENC *et al.*, 2024) e modulam o microambiente tumoral, contribuindo tanto para seu crescimento quanto para a invasão e metástase (LIU *et al.*, 2025). Durante esses processos, células neoplásicas originadas de epitélios frequentemente perdem características epiteliais e adquirem um perfil mesenquimal, o que é denominado de transição epitélio-mesenquimal (EMT). Os principais marcadores são: perda da expressão de E-caderina por regulação negativa transcricional ou mutações inativadoras (NA *et al.*, 2020) e aumento da expressão de N-caderina. Fatores transcricionais como Snail, Slug, Twist e ZEB1/2 também estão envolvidos (PÉREZ-MORENO *et al.*, 2023). A EMT facilita a invasão de tecidos adjacentes, a resistência à morte celular programada e a disseminação das células transformadas (CHEN *et al.*, 2024; LU *et al.*, 2023).

Células tumorais também reprogramam seu metabolismo energético por meio do chamado efeito Warburg, no qual preferem a glicólise para gerar ATP mesmo na presença

de oxigênio (TUFAIL *et al.*, 2024). Embora essa via seja menos eficiente na produção de energia, favorece a geração de metabólitos essenciais para a biossíntese celular, como lipídios e aminoácidos, o que sustenta a rápida proliferação (NONG *et al.*, 2023; TANG *et al.*, 2024). Para compensar essa menor eficiência, essas células aumentam a expressão de transportadores de glicose, como o GLUT1, intensificando sua captação (FAUBERT *et al.*, 2020; XUEKAI *et al.*, 2024). Essa reprogramação metabólica não apenas sustenta a proliferação celular, mas também contribui para a resistência ao estresse oxidativo, à apoptose e para a adaptação ao microambiente tumoral (NONG *et al.*, 2023). Interessantemente, mesmo diante de tantas alterações, o sistema imunológico não elimina de forma eficiente células malignas. Para isso, as células tumorais contribuem ativamente para a evasão imunológica por meio da secreção de citocinas imunossupressoras, como o TGF- β , do recrutamento de células reguladoras, como Tregs e MDSCs (células supressoras derivadas de mieloides), e da modulação negativa da apresentação de antígenos, o que favorece sua própria sobrevivência (MARTINEZ-JIMENEZ *et al.*, 2023).

A instabilidade genômica é um dos principais pilares da tumorigênese e se refere a mudanças nas taxas de mutação que ocorre ao longo da evolução clonal das células tumorais (CHEN *et al.*, 2022). Esse fenômeno é impulsionado por um aumento na suscetibilidade a agentes mutagênicos e por disfunções na maquinaria de reparo e manutenção do genoma (GUJAR *et al.*, 2025). A falha ou inativação desses mecanismos de controle resulta em uma mutabilidade aumentada que é definida como facilitadora do processo oncogênico (HOSEA *et al.*, 2024). A inflamação também é assim considerada e, embora inicialmente seja ativada na tentativa de eliminar as células cancerosas, evidências mais recentes demonstram que ela favorece o crescimento tumoral (XIE *et al.*, 2025). Células do sistema imune inato, como macrófagos associados ao tumor, mastócitos e neutrófilos, secretam mediadores inflamatórios que promovem a modulação do microambiente tumoral, facilitando processos como angiogênese, remodelação da matriz extracelular, invasão tecidual e metástase (LIU, X. *et al.*, 2023; NISHIDA; ANDOH, 2025). Além disso, esses mediadores inflamatórios podem induzir a EMT (XIE *et al.*, 2025; ZHAO *et al.*, 2021).

O desbloqueio da plasticidade fenotípica representa uma aquisição funcional emergente que confere às células neoplásicas a capacidade de evadir às vias de diferenciação terminal (TIMAR *et al.*, 2023). Assim, a permanência em estados parcialmente diferenciados permite que as células tumorais sustentem um fenótipo progenitor, com intensa capacidade de divisão (ZHENG, S. *et al.*, 2022). Adicionalmente, a reprogramação epigenética não

mutacional surge como uma estratégia para escapar das limitações tradicionais associadas à diferenciação terminal (COSTA *et al.*, 2023). Metilações no DNA e modificações nas histonas reprogramam a expressão gênica e ampliam a plasticidade fenotípica (ESTELLER *et al.*, 2024). Já a senescência, inicialmente considerada essencial à homeostase, também contribui para o fenótipo maligno, uma vez que células senescentes secretam sinais proliferativos, pró-angiogênicos e imunossupressores (DONG *et al.*, 2024). Finalmente, a diversidade microbiana nos tecidos de barreira, como o trato gastrointestinal, pulmões, mama e sistema urogenital, tem se mostrado fundamental na modulação da malignidade (SEVCIKOVA *et al.*, 2023). De fato, a variação nos microbiomas tem se consolidado como um fator importante, impactando na iniciação, evolução e resposta ao tratamento (CIERNIKOVA *et al.*, 2023). Todas essas características ilustram a complexidade do câncer e como se adapta de maneira altamente dinâmica (HANAHAN, 2022). O estudo contínuo desses mecanismos oferece novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, capazes de atingir não apenas as células cancerígenas, mas também os diversos fatores que contribuem para a sua sobrevivência e progressão (LOPEZ-OTIN *et al.*, 2023).

2 Glândula Mamária: fisiologia e alterações patológicas

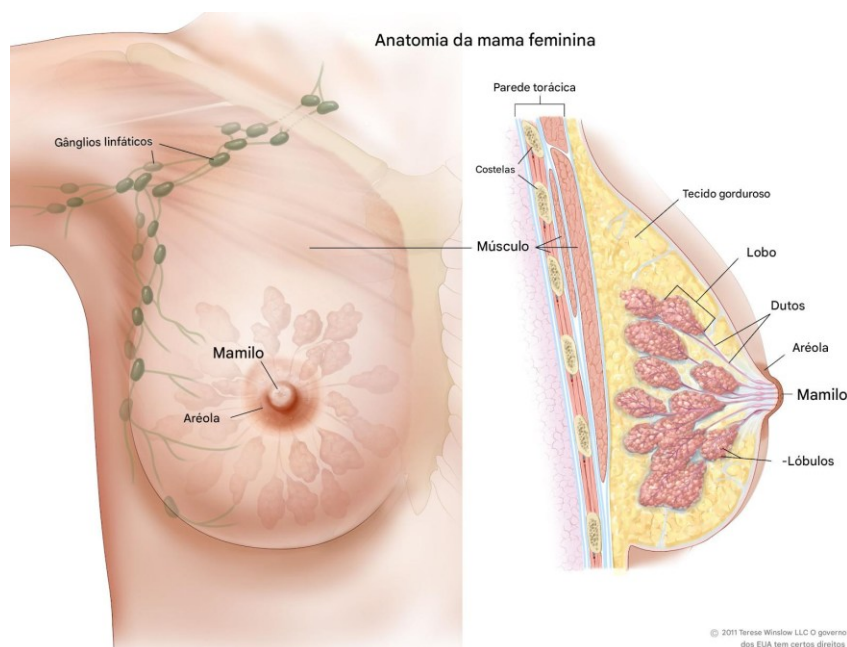
A glândula mamária é um órgão altamente especializado localizado em ambos os lados da parede torácica anterior. Embora presente em ambos os sexos, ela se desenvolve de forma significativa nas mulheres, desempenhando um papel fundamental na reprodução (BISWAS *et al.*, 2022). Sua principal função é a secreção de leite, que alimenta a prole durante o período de amamentação. Além disso, é um órgão apócrino, pois sua secreção envolve a liberação de parte do citoplasma das células secretoras (GEIGER; HOVEY, 2023).

Anatomicamente, as glândulas mamárias estão localizadas na região peitoral, sobre a fáscia superficial, com uma extensão que vai da 2ª à 6ª costela, e da borda esternal até a linha axilar média. Essa disposição permite que o órgão desempenhe adequadamente suas funções, com destaque para a cauda axilar de Spence, que se projeta na axila (DE ALMEIDA *et al.*, 2021). Além disso, a mama é dividida em três partes: pele, parênquima e estroma, sendo cada uma responsável por componentes específicos da estrutura e função da glândula (MABASA *et al.*, 2025).

A pele, composta pelo mamilo e pela aréola, é adaptada para a amamentação. O mamilo, localizado no 4º espaço intercostal, contém de 15 a 20 ductos lactíferos e é composto

de fibras musculares (Figura 2) (INSTITUTE, 2025). A aréola, ao redor do mamilo, é rica em glândulas sebáceas que produzem secreções oleosas, ajudando na proteção da região durante a amamentação (BISWAS *et al.*, 2022). O parênquima mamário, formado por ductos ramificados e lóbulos secretores, é responsável pela produção e transporte do leite, que se acumula nos seios lactíferos antes da liberação (FERNANDEZ *et al.*, 2020). O estroma, composto por áreas fibrosas e gordurosas, sustenta o parênquima mamário com as fibras de colágeno formando os ligamentos suspensores de Cooper, que fixam a glândula à fáscia peitoral (GEIGER; HOVEY, 2023).

Figura 2. Representação anatômica da mama feminina. Na figura encontram-se destacados: (i) os lobos, lóbulos e ductos, os quais são responsáveis pela produção e transporte de leite; (ii) o tecido adiposo que confere forma à mama; (iii) os músculos e a parede torácica que proporcionam suporte e (iv) o sistema linfático, que inclui os linfonodos responsáveis por filtrar a linfa e auxiliar na defesa contra infecções e doenças.



Fonte: Adaptado do National Cancer Institute (NCI), 2025.

O desenvolvimento embrionário da glândula é semelhante em ambos os sexos, mas, na puberdade, ocorre o aumento significativo do volume mamário nas mulheres, influenciado por hormônios como estrogênio, progesterona e hormônio de crescimento. Durante a gravidez, a mama se prepara para a lactação, com o crescimento dos ductos e a formação de alvéolos secretores (SHIM *et al.*, 2023). Com o término da lactação, os alvéolos encolhem, mas a glândula não retorna ao seu tamanho pré-puberal. Após a menopausa, ocorre uma regressão natural, com diminuição do tecido glandular e aumento do tecido adiposo devido à queda nos níveis de estrogênio (ENGLUND; SUMBALOVA

KOLEDOVA, 2025). Diante dessas mudanças estruturais e hormonais ao longo da vida, diversas alterações e patologias podem acometer o órgão, sendo importante compreender suas características e implicações clínicas (SANTOS *et al.*, 2023).

As lesões mamárias benignas são diversas e, geralmente, não são fatais. As mais comuns são as alterações fibrocísticas, que afetam principalmente o ducto e o epitélio lobular da mama. Podem ser divididas em duas categorias: proliferativas e não proliferativas (FENTON; BOUKNIGHT, 2025). As lesões não proliferativas incluem cistos e áreas de tecido fibrótico, enquanto as proliferativas englobam condições como hiperplasia epitelial e adenose esclerosante, que envolvem um aumento do número de células nas glândulas mamárias, mas sem características cancerígenas (HUGHES, 2023). O fibroadenoma também é uma lesão benigna comum, formada por tecido glandular e estromal (CHEN, Z. *et al.*, 2023). São mais frequentes em mulheres jovens e podem crescer ou regredir conforme os níveis hormonais, sendo especialmente ativos durante a gravidez ou no final do ciclo menstrual (RAMALA *et al.*, 2023). Outras lesões benignas incluem o tumor filoide e o papiloma intraductal (BARTELS *et al.*, 2024; YU *et al.*, 2022).

O Câncer de Mama (CM) representa a neoplasia maligna mais prevalente entre as mulheres (NOLAN *et al.*, 2023). Esses tumores originam-se da proliferação desordenada de células epiteliais do tecido mamário, podendo afetar diferentes estruturas, como ductos e lóbulos, o que contribui para a variedade de seus subtipos histológicos e moleculares (TABAR *et al.*, 2022). Além disso, a heterogeneidade intrínseca do CM torna seu manejo clínico complexo, demandando abordagens personalizadas que considerem suas particularidades, o que tem se mostrado essencial à sobrevivência e qualidade de vida das pacientes (TABAR *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2023).

3 Câncer de Mama

3.1 Epidemiologia

O CM é uma das principais causas de morbidade e mortalidade pela doença entre mulheres em todo o mundo (PENBERTHY *et al.*, 2023). Em 2022, foram observados cerca de 2,3 milhões de novos casos e aproximadamente 670 mil mortes, o que corresponde a 23,8% dos novos diagnósticos de câncer e 15,4% das mortes pela doença em mulheres, excluindo os cânceres de pele não melanoma (BRAY *et al.*, 2024).

Nos Estados Unidos, as projeções para 2025 reforçam essa tendência, com expectativa de aproximadamente 317 mil novos casos e 42 mil mortes pela doença (SIEGEL *et al.*, 2025). No Brasil, os dados também são alarmantes. O CM acomete mulheres em todas as regiões do país, com maior concentração de casos nas regiões Sul e Sudeste. Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para cada ano do triênio 2023-2025 são esperados aproximadamente 73.610 novos casos, o que corresponde a uma taxa ajustada de incidência de 66,54 casos/100.000 mulheres (Figura 3) (INCA, 2022). Quanto ao número de óbitos, em 2021, a taxa de mortalidade ajustada por idade foi de 11,71 mortes/ 100.000 mulheres. Esses números evidenciam a relevância da doença na saúde pública global, ressaltando a importância de políticas efetivas de rastreamento, diagnóstico precoce e acesso ao tratamento para reduzir a mortalidade e o impacto social da doença (PENBERTHY *et al.*, 2023).

Figura 3. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em mulheres brasileiras para o triênio 2023-2025. Foram excluídos os dados referentes ao câncer de pele não melanoma. O câncer de mama permanece como o mais frequente.



	Localização primária	Casos	%
Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
	Cólon e Reto	23.660	9,7%
	Colo do útero	17.010	7,0%
	Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6,0%
	Glândula Tireoide	14.160	5,8%
	Estômago	8.140	3,3%
	Corpo do útero	7.840	3,2%
	Ovário	7.310	3,0%
	Pâncreas	5.690	2,3%
	Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

Fonte: Adaptado do Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2022.

3.2 Fatores de risco, diagnóstico e estadiamento

O CM é uma doença multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais (OBEAGU; OBEAGU, 2024). Mulheres com histórico

prévio de CM apresentam risco aumentado da doença (LIU *et al.*, 2021). Além disso, mutações genéticas herdadas, embora raras, estão associadas a aproximadamente 5% a 10% dos casos de CM, envolvendo principalmente os genes supressores de tumor *BRCA1* (cromossomo 17) e *BRCA2* (cromossomo 13) (SHEN *et al.*, 2021). A idade avançada constitui outro fator importante, uma vez que aproximadamente 80% dos pacientes com CM têm idade superior a 50 anos e 40% são mulheres com mais de 65 anos (LUKASIEWICZ *et al.*, 2021). A densidade mamária, determinada geneticamente, também é um fator de risco, sendo caracterizada por maior quantidade de ductos lactíferos, glândulas e tecido conjuntivo, o que dificulta o exame mamográfico devido à similaridade radiológica entre tecido denso e lesões neoplásicas (BODEWES *et al.*, 2022; LYNGE *et al.*, 2023). Eventos reprodutivos específicos, como menarca precoce, nuliparidade, idade avançada da primeira gestação e menopausa tardia, influenciam para a doença devido a uma maior exposição hormonal do tecido mamário (OBEAGU; OBEAGU, 2024).

Os fatores modificáveis também devem ser considerados. A obesidade está associada ao aumento do risco e da agressividade da doença e a atividade física regular é reconhecida como protetora contra o CM. Os metabólitos do álcool exercem efeitos carcinogênicos diretos e indiretos, e o consumo excessivo pode contribuir para o ganho de peso, intensificando o risco associado (CHOWDHRY *et al.*, 2023; COHEN *et al.*, 2023). O tabagismo, tanto ativo quanto passivo, contribui para o desenvolvimento do CM por meio da liberação de carcinógenos que alcançam o tecido mamário, onde favorecem mutações em oncogenes e genes supressores tumorais, como o *TP53* (ALDAKHEEL *et al.*, 2021).

A detecção precoce do CM constitui um dos principais determinantes para o aumento das taxas de sobrevida e para a adoção de condutas terapêuticas mais eficazes. Nesse contexto, as modalidades de imagem representam ferramentas indispensáveis tanto no rastreamento quanto na caracterização morfofuncional das lesões suspeitas (GILBERT; PINKER-DOMENIG, 2019). A mamografia digital permanece como o método padrão-ouro para o rastreamento populacional do CM e, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde, é recomendada para mulheres entre 50 e 69 anos, com periodicidade bienal (SALA *et al.*, 2025). Quando necessário, pode ser complementada por ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM), especialmente na investigação de achados inconclusivos ou no estadiamento locorregional da doença (NICOSIA *et al.*, 2023). A US também é empregada no planejamento de biópsias guiadas por imagem e na avaliação da axila (GILBERT; PINKER-DOMENIG, 2019). Já a RM, por sua elevada sensibilidade, destaca-se na

avaliação da extensão tumoral, na detecção de doenças multifocais e multicêntricas e na identificação de carcinoma não invasivo, sobretudo em pacientes de alto risco (GAO *et al.*, 2021).

A tomossíntese mamária digital, uma técnica tridimensional avançada, supera limitações da mamografia convencional ao reduzir o efeito de sobreposição dos tecidos fibroglandulares, melhorando a acurácia diagnóstica, especialmente em mamas densas (MONTICCILO, 2023). A mamografia com contraste, por sua vez, associa a análise morfológica convencional à avaliação funcional da neovascularização tumoral, oferecendo sensibilidade diagnóstica semelhante à da RM, com potencial aumento de especificidade (CHUNG *et al.*, 2024). Essas ferramentas, em conjunto, promovem uma abordagem diagnóstica mais precisa e abrangente do CM (BENITEZ FUENTES *et al.*, 2024). Frente a achados suspeitos em qualquer um desses métodos de imagem, a biópsia mamária é indicada como etapa essencial para confirmação diagnóstica, uma vez que possibilita a análise histopatológica da lesão por especialista, o estadiamento e a definição da conduta clínica (SILVA *et al.*, 2023).

O estadiamento do CM é um componente fundamental no planejamento terapêutico e na definição do prognóstico da doença. Tradicionalmente baseado no sistema TNM (Tumor, Nódulo, Metástase), desenvolvido na década de 1940 por Pierre Denoix e posteriormente adotado pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) a partir de 1959, esse método descreve a extensão anatômica do tumor, considerando o tamanho da lesão primária (T), o envolvimento de linfonodos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M) (CSERNI *et al.*, 2018). O CM é classificado em diferentes estágios, que variam do estágio 0 ao IV, com implicações diretas sobre as estratégias de tratamento e a sobrevida dos pacientes (KOH; KIM, 2019). O estágio 0 refere-se ao câncer *in situ*, caracterizado pela ausência de invasão do tecido adjacente. Os estágios iniciais (I e II) indicam tumores de menor extensão, com ou sem envolvimento limitado de linfonodos (DA LUZ *et al.*, 2022). Os estágios localmente avançados (III) compreendem tumores maiores, com possível invasão de estruturas adjacentes ou acometimento de múltiplos linfonodos. Por fim, o estágio IV refere-se à doença metastática, com disseminação hematogênica para órgãos distantes (TEICHGRAEBER *et al.*, 2021).

Recentemente, no AJCC Cancer Staging Manual (8ª edição, adotada em 1º de janeiro de 2018), o estadiamento do CM passou a incorporar, além dos critérios anatômicos tradicionais (sistema TNM), parâmetros prognósticos biológicos, como o grau histológico

do tumor, o status dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP), a superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), bem como marcadores de proliferação celular, como o Ki-67, e, em determinados casos, perfis de expressão gênica (ZHU; DOGAN, 2021). Essa abordagem, denominada estadiamento prognóstico, permite uma estratificação mais refinada da doença, ao integrar a extensão anatômica à biologia tumoral (GIULIANO *et al.*, 2018). Com isso, pacientes com características anatômicas semelhantes podem apresentar estágios prognósticos distintos, o que impacta diretamente na definição da conduta terapêutica e na estimativa de sobrevida (TEICHGRAEBER *et al.*, 2021).

3.3 Classificação histológica

A análise morfológica do CM identifica aspectos fundamentais como a delimitação da lesão ao epitélio mamário ou sua extensão invasiva ao estroma adjacente e a estrutura anatômica de origem, se ductal ou lobular (NASCIMENTO; OTONI, 2020). O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é caracterizado pela proliferação de células neoplásicas limitadas ao interior dos ductos, sem invasão do estroma adjacente (HUANG *et al.*, 2024). O CDIS é uma lesão pré-maligna que pode (ou não) evoluir para o carcinoma ductal invasivo (CDI) (WILSON *et al.*, 2022). A detecção precoce do CDIS, geralmente por meio de mamografia, é essencial para o manejo clínico, uma vez que apresenta baixo risco imediato de progressão, embora necessite de planejamento terapêutico (HULAHAN; ANGEL, 2024). Clinicamente, o CDIS corresponde ao estágio 0 do CM (TIMBRES *et al.*, 2023).

O carcinoma lobular *in situ* (CLIS) caracteriza-se por uma proliferação anormal de células no lóbulos mamários, sem invasão do estroma adjacente (COPE; PROVENZANO, 2023). Em geral, o CLIS é um achado ocasional em biópsias e raramente é detectado por métodos de imagem ou exame clínico (WEN; BROGI, 2018). Diferentemente do CDIS, o CLIS é considerado mais um marcador de risco para o desenvolvimento futuro de carcinoma invasivo do que um precursor direto. Aproximadamente 7 a 12% das pacientes com CLIS evoluem para câncer invasivo, que pode acometer ambas as mamas (COPE; PROVENZANO, 2023; TIMBRES *et al.*, 2023). Dessa forma, o diagnóstico de CLIS implica na necessidade de acompanhamento rigoroso e, em alguns casos, intervenções profiláticas para reduzir o risco de progressão (SOKOLOVA; LAKHANI, 2021).

Entre os casos recém-diagnosticados de CM, aproximadamente 80% correspondem ao carcinoma ductal invasivo (CDI) e a maioria dos demais como carcinoma lobular invasivo (CLI) (BELTRÁN PARRA *et al.*, 2024). O CDI, também denominado carcinoma ductal infiltrante, representa a forma mais prevalente da doença. Originando-se no epitélio dos ductos mamários, o CDI pode invadir o estroma adjacente e disseminar-se por via hematogênica ou linfática para órgãos distantes (CONTI *et al.*, 2024). O CDI pode ser subdividido em dois grandes grupos: os sem subtipo específico, ou não especial (IDC-NST), quando não há critérios morfológicos suficientes para enquadramento em uma categoria histológica definida, e os de subtipo especial, que apresentam características estruturais, celulares e moleculares bem estabelecidas (CONTI *et al.*, 2024). Aproximadamente 60% das neoplasias mamárias invasivas são IDC-NST (BADOWSKA-KOZAKIEWICZ *et al.*, 2017). Caracteriza-se por significativa heterogeneidade morfológica, pleomorfismo celular, nucléolos proeminentes, elevada taxa mitótica e presença frequente de necrose e calcificações (KUMARASWAMY *et al.*, 2023). Dentre os subtipos especiais mais frequentes, destacam-se os carcinomas medular, metaplásico, apócrino, mucinoso, cribriforme, tubular, neuroendócrino, além das variantes clássica e pleomórfica do carcinoma lobular (KOUFOPOULOS *et al.*, 2022).

O carcinoma lobular invasivo (CLI) é o segundo subtipo mais prevalente do CM invasivo, representando cerca de 5 a 15% dos casos (QUIRKE *et al.*, 2024). Caracteriza-se por um padrão de crescimento infiltrativo e linear, frequentemente associado à perda da expressão de E-caderina, o que pode torná-lo mamograficamente oculto e de difícil diagnóstico clínico (NASCIMENTO; OTONI, 2020). O CLI tende a ser multifocal, multicêntrico e bilateral, e comumente é diagnosticado em estágios mais avançados em comparação ao CDI (MAKHLOUF *et al.*, 2024).

3.4 Classificação molecular

A classificação molecular do CM é baseada na expressão de RE, RP e HER2. Assim, são definidos e aplicados clinicamente quatro subtipos com perfis biológicos distintos, associados a diferentes desfechos e respostas terapêuticas (ORRANTIA-BORUNDA *et al.*, 2022). O subtipo Luminal A é o mais prevalente, correspondendo a aproximadamente 50–60% dos casos (CHEN *et al.*, 2024). É caracterizado pela expressão de RE e RP, ausência de superexpressão do HER2 e baixos níveis do marcador proliferativo Ki-67 (menos de

20%) (POUDEL *et al.*, 2019). Esses tumores geralmente apresentam grau histológico baixo, crescimento lento e maior diferenciação morfológica, estando associados a melhor prognóstico e maior sobrevida global (ORRANTIA-BORUNDA *et al.*, 2022). Molecularmente, destacam-se por alterações genéticas limitadas, com recorrência de mutações em genes como *PIK3CA*, *GATA3* e *CDH1*, e relativa estabilidade genômica (EROLE *et al.*, 2012). Por conseguinte, os Luminal A apresentam menores taxas de recidiva em comparação a outros subtipos, além de evolução clínica mais favorável mesmo nos casos de recorrência (POUDEL *et al.*, 2019).

O subtipo Luminal B expressa RE e/ou RP com níveis elevados do marcador proliferativo Ki-67 (geralmente >20%), podendo ou não apresentar HER2 (MOURA *et al.*, 2025). Corresponde a aproximadamente 10–20% dos tumores luminais e apresenta maior grau histológico e instabilidade genômica em comparação ao Luminal A, com alterações cromossômicas específicas que levam à ativação de oncogenes como *CCND1* e *FGFR1* (TESTA *et al.*, 2020). Mutações recorrentes são observadas em genes como *TP53*, *PIK3CA* e *PTEN*, além de fenótipos hipermetilados em subgrupos distintos (FUMAGALLI *et al.*, 2020). Clinicamente, está associado a maior taxa de recidiva e sobrevida global reduzida em relação ao Luminal A (ORRANTIA-BORUNDA *et al.*, 2022).

O subtipo HER2-enriquecido representa cerca de 10–15% dos casos e é caracterizado pela superexpressão da proteína HER2 e a ausência de RE e RP (SCHETTINI *et al.*, 2020). Biologicamente agressivo, apresenta alto grau histológico, intensa instabilidade cromossômica e elevada taxa proliferativa (REDITI *et al.*, 2024). Mutações recorrentes em genes como *TP53* e *PIK3CA*, bem como padrões de mutagênese associados à atividade da enzima APOBEC, contribuem para a heterogeneidade molecular observada nesse subtipo (HOHMANN *et al.*, 2025). Os tumores HER2-enriquecidos estão associados a maior risco de recidiva e pior sobrevida quando comparados aos subtipos luminais (MERCOGLIANO *et al.*, 2023).

O CM triplo-negativo (CMTN) representa cerca de 15–20% dos casos e não expressa RE, PR e HER2 (ORRANTIA-BORUNDA *et al.*, 2022). É um subtipo altamente heterogêneo, com predominância do perfil basal-like, e frequentemente apresenta alterações em vias críticas para a proliferação celular e sobrevivência tumoral, como a via PI3K/AKT/mTOR, MAPK, além da sinalização mediada pelo receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (HU *et al.*, 2024). Mutações recorrentes em genes supressores de tumor, como *TP53*, e defeitos em genes de reparo de DNA, incluindo *BRCA1*

e *BRCA2*, são comuns e contribuem para a instabilidade genômica e alta taxa proliferativa (YIN *et al.*, 2020). A expressão aumentada de marcadores de proliferação, como Ki-67, e a ativação de vias inflamatórias e imunomoduladoras também fazem parte da biologia complexa deste subtipo (ZAGAMI; CAREY, 2022).

Dessa maneira, a classificação molecular do CM constitui uma ferramenta essencial na caracterização biológica dos tumores, permitindo a estratificação precisa das pacientes com base em marcadores prognósticos e preditivos (ZHANG, 2023). A incorporação dessa abordagem molecular à prática clínica tem consolidado o modelo de oncologia personalizada, no qual o perfil biológico tumoral direciona estratégias terapêuticas específicas, com maior eficácia e precisão (THUC NGUYEN *et al.*, 2023). No entanto, subtipos como o TN ainda representam um desafio considerável, dada sua heterogeneidade molecular, agressividade clínica e limitada disponibilidade de alvos terapêuticos, evidenciando a necessidade contínua de avanços na sua caracterização (XIONG *et al.*, 2024; ZAGAMI; CAREY, 2022).

3.6 Tratamento

A abordagem terapêutica do CM é orientada tanto pelas características histopatológicas e moleculares do tumor quanto pelo estado clínico geral das pacientes (XIONG *et al.*, 2025). A cirurgia representa uma intervenção central no manejo da doença, de modo que podem ser adotadas a mastectomia, caracterizada pela remoção completa da glândula mamária, e a cirurgia conservadora da mama (quadrantectomia), que consiste na ressecção do tumor com margens cirúrgicas livres, preservando o tecido mamário remanescente (GOLARA *et al.*, 2024). A quadrantectomia é indicada em tumores unifocais e de menor extensão, enquanto a mastectomia é preferida em casos de neoplasias extensas, multifocais ou com contraindicação à radioterapia (AWAD *et al.*, 2025). A radioterapia adjuvante constitui uma estratégia fundamental, especialmente após a cirurgia conservadora, por sua capacidade de reduzir significativamente o risco de recidiva local e melhorar o controle locorregional da doença (POLGÁR *et al.*, 2022). O planejamento radioterápico é frequentemente guiado por tomografia computadorizada, o que permite maior precisão na delimitação da região do tumor a ser tratada (KOLAROVA *et al.*, 2024). Entre os efeitos adversos mais comuns estão toxicidades cutâneas, como eritema, descamação e dor, além de alterações de sensibilidade na região irradiada (BURKE *et al.*, 2022).

A hormonioterapia visa inibir a atividade dos hormônios em células tumorais mamárias que apresentam RE (MUTEBI *et al.*, 2020). Destacam-se os moduladores seletivos de REs (SERMs), degradadores seletivos de REs (SERDs) e inibidores de aromatase (AIs) (HERNANDO *et al.*, 2021). Os SERMs, como o tamoxifeno, competem com o estrogênio ligando-se ao RE, alterando a conformação de seu domínio de ligação ao ligante (KIM; LUKONG, 2025). Já os SERDs bloqueiam totalmente a via de sinalização do RE e tem superado os problemas de resistência associados ao Tamoxifeno (BHATIA *et al.*, 2023). O Fulvestrant é o principal SERD aplicado atualmente, o qual inibe a dimerização do receptor e, consequentemente, bloqueia a translocação do RE para o núcleo, causando sua degradação (HERNANDO *et al.*, 2021). Finalmente, a aromatase é uma enzima do citocromo P450 envolvida na conversão de andrógenos em estrogênios, sendo sua expressão aumentada em tumores de mama hormônio-dependentes e associada a níveis elevados de estrogênio intratumoral (CACIOLLA *et al.*, 2020). Os AIs atuam bloqueando essa enzima, reduzindo a síntese de estrogênio (DI NARDO *et al.*, 2021). O exemestano, por exemplo, é um inibidor esteroideal que se liga de forma irreversível ao sítio ativo da aromatase, levando à sua inativação (SERRANO *et al.*, 2023).

Para o tratamento do CM também são adotados anticorpos. O trastuzumabe, anticorpo monoclonal anti-HER2, é o mais amplamente utilizado, sendo responsável por expressiva redução da recorrência tumoral e a melhora da sobrevida global (SWAIN *et al.*, 2023). Sua administração por um ano é recomendada para tumores HER2-positivos, incluindo os pequenos e sem comprometimento linfonodal (CAMILLI *et al.*, 2024). Os inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), por sua vez, são indicados para pacientes com CMTN portadores de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. As PARPs participam da reparação de quebras simples no DNA, e sua inibição em células com deficiência na recombinação homóloga, como aquelas com mutações em *BRCA1/2*, promove o acúmulo de quebras duplas não reparadas, resultando em instabilidade genômica e apoptose (DALY *et al.*, 2024; JAIN *et al.*, 2024). Além disso, os inibidores como olaparibe, rucaparibe, niraparibe, talazoparibe e veliparibe também têm demonstrado eficácia clínicas nesses tumores (CORTESI *et al.*, 2021).

A imunoterapia também tem se destacado no tratamento do CM, especialmente do CMTN, uma vez que apresenta características favoráveis à modulação imune (SRIRAMULU *et al.*, 2024). Embora o CM, historicamente, tenha sido considerado pouco imunogênico, evidências crescentes demonstram que determinados subtipos exibem

significativa infiltração de linfócitos tumorais (TILs) e expressão de proteínas de *checkpoint* imunológico, como PD-1 (proteína de morte celular programada 1), seu ligante PD-L1 (ligante de morte celular programada 1) e o CTLA-4 (antígeno 4 de linfócito T citotóxico), tornando-os suscetíveis à intervenção imunológica (LIU *et al.*, 2022). Nesse contexto, os inibidores de *checkpoint* imunológico, como os anticorpos monoclonais anti-PD-1 (pembrolizumabe, nivolumabe), anti-PD-L1 (atezolizumabe, durvalumabe) e anti-CTLA-4 (ipilimumabe), atuam restaurando a atividade efetora de células T previamente disfuncionais, revertendo a imunossupressão do microambiente tumoral (HEATER *et al.*, 2024). A eficácia da imunoterapia está intrinsecamente relacionada à carga mutacional tumoral (TMB), à presença de neoantígenos e à composição do microambiente imune, o que influencia diretamente a resposta a esse tratamento (DEBIEN *et al.*, 2023). Assim, a imunoterapia não apenas restabelece a capacidade funcional do sistema imunológico em reconhecer e eliminar células tumorais, como também promove uma resposta adaptativa duradoura, consolidando-se como uma estratégia promissora (LIU *et al.*, 2022).

Por fim, a quimioterapia continua sendo uma das abordagens mais consolidadas e amplamente utilizada, sobretudo nos casos em que as pacientes não são elegíveis para terapias alvo ou imunoterapias (LANGEH *et al.*, 2023). Atuando principalmente sobre células em rápida divisão, os agentes quimioterápicos promovem a destruição de células tumorais por meio de diferentes mecanismos, como a interferência na síntese de DNA, a indução de danos mitóticos e a geração de estresse oxidativo (DIEZ DE LOS RIOS DE LA SERNA *et al.*, 2024). Além disso, pode ser administrada em diferentes contextos clínicos, incluindo a quimioterapia neoadjuvante, adjuvante e de resgate, sendo frequentemente combinada a outras estratégias, como a radioterapia (FUNAUCHI *et al.*, 2025). O regime neoadjuvante tem se consolidado como uma estratégia essencial no tratamento pré-operatório do CM, ao promover a redução do volume tumoral, facilitar a realização de cirurgias conservadoras, viabilizar a ressecabilidade das lesões localmente avançadas e contribuir para a eliminação de micrometástases (CHEN, Y. *et al.*, 2023). Além disso, a resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante constitui um importante marcador prognóstico e pode orientar decisões terapêuticas subsequentes (BASKIN *et al.*, 2024).

4. Câncer de Mama triplo-negativo: perfil molecular e desafios clínicos

Do ponto de vista clínico e terapêutico, o CMTN demonstra agressividade marcada, com elevada instabilidade genômica, alta atividade mitótica e maior probabilidade de recidiva precoce, geralmente entre o primeiro e o terceiro ano após o diagnóstico (PONT *et al.*, 2024). Epidemiologicamente, esse subtipo predomina em mulheres jovens, especialmente na pré-menopausa, com maior frequência em populações negras e hispânicas, conforme demonstrado em estudos populacionais como o *Carolina Breast Cancer Study* (AYSOLA *et al.*, 2013). Além disso, fatores como menarca precoce, paridade elevada, curta duração da amamentação, índice de massa corporal aumentado e alta relação cintura-quadril estão associados a maior prevalência do CMTN, sugerindo a influência de determinantes hormonais, genéticos e ambientais na sua patogênese (KUMAR *et al.*, 2024). O prognóstico global do CMTN é desfavorável em comparação aos subtipos luminais, apresentando sobrevida reduzida, inclusive em fases iniciais da doença (ZAGAMI; CAREY, 2022). Metástases viscerais, especialmente para pulmões e cérebro, são as mais frequentes (ORRANTIA-BORUNDA *et al.*, 2022).

A ausência de alvos terapêuticos definidos limita as opções além da quimioterapia convencional, embora novas abordagens, como inibidores de PARP para pacientes com mutações *BRCA* e imunoterapias, estejam em desenvolvimento (ROSE *et al.*, 2020). Nesse contexto, a classificação proposta por Lehmann *et al.* (2011) contribuiu significativamente para a compreensão da heterogeneidade biológica do CMTN, ao identificar seis subtipos moleculares com características transcriptômicas e funcionais distintas (LEHMANN *et al.*, 2011). Posteriormente, em 2016, os mesmos autores refinaram essa classificação, consolidando ainda mais os perfis moleculares do CMTN e suas possíveis implicações terapêuticas (LEHMANN *et al.*, 2016). Dentre os subtipos, destacam-se: o basal-like 1 (BL1), caracterizado por alta expressão de genes relacionados à proliferação celular, especialmente aqueles envolvidos nas fases S e G2/M do ciclo celular (MARRA *et al.*, 2020), e por alterações em mecanismos de reparo de DNA, o que confere sensibilidade aumentada a agentes genotóxicos e inibidores de PARP (YIN *et al.*, 2020). Por outro lado, o basal-like 2 (BL2) apresenta ativação das vias EGFR, MET e IGF-1R (LIMSAKUL *et al.*, 2024), além de um perfil transcriptômico que inclui regulação do metabolismo lipídico e resposta a fatores de crescimento (OLSSON *et al.*, 2023). Complementarmente, também estão envolvidas vias como NGF e Wnt/ β -catenina (DOGRA *et al.*, 2020), associadas à sinalização inflamatória, proliferação celular e diferenciação. Diante dessas características,

estratégias terapêuticas direcionadas vêm sendo exploradas, incluindo inibidores de mTOR e agentes anti-EGFR, como lapatinibe, gefitinibe e cetuximabe (ZHAO *et al.*, 2020).

O subtipo mesenquimal (M) está associado a vias de migração celular e EMT (ENSENYAT-MENDEZ *et al.*, 2021). Além disso, apresenta elevada expressão de genes relacionados ao remodelamento da matriz extracelular, sinalização via TGF- β , Wnt e Notch, e marcadores típicos de células estromais (JEZEQUEL *et al.*, 2024). Possuem um fenótipo agressivo, com maior potencial metastático e resistência a terapias convencionais (ZHAO *et al.*, 2020). Finalmente, o subtipo luminal de receptor de andrógeno (LAR), embora não expresse RE, apresenta forte ativação de vias hormonais mediadas por receptor de andrógeno (RA), sendo sensível a terapias antiandrogênicas (HU *et al.*, 2024). Esse subtipo também exibe características transcriptômicas semelhantes aos tumores luminais do CM hormônio-dependente, com expressão aumentada de genes relacionados à diferenciação epitelial e metabolismo lipídico (VTORUSHIN *et al.*, 2022). Clinicamente, os tumores LAR tendem a apresentar menor taxa proliferativa, crescimento mais lento e padrão metastático distinto, com frequente acometimento ósseo (THOMPSON *et al.*, 2022).

No subtipo TN, a quimioterapia representa a principal e, muitas vezes, a única opção terapêutica sistêmica disponível (WANG; WU, 2023). Devido à sua elevada agressividade, alta taxa proliferativa e propensão à metástase precoce, o CMTN apresenta uma resposta inicial relativamente favorável à quimioterapia citotóxica, especialmente em neoadjuvância (LEE *et al.*, 2024). No entanto, a ausência de alvos moleculares definidos, aliada à elevada heterogeneidade intratumoral, contribui para elevadas taxas de recorrência e resistência ao tratamento. Além disso, os efeitos colaterais sistêmicos associados à baixa seletividade dos quimioterápicos convencionais ainda representam um desafio clínico significativo (DIEZ DE LOS RIOS DE LA SERNA *et al.*, 2024; FOLORUNSO *et al.*, 2023).

5 O papel dos lncRNAs na progressão tumoral

Os RNAs longos não codificantes (lncRNAs) são transcritos com mais de 200 nucleotídeos que não codificam cadeias polipeptídicas, constituindo um grupo heterogêneo de moléculas (KARAKAS; OZPOLAT, 2021). A maioria dos lncRNAs é transcrita pela RNA polimerase II, assim como os RNAs mensageiros (mRNAs), e frequentemente apresenta cap 5' e cauda poli(A) (MATTICK *et al.*, 2023). Essas moléculas podem ser classificados de acordo com sua localização genômica: os lncRNAs intergênicos (lincRNAs)

são transcritos em regiões entre genes codificadores, enquanto outros lncRNAs são produzidos em regiões que se sobrepõem a genes codificadores, podendo ser transcritos na mesma direção (*sense*) ou na direção oposta (*antisense*) (PISIGNANO; LADOMERY, 2021). Embora a funcionalidade da maioria dos lncRNAs ainda seja debatida, estudos recentes indicam um papel ativo na regulação da expressão gênica (KUMAR; BHANDARI, 2022), no controle da estrutura da cromatina (BOHMDORFER; WIERZBICKI, 2015), na resposta a danos no DNA (LUO *et al.*, 2024) e na regulação pós-transcricional dos mRNAs, incluindo o *splicing* e a tradução (SEBASTIAN-DELACRUZ *et al.*, 2021). Nesse cenário, os lncRNAs têm emergido como importantes reguladores da tumorigênese (AHMAD *et al.*, 2023), modulando uma variedade de processos celulares essenciais. Muitos desses transcritos participam da resposta ao dano no DNA e na EMT (HUARTE, 2015; KUMAR; BHANDARI, 2022).

O *lncATB* (RNA longo não codificante ativado por TGF- β), por exemplo, tem se destacado como um importante modulador da progressão tumoral, atuando especialmente na promoção da EMT (ZHANG *et al.*, 2019). Ele exerce sua função oncogênica principalmente como esponja da família miR-200, que, em condições fisiológicas, atuam como inibidores dessa transição (ZHU *et al.*, 2020). Assim, uma maior expressão de *lncATB* é acompanhada pelo aumento da expressão dos fatores de transcrição ZEB1 e ZEB2, o que favorece o fenótipo mesenquimal e intensifica a migração e a invasão celulares (ZHANG *et al.*, 2019). No CM, sua superexpressão foi associada a maior proliferação, formação de colônias e comportamento mais agressivo em linhagens de CMTN como a MDA-MB-231 (SHI *et al.*, 2015).

Além do *lncATB*, diversos outros lncRNAs têm sido identificados como moduladores pró-tumorais relevantes em múltiplos tipos de câncer, incluindo o CM. O *lncBANCR* (RNA não codificante ativado por BRAF), com 693 pares de bases, foi inicialmente identificado em células de melanoma e está envolvido na regulação da migração celular (MA *et al.*, 2018). Embora apresente um papel dual, atuando como oncogene ou supressor tumoral a depender do tipo de câncer (ZHOU *et al.*, 2021), no CM sua superexpressão tem sido consistentemente associada ao pior prognóstico, promovendo proliferação, invasão e metástase (LOU *et al.*, 2018). Estudos em outros tumores, como câncer colorretal, indicam que o *lncATB* favorece a EMT por meio da ativação das vias ERK-MAPK e PI3K-AKT (ZHANG *et al.*, 2018), associando-se a metástase e menor sobrevida.

O *lncLINC00958* é um transcrito longo não codificante predominantemente nuclear,

localizado no cromossomo 11 (LIANG *et al.*, 2021). Sua desregulação tem sido associada à progressão maligna, resistência à quimiorradioterapia, antiapoptose e linfangiogênese (WANG *et al.*, 2021; YAN *et al.*, 2024). Funciona como RNA endógeno competitivo (ceRNA), regulando a expressão gênica por meio da interação com microRNAs e ativando vias de sinalização, como a JAK/STAT3 (LI *et al.*, 2022). Inicialmente identificado como fator carcinogênico no câncer de bexiga (ZHEN *et al.*, 2021), o *lncLINC00958* também apresenta expressão aberrante em câncer gástrico, hepático, cervical, colorretal, pulmonar (LIANG *et al.*, 2021). Sua expressão anormal correlaciona-se com características clinicopatológicas adversas e pior prognóstico (WANG *et al.*, 2021).

O *lncLINC00941*, também denominado *lncMUF*, atua como um regulador positivo das células-tronco mesenquimais associadas ao câncer (YANG *et al.*, 2024). Atua tanto em níveis transcricionais quanto pós-transcricionais, influenciando processos fundamentais como proliferação, migração e invasão celular (PAN *et al.*, 2023). Sua expressão tem sido associada à progressão tumoral, destacando-se no câncer de pulmão, regulando positivamente a expressão de VEGF-A e favorecendo a angiogênese (REN *et al.*, 2021). Seus efeitos também já foram avaliados em câncer gástrico, carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, e câncer papilar de tireoide (MORGENSTERN; KRETZ, 2023).

Por fim, o *lncOIP5-AS1*, um transcrito antisense evolutivamente conservado localizado no cromossomo 15q15.1, está envolvido em múltiplos processos biológicos e patológicos, incluindo a oncogênese (MENG *et al.*, 2020). Inicialmente identificado como essencial para a neurogênese durante o desenvolvimento embrionário, no CM, seus níveis estão aumentados nos tecidos tumorais e apresentam correlação positiva com características clínicas associadas à gravidade da doença (WU *et al.*, 2021), como maior tamanho do tumor, presença de metástase nos linfonodos, classificação patológica avançada e estágios elevados segundo o sistema TNM (MENG *et al.*, 2020). Funcionalmente, o *lncOIP5-AS1* atua como oncogene, modulando a expressão de genes como *SOX2* por meio da regulação competitiva de microRNAs, especificamente miR-129-5p (ZHENG, C. *et al.*, 2022). Além disso, sua atuação pró-tumoral foi confirmada em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* de gliomas, hepatoblastomas e adenocarcinomas pulmonares (LI, Y. *et al.*, 2019).

Nesse contexto, os lncRNAs têm se consolidado como elementos fundamentais na regulação epigenética, transcricional e pós-transcricional em diversos tipos tumorais, incluindo o CM (NADHAN *et al.*, 2024). Sua capacidade de interagir com proteínas, DNA e outras moléculas de RNA os confere um papel multifacetado na modulação de vias

celulares críticas para a carcinogênese, como proliferação, apoptose (MATTICK *et al.*, 2023), migração, invasão e resistência terapêutica (MA *et al.*, 2025). A desregulação dos lncRNAs está frequentemente associada à heterogeneidade tumoral, agressividade do tumor e prognóstico desfavorável (KARAKAS; OZPOLAT, 2021), destacando sua relevância como biomarcadores potenciais e alvos terapêuticos emergentes. Portanto, o aprofundamento no entendimento das redes regulatórias mediadas por lncRNAs é essencial para o desenvolvimento de estratégias clínicas inovadoras que possam superar os desafios atuais no manejo do CM, contribuindo para a melhoria dos desfechos clínicos das pacientes (MA *et al.*, 2025).

6 Complexos ternários de cobre no câncer

6.1 Funções fisiológicas do cobre

O cobre (Cu) é um oligoelemento essencial à vida, desempenhando papel vital como cofator de diversas enzimas envolvidas em processos bioquímicos fundamentais à homeostase celular. Está diretamente associado à função da citocromo c oxidase, enzima terminal da cadeia respiratória mitocondrial, responsável pela produção de ATP via fosforilação oxidativa (TANG *et al.*, 2023). Além disso, participa da atividade da superóxido dismutase (Cu/Zn-SOD), um dos principais mecanismos antioxidantes das células, cuja função é converter ânions superóxidos em peróxido de hidrogênio, contribuindo para o controle do estresse oxidativo (JI *et al.*, 2023). O cobre também está presente na dopamina β-hidroxilase, enzima necessária para a conversão de dopamina em norepinefrina, participando da neurotransmissão e o funcionamento do sistema nervoso autônomo (DA SILVA *et al.*, 2022).

O cobre é essencial para o metabolismo do ferro, atuando na ceruloplasmina e na hefaestina, que são proteínas ferroxidases envolvidas na oxidação do ferro ferroso (Fe^{2+}) em férrico (Fe^{3+}), forma compatível com o transporte pela transferrina (ABDOLMALEKI *et al.*, 2024). Além disso, exerce papel importante na biossíntese e no processamento pós-traducional de proteínas estruturais, como o colágeno e a elastina, por meio da lisil oxidase, crucial para a integridade da matriz extracelular (WANG; TANG; *et al.*, 2024). Durante o desenvolvimento embrionário, o cobre é necessário para a angiogênese fisiológica, neurogênese e hematopoiese. Sua homeostase é rigidamente regulada por proteínas transportadoras, como ATP7A e ATP7B, que controlam sua absorção, distribuição

intracelular e excreção, assegurando concentrações adequadas para as funções biológicas e prevenindo toxicidade relacionada à sua capacidade redox (JI *et al.*, 2023).

6.2 Cuproplasia e cuprotose

Dois termos recentemente emergentes na pesquisa do metabolismo do cobre, cuproplasia e cuprotose, têm ampliado significativamente a compreensão sobre seus efeitos na regulação celular e nos mecanismos de morte celular (ZHANG *et al.*, 2025). A cuproplasia refere-se ao papel fundamental do cobre na promoção do crescimento e proliferação celular, sendo mediada por uma complexa interação de vias enzimáticas e não enzimáticas (TANG *et al.*, 2023). Este fenômeno está associado a processos celulares essenciais, como a respiração mitocondrial, a sinalização redox, a autofagia e a defesa antioxidante (GUO *et al.*, 2025).

A capacidade das células tumorais de se apropriar e reprogramar a rede reguladora do cobre para sustentar sua rápida proliferação, metástase e evasão do sistema imunológico evidencia a importância da cuproplasia tanto na biologia tumoral quanto como um promissor alvo terapêutico (LI *et al.*, 2024). Além disso, a modulação da cuproplasia por meio de quelantes, ionóforos metálicos ou da regulação da expressão de proteínas envolvidas na homeostase do cobre tem sido explorada como uma estratégia terapêutica para interferir no seu metabolismo e suprimir o crescimento celular desregulado (DA SILVA *et al.*, 2022).

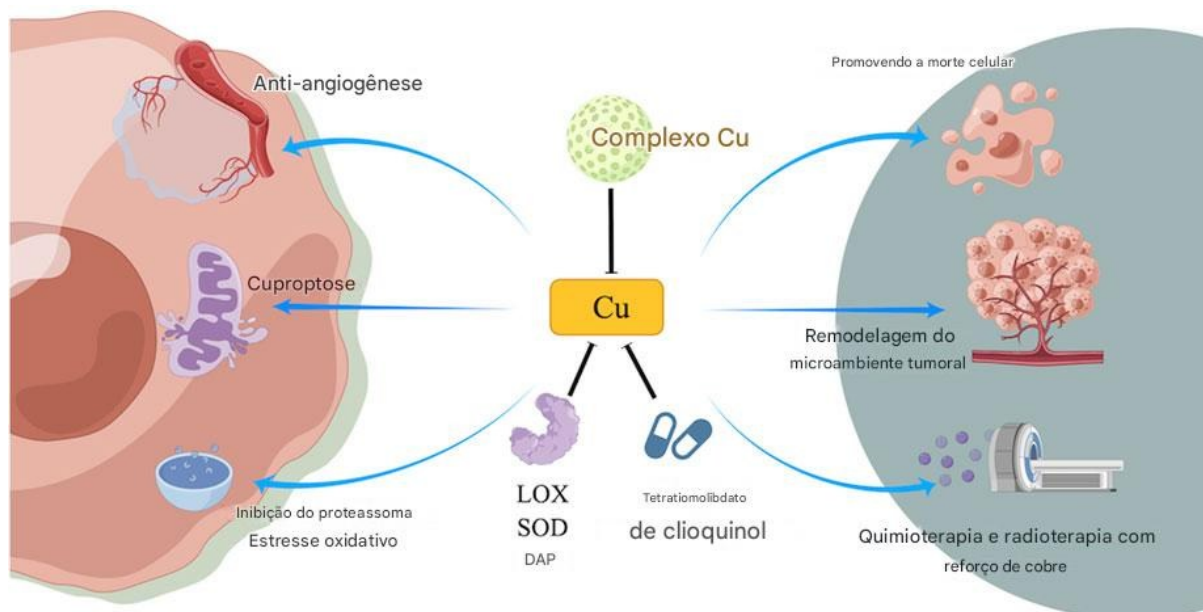
A cuproptose, por sua vez, é uma forma recentemente caracterizada de morte celular dependente de cobre, que se diferencia dos mecanismos clássicos como apoptose e ferroptose (HUANG *et al.*, 2024). Esse processo está intimamente ligado ao metabolismo mitocondrial, em que o excesso de cobre promove estresse proteotóxico ao interagir com proteínas lipoiladas do ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), resultando na degradação das proteínas do cluster ferro-enzima (Fe-S) essenciais para a função mitocondrial (LU *et al.*, 2025; TSVETKOV *et al.*, 2022). Tal estresse leva à disfunção mitocondrial e, por conseguinte, à morte celular programada. Estudos recentes têm evidenciado que a cuproptose não é inibida pela via apoptótica mediada por Bax/Bak1, indicando um mecanismo distinto e específico desencadeado pela sobrecarga de cobre nas mitocôndrias (TANG *et al.*, 2023; TSVETKOV *et al.*, 2022).

A cuproptose também apresenta uma associação funcional com diversos genes reguladores, como *FDX1* e genes envolvidos na lipoilação de proteínas, que atuam

positivamente na sensibilização à morte celular induzida por cobre. Em contraste, genes como *MTF1*, *GLS* e *CDKN2A* exercem efeitos inibitórios sobre esse processo (GUO *et al.*, 2025). O papel da cuproptose se destaca não apenas na biologia celular convencional, mas também por sua potencial aplicação terapêutica, especialmente pela ativação seletiva em células tumorais com metabolismo mitocondrial disfuncional e acúmulo elevado de cobre (ABDOLMALEKI *et al.*, 2024). Embora a cuproplasia e cuproptose não tenham sido diretamente avaliados no presente estudo, tais mecanismos ilustram o potencial biológico dos complexos de cobre frente às células tumorais, especialmente considerando o crescente interesse na interação entre íons metálicos e vias regulatórias do metabolismo tumoral.

O envolvimento do cobre em diferentes processos celulares relacionados ao câncer tem estimulado o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas à sua homeostase (LI *et al.*, 2024). A manipulação do metabolismo do cobre pode interferir em múltiplas vias associadas à progressão tumoral (Figura 4). Uma das estratégias propostas envolve a inibição da angiogênese dependente de cobre, um processo crucial para a vascularização e sustentação do crescimento neoplásico (KARGINOVA *et al.*, 2019). Além disso, o acúmulo intracelular de cobre pode induzir estresse oxidativo e inibição do proteassoma, resultando em disfunção mitocondrial e acúmulo de proteínas citotóxicas (CHEN *et al.*, 2021). Compostos moduladores, como clioquinol e tetratiomolibdato, também têm sido utilizados para remodelar o microambiente tumoral, interferindo na sinalização celular e na resposta imune local (XU *et al.*, 2025). Ademais, o cobre pode ser explorado como adjuvante terapêutico, uma vez que sua presença tem mostrado potencial para aumentar a eficácia de quimioterapia e radioterapia por meio da intensificação do estresse celular e da sensibilização das células tumorais ao dano induzido por tais tratamentos (KONG; SUN, 2023). Complementarmente, observa-se que o cobre também pode induzir a cuproptose, processo no qual atuam enzimas como LOX (lisil oxidase), SOD (superóxido dismutase) e DAP (proteína associada à morte celular), reforçando seu papel no estresse oxidativo (WANG; CHEN; *et al.*, 2024), na remodelagem tumoral e na promoção direta da morte celular (XIONG *et al.*, 2023). Esses efeitos ocorrem predominantemente em células tumorais, ampliando o espectro de mecanismos antineoplásicos mediados por complexos de cobre.

Figura 4. Mecanismo de ação do cobre no câncer, promovendo morte celular por disfunção mitocondrial, inibição do proteassoma e atividade antiangiogênica. O cobre também induz estresse oxidativo e remodela o microambiente tumoral. A ação dos complexos de cobre pode ser potencializada por agentes como LOX (liso-oxidase), SOD (superóxido dismutase) e DAP (diaminopiridina), além do tetrassulforibodato de clioquinol.



Fonte: Adaptado de Kong e Sun, 2023.

6.3 Bioinorgância medicinal – complexos de Cu(II)

Os complexos de cobre têm se destacado como alternativas promissoras no tratamento do câncer, devido à sua citotoxicidade e seletividade frente a células tumorais. Esses compostos vêm sendo amplamente investigados em diferentes modelos experimentais e ligantes orgânicos têm desempenhado um papel fundamental na síntese de complexos metálicos bioativos, especialmente por influenciarem características como estabilidade, solubilidade e interação com alvos biológicos (LI, D. D. *et al.*, 2019). Compostos contendo estruturas aromáticas conjugadas, grupos imina ou cadeias fluoradas estão entre os mais empregados, devido à sua versatilidade estrutural e facilidade de modificação química (BONTEMPO *et al.*, 2022). Como exemplo, os ligantes 4-metil-N-(piridin-2-ilmetileno)anilina (memp), 4-cloro-N-(piridin-2-ilmetileno)anilina (clmp), bem como β -dicetonas fluoradas como 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (Hbta) e 1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-1,3-butanodiona (Hbtacl), já foram explorados e apresentaram atividade farmacológica promissora (SOUSA *et al.*, 2020).

Em estudo anterior, Almeida et al. (2015) utilizaram β -dicetonas como ligantes para a síntese de complexos metálicos, incluindo 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (Hbta),

1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-1,3-butanodiona (Hbtacl) e 2-tenoiltrifluoroacetona (Htta). Os resultados demonstraram que a atividade citotóxica foi superior à dos ligantes livres correspondentes, destacando-se pela maior capacidade de inibir o crescimento das células K562, representativas da leucemia mieloide crônica (ALMEIDA *et al.*, 2015). De modo semelhante, Polloni et al. (2019) avaliaram a atividade biológica de um complexo de cobre $[\text{Cu}(\text{O}-\text{O})(\text{N}-\text{N})\text{ClO}_4]$, em que O–O corresponde à 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (Hbta) e N–N à 1,10-fenantrolina (phen) em células de sarcoma. Foi observado que o complexo denominado CBP-01 reduziu de forma significativa a viabilidade celular de maneira dose-dependente em comparação com o controle. Por outro lado, os ligantes Hbta e phen, quando avaliados isoladamente, não apresentaram efeito relevante (POLLONI *et al.*, 2019). Nesse contexto, fica evidente que a complexação com íons metálicos, como o Cu(II), é fundamental para as atividades desejados, sendo os ligantes isoladamente ineficazes frente às células tumorais testadas.

Machado et al. (2021) investigaram, em ensaios *in vitro*, o potencial antitumoral de dois complexos de Cu(II) contendo 1,10-fenantrolina e diferentes hidrazidas aromáticas como ligantes. Ambos apresentaram citotoxicidade também em linhagens de sarcoma, de modo que o complexo **1**, formado com a hidrazida do ácido 4-fluorofenoxiacético, demonstrou seletividade significativa. Além disso, induziu danos ao DNA, causou parada do ciclo celular em G0/G1 e desencadeou apoptose, associada a disfunções no processo autofágico (MACHADO *et al.*, 2021). Alem et al. (2022) também desenvolveram complexos de Cu(II) contendo ligantes mistos de metformina ou ciprofloxacino, em associação com 1,10-fenantrolina como coligante. A avaliação da citotoxicidade *in vitro* frente à linhagem MCF-7 revelou que ambos apresentaram maior atividade antitumoral em comparação à cisplatina. O complexo contendo metformina apresentou um IC_{50} de 4,29 μM , enquanto o derivado com ciprofloxacino exibiu um IC_{50} de 7,58 μM , evidenciando sua eficácia frente a células de CM humano (ALEM *et al.*, 2022).

Recentemente, Fernández et al. (2023) sintetizaram complexos de Cu(II) com diferentes dipeptídeos e 4,7-difenil-1,10-fenantrolina. Esses compostos mostraram alta citotoxicidade contra linhagens de CM (incluindo MDA-MB-231 e MCF-7) e pulmão (A549), superando a cisplatina e outros complexos de cobre (FERNANDEZ *et al.*, 2023). Além disso, Balewski et al. (2025) sintetizaram e avaliaram dois complexos de Cu(II) com ligantes baseados em ftalazina e imidazolina contra diversas linhagens celulares, incluindo HeLa, MCF-7, MDA-MB-231 e células não tumorais HDFa. Um dos complexos mostrou

efeito antitumoral comparável à cisplatina contra MDA-MB-231 e reduziu significativamente a viabilidade das células cancerígenas testadas, com menor toxicidade frente às células normais (BALEWSKI *et al.*, 2025).

Portanto, os complexos de cobre têm se destacado como candidatos promissores no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra o câncer, devido às suas propriedades químicas versáteis e à capacidade de modular processos celulares fundamentais (ABDOLMALEKI *et al.*, 2024). A investigação de sua eficácia e seletividade é especialmente relevante em tumores agressivos, como o CMTN. Paralelamente, os lncRNAs vêm se consolidando como reguladores cruciais da progressão tumoral e no comportamento agressivo das células tumorais (AHMAD *et al.*, 2023). Portanto, explorar a interação entre complexos de cobre e lncRNAs representa uma abordagem promissora para a identificação de novos mecanismos moleculares envolvidos na resposta terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDOLMALEKI, S. *et al.* Unveiling the promising anticancer effect of copper-based compounds: a comprehensive review. *J Cancer Res Clin Oncol*, 150, n. 4, p. 213, Apr 25 2024. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05641-5>
- AHMAD, M. *et al.* Involvement of lncRNAs in cancer cells migration, invasion and metastasis: cytoskeleton and ECM crosstalk. *J Exp Clin Cancer Res*, 42, n. 1, p. 173, Jul 18 2023. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02741-x>
- ALDAKHEEL, F. M. *et al.* Smoking and P53 polymorphism association with chromosomal aberration in lung cancer. *Journal of King Saud University - Science*, 33, n. 6, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101533>
- ALEM, M. B. *et al.* Cytotoxic mixed-ligand complexes of Cu(II): A combined experimental and computational study. *Front Chem*, 10, p. 1028957, 2022. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1028957>
- ALI, J. H.; WALTER, M. Combining old and new concepts in targeting telomerase for cancer therapy: transient, immediate, complete and combinatory attack (TICCA). *Cancer Cell Int*, 23, n. 1, p. 197, Sep 7 2023. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03041-2>
- ALMEIDA, J. D. C. *et al.* Copper(II) complexes with β -diketones and N-donor heterocyclic ligands: Crystal structure, spectral properties, and cytotoxic activity. *Polyhedron*, 89, p. 1-8, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.12.026>
- AWAD, P. B. A. *et al.* A comparative study between central quadrantectomy and nipple resection with areola preservation Versus Grisotti flap mammoplasty in central breast lesions extending to nipple: a randomized clinical trial. *J Egypt Natl Canc Inst*, 37, n. 1, p. 3, Jan 20 2025. <https://doi.org/10.1186/s43046-024-00253-z>
- AYSOLA, K. *et al.* Triple Negative Breast Cancer - An Overview. *Hereditary Genet*, 2013, n. Suppl 2, 2013. <https://doi.org/10.4172/2161-1041.S2-001>
- BADOWSKA-KOZAKIEWICZ, A. M. *et al.* Retrospective evaluation of histopathological examinations in invasive ductal breast cancer of no special type: an analysis of 691 patients. *Arch Med Sci*, 13, n. 6, p. 1408-1415, Oct 2017. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53964>
- BALEWSKI, L. *et al.* Synthesis, Structure, and Stability of Copper(II) Complexes Containing Imidazoline-Phthalazine Ligands with Potential Anticancer Activity. *Pharmaceuticals (Basel)*, 18, n. 3, Mar 6 2025. <https://doi.org/10.3390/ph18030375>
- BARTELS, S. A. L. *et al.* Real-world data on malignant and borderline phyllodes tumors of the breast: A population-based study of all 921 cases in the Netherlands (1989 -2020). *Eur J Cancer*, 201, p. 113924, Apr 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113924>
- BASKIN, A. S. *et al.* The neoadjuvant approach to treatment of breast cancer: Multidisciplinary management to improve outcomes. *Surgical Oncology Insight*, 1, n. 2, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.soi.2024.100059>

BELTRÁN PARRA, L. *et al.* Comparison of the clinicopathological features between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast. *European Journal of Cancer*, 200, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113771>

BENITEZ FUENTES, J. D. *et al.* Global Stage Distribution of Breast Cancer at Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol*, 10, n. 1, p. 71-78, Jan 1 2024. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4837>

BHATIA, N. *et al.* Selective Estrogen receptor degraders (SERDs) for the treatment of breast cancer: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 256, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115422>

BISWAS, S. K. *et al.* The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development. *Int J Mol Sci*, 23, n. 7, Mar 31 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23073883>

BODEWES, F. T. H. *et al.* Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*, 66, p. 62-68, Dec 2022. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.09.007>

BOHMDORFER, G.; WIERZBICKI, A. T. Control of Chromatin Structure by Long Noncoding RNA. *Trends Cell Biol*, 25, n. 10, p. 623-632, Oct 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.002>

BONTEMPO, N. J. S. *et al.* Copper(II) Complex Containing 4-Fluorophenoxyacetic Acid Hydrazide and 1,10-Phenanthroline: A Prostate Cancer Cell-Selective and Low-Toxic Copper(II) Compound. *Molecules*, 27, n. 20, Oct 20 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27207097>

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 74, n. 3, p. 229-263, May-Jun 2024. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

BURKE, G. *et al.* Radiation induced skin reactions during and following radiotherapy: A systematic review of interventions. *Radiography*, 28, n. 1, p. 232-239, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2021.09.006>

CACIOLLA, J. *et al.* Reconsidering Aromatase for Breast Cancer Treatment: New Roles for an Old Target. *Molecules*, 25, n. 22, Nov 16 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25225351>

CAI, L. *et al.* A Pan-Cancer Assessment of RB1/TP53 Co-Mutations. *Cancers (Basel)*, 14, n. 17, Aug 30 2022. <https://doi.org/10.3390/cancers14174199>

CAMILLI, M. *et al.* Anthracycline Cardiotoxicity in Adult Cancer Patients. *JACC: CardioOncology*, 6, n. 5, p. 655-677, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2024.07.016>

CASACUBERTA-SERRA, S. *et al.* MYC and KRAS cooperation: from historical challenges to therapeutic opportunities in cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 9, n. 1, p.

205, Aug 21 2024. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01907-z>

CHEN, D. *et al.* Cell cycle duration determines oncogenic transformation capacity. *Nature*, Apr 30 2025. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08935-x>

CHEN, M. *et al.* Genomic instability, inflammatory signaling and response to cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 1877, n. 1, p. 188661, Jan 2022. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188661>

CHEN, W. J. *et al.* MiR-338-5p, a novel metastasis-related miRNA, inhibits triple-negative breast cancer progression by targeting the ETS1/NOTCH1 axis. *Heliyon*, 10, n. 15, p. e34949, Aug 15 2024. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34949>

CHEN, X. *et al.* Targeting Ubiquitin-Proteasome System With Copper Complexes for Cancer Therapy. *Front Mol Biosci*, 8, p. 649151, 2021. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.649151>

CHEN, Y. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an evaluation of its efficacy and research progress. *Frontiers in Oncology*, 13, 2023. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1169010>

CHEN, Z. *et al.* Single cell profiling of female breast fibroadenoma reveals distinct epithelial cell compositions and therapeutic targets. *Nat Commun*, 14, n. 1, p. 3469, Jun 16 2023. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39059-3>

CHOWDHRY, D. N. *et al.* Prevalence of Modifiable Breast Cancer Risk Factors and Potential Opportunities for Primary Prevention Among Women Engaged in Screening Mammography: National Health Interview Survey Results. *J Breast Imaging*, 5, n. 5, p. 538-545, Sep 22 2023. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbad054>

CHUNG, W. S. *et al.* Contrast-Enhanced Mammography: A Literature Review of Clinical Uses for Cancer Diagnosis and Surgical Oncology. *Cancers (Basel)*, 16, n. 24, Dec 12 2024. <https://doi.org/10.3390/cancers16244143>

CICCARESE, F. Cancer Metabolism and Resistance to Cell Death: Novel Therapeutic Perspectives. *Biomedicines*, 10, n. 8, Jul 29 2022. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081828>

CICCARONE, F.; CIRIOLO, M. R. Editorial: Hallmark of cancer: sustained proliferative signalling. *Front Oncol*, 13, p. 1328827, 2023. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1328827>

CIERNIKOVA, S. *et al.* Microbiome in Cancer Development and Treatment. *Microorganisms*, 12, n. 1, Dec 22 2023. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010024>

CLAUDE, E.; DECOTTIGNIES, A. Telomere maintenance mechanisms in cancer: telomerase, ALT or lack thereof. *Curr Opin Genet Dev*, 60, p. 1-8, Feb 2020. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2020.01.002>

COHEN, S. Y. *et al.* Modifiable risk factors in women at high risk of breast cancer: a

systematic review. *Breast Cancer Res*, 25, n. 1, p. 45, Apr 24 2023. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01636-1>

CONTI, M. *et al.* Special Types of Breast Cancer: Clinical Behavior and Radiological Appearance. *J Imaging*, 10, n. 8, Jul 29 2024. <https://doi.org/10.3390/jimaging10080182>

COPE, W.; PROVENZANO, E. The diagnosis and management of lobular carcinoma in situ. *Diagnostic Histopathology*, 29, n. 3, p. 153-161, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2022.12.004>

CORTESI, L. *et al.* An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*, 16, n. 3, p. 255-282, May 2021. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00796-4>

COSTA, P. *et al.* Epigenetic reprogramming in cancer: From diagnosis to treatment. *Front Cell Dev Biol*, 11, p. 1116805, 2023. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1116805>

CSERNI, G. *et al.* The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*, 472, n. 5, p. 697-703, May 2018. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2301-9>

D'AMICO, M.; DE AMICIS, F. Challenges of Regulated Cell Death: Implications for Therapy Resistance in Cancer. *Cells*, 13, n. 13, Jun 22 2024. <https://doi.org/10.3390/cells13131083>

DA LUZ, F. A. C. *et al.* The current staging and classification systems of breast cancer and their pitfalls: Is it possible to integrate the complexity of this neoplasm into a unified staging system? *Crit Rev Oncol Hematol*, 178, p. 103781, Oct 2022. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103781>

DA SILVA, D. A. *et al.* Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment. *J Inorg Biochem*, 226, p. 111634, Jan 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111634>

DALY, G. R. *et al.* PARP Inhibitors in Breast Cancer: a Short Communication. *Curr Oncol Rep*, 26, n. 2, p. 103-113, Feb 2024. <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01488-0>

DE ALMEIDA, M. H. R. *et al.* Cell culture of the normal human mammary gland cultivated in monolayer - A mini systematic review. *Acta Histochem*, 123, n. 8, p. 151798, Dec 2021. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151798>

DEBIEN, V. *et al.* Immunotherapy in breast cancer: an overview of current strategies and perspectives. *npj Breast Cancer*, 9, n. 1, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41523-023-00508-3>

DI NARDO, G. *et al.* Molecular and Structural Evolution of Cytochrome P450 Aromatase. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, n. 2, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22020631>

DIEZ DE LOS RIOS DE LA SERNA, C. *et al.* Early Recognition and Management of Side Effects Related to Systemic Anticancer Therapy for Advanced Breast Cancer. *Semin Oncol Nurs*, 40, n. 1, p. 151553, Feb 2024. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2023.151553>

DOGRA, A. *et al.* Are Basal-Like and Non-Basal-Like Triple-Negative Breast Cancers Really Different? *J Oncol*, 2020, p. 4061063, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4061063>

DONG, Z. *et al.* Cellular senescence and SASP in tumor progression and therapeutic opportunities. *Mol Cancer*, 23, n. 1, p. 181, Aug 31 2024. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02096-7>

DZOBO, K. *et al.* The Tumor Microenvironment in Tumorigenesis and Therapy Resistance Revisited. *Cancers (Basel)*, 15, n. 2, Jan 6 2023. <https://doi.org/10.3390/cancers15020376>

EMAM, M. *et al.* Evolutionary genomics of mammalian lung cancer genes reveals signatures of positive selection in APC, RB1 and TP53. *Genomics*, 112, n. 6, p. 4722-4731, Nov 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.08.020>

ENGLUND, J.; SUMBALOVA KOLEDOVA, Z. Methods and Models in Mammary Gland Biology and Breast Cancer Research. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 30, n. 1, p. 4, Mar 8 2025. <https://doi.org/10.1007/s10911-025-09579-3>

ENRICO BENA, C. *et al.* Initial cell density encodes proliferative potential in cancer cell populations. *Sci Rep*, 11, n. 1, p. 6101, Mar 17 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85406-z>

ENSENYAT-MENDEZ, M. *et al.* Current Triple-Negative Breast Cancer Subtypes: Dissecting the Most Aggressive Form of Breast Cancer. *Front Oncol*, 11, p. 681476, 2021. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.681476>

EROLE, P. *et al.* Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*, 38, n. 6, p. 698-707, Oct 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.005>

ESTELLER, M. *et al.* The Epigenetic Hallmarks of Cancer. *Cancer Discov*, 14, n. 10, p. 1783-1809, Oct 4 2024. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-24-0296>

FAUBERT, B. *et al.* Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*, 368, n. 6487, Apr 10 2020. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5473>

FEITELSON, M. A. *et al.* Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 35 Suppl, n. Suppl, p. S25-S54, Dec 2015. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.02.006>

FENTON, S. E.; BOUKNIGHT, S. H. Mammary Gland. *In: Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology Volume 5: Toxicologic Pathology of Organ Systems*, 2025. p. 583-634.

FERNANDEZ, C. Y. *et al.* New Copper(II)-L-Dipeptide-Bathophenanthroline Complexes as Potential Anticancer Agents-Synthesis, Characterization and Cytotoxicity Studies-And Comparative DNA-Binding Study of Related Phen Complexes. *Molecules*, 28, n. 2, Jan 16 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28020896>

FERNANDEZ, L. *et al.* The Microbiota of the Human Mammary Ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol*, 10, p. 586667, 2020. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586667>

FOLORUNSO, S. A. *et al.* Evaluation of side effects and compliance to chemotherapy in breast cancer patients at a Nigerian tertiary hospital. *ecancermedicalscience*, 17, 2023. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1537>

FUMAGALLI, C. *et al.* Inter-tumor genomic heterogeneity of breast cancers: comprehensive genomic profile of primary early breast cancers and relapses. *Breast Cancer Res*, 22, n. 1, p. 107, Oct 15 2020. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01345-z>

FUNAUCHI, Y. *et al.* Study protocol: randomized phase III trial of neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy vs. immediate surgery and adjuvant chemotherapy for localized soft tissue sarcoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG2102 (NACLESS). *Jpn J Clin Oncol*, 55, n. 3, p. 297-303, Mar 5 2025. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyae160>

GAO, Y. *et al.* Magnetic Resonance Imaging in Screening of Breast Cancer. *Radiol Clin North Am*, 59, n. 1, p. 85-98, Jan 2021. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.09.004>

GEIGER, A. J.; HOVEY, R. C. Development of the mammary glands and its regulation: how not all species are equal. *Anim Front*, 13, n. 3, p. 44-54, Jun 2023. <https://doi.org/10.1093/af/vfad029>

GILBERT, F. J.; PINKER-DOMENIG, K. Diagnosis and Staging of Breast Cancer: When and How to Use Mammography, Tomosynthesis, Ultrasound, Contrast-Enhanced Mammography, and Magnetic Resonance Imaging. *In: HODLER, J.; KUBIK-HUCH, R. A., et al (Ed.). Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging*. Cham (CH), 2019. p. 155-166. (IDKD Springer Series).

GIULIANO, A. E. *et al.* Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*, 25, n. 7, p. 1783-1785, Jul 2018. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6>

GOLARA, A. *et al.* Types of Breast Cancer Surgery and Breast Reconstruction. *Cancers*, 16, n. 18, 2024. <https://doi.org/10.3390/cancers16183212>

GUJAR, V. *et al.* Unraveling the nexus: Genomic instability and metabolism in cancer. *Cell Rep*, 44, n. 4, p. 115540, Apr 22 2025. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115540>

GUO, Z. *et al.* The molecular mechanism and therapeutic landscape of copper and cuproptosis in cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 10, n. 1, p. 149, May 9 2025. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02192-0>

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*, 12, n. 1, p. 31-46, Jan 2022. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, n. 1, p. 57-70, Jan 7 2000. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, n. 5, p. 646-674, Mar 4 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

HEATER, N. K. *et al.* Current and future immunotherapy for breast cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, 17, n. 1, 2024. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01649-z>

HERNANDO, C. *et al.* Oral Selective Estrogen Receptor Degraders (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci*, 22, n. 15, Jul 22 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22157812>

HOHMANN, L. *et al.* Genomic characterization of the HER2-enriched intrinsic molecular subtype in primary ER-positive HER2-negative breast cancer. *Nat Commun*, 16, n. 1, p. 2208, Mar 5 2025. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57419-z>

HOSEA, R. *et al.* The two sides of chromosomal instability: drivers and brakes in cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 9, n. 1, p. 75, Mar 29 2024. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01767-7>

HU, H. *et al.* Subtyping of triple-negative breast cancers: its prognostication and implications in diagnosis of breast origin. *ESMO Open*, 9, n. 4, p. 102993, Apr 2024. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102993>

HUANG, X. Y. *et al.* Cuproptosis in cancers: Function and implications from bench to bedside. *Biomed Pharmacother*, 176, p. 116874, Jul 2024. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116874>

HUARTE, M. The emerging role of lncRNAs in cancer. *Nat Med*, 21, n. 11, p. 1253-1261, Nov 2015. <https://doi.org/10.1038/nm.3981>

HUGHES, K. Studying Mammary Physiology and Pathology in Domestic Species Benefits Both Humans and Animals. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 28, n. 1, p. 18, Jul 14 2023. <https://doi.org/10.1007/s10911-023-09547-9>

HULAHAN, T. S.; ANGEL, P. M. From ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: the prognostic value of the extracellular microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res*, 43, n. 1, p. 329, Dec 23 2024. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03236-z>

INCA. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>.

INSTITUTE, N. C. **Mammary gland**. 2025. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/mammary-gland>.

JAIN, A. *et al.* Combination strategies with PARP inhibitors in BRCA-mutated triple-negative breast cancer: overcoming resistance mechanisms. *Oncogene*, 44, n. 4, p. 193-207, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41388-024-03227-6>

JEZEQUEL, P. *et al.* Mesenchymal-like immune-altered is the fourth robust triple-negative breast cancer molecular subtype. *Breast Cancer*, 31, n. 5, p. 825-840, Sep 2024. <https://doi.org/10.1007/s12282-024-01597-z>

Jl, P. *et al.* Potential of Copper and Copper Compounds for Anticancer Applications. *Pharmaceuticals (Basel)*, 16, n. 2, Feb 3 2023. <https://doi.org/10.3390/ph16020234>

KARAKAS, D.; OZPOLAT, B. The Role of LncRNAs in Translation. *Noncoding RNA*, 7, n. 1, Feb 20 2021. <https://doi.org/10.3390/ncrna7010016>

KARGINOVA, O. *et al.* Inhibition of Copper Transport Induces Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells and Suppresses Tumor Angiogenesis. *Mol Cancer Ther*, 18, n. 5, p. 873-885, May 2019. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-0667>

KAUR, G.; ROY, B. Decoding Tumor Angiogenesis for Therapeutic Advancements: Mechanistic Insights. *Biomedicines*, 12, n. 4, Apr 9 2024. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040827>

KIM, N.; LUKONG, K. E. Treating ER-positive breast cancer: a review of the current FDA-approved SERMs and SERDs and their mechanisms of action. *Oncol Rev*, 19, p. 1564642, 2025. <https://doi.org/10.3389/or.2025.1564642>

KOH, J.; KIM, M. J. Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. *Korean J Radiol*, 20, n. 1, p. 69-82, Jan 2019. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0231>

KOLAROVA, I. *et al.* The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Breast Cancer. *Curr Oncol*, 31, n. 3, p. 1207-1220, Feb 24 2024. <https://doi.org/10.3390/curroncol31030090>

KONG, R.; SUN, G. Targeting copper metabolism: a promising strategy for cancer treatment. *Front Pharmacol*, 14, p. 1203447, 2023. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1203447>

KOUFOPOULOS, N. *et al.* Diagnostically Challenging Subtypes of Invasive Lobular Carcinomas: How to Avoid Potential Diagnostic Pitfalls. *Diagnostics (Basel)*, 12, n. 11, Nov 1 2022. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112658>

KUMAR, N. *et al.* The unique risk factor profile of triple-negative breast cancer: a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 116, n. 8, p. 1210-1219, Aug 1 2024. <https://doi.org/10.1093/jnci/djae056>

KUMAR, P.; BHANDARI, N. lncRNAs: Role in Regulation of Gene Expression. *In: Gene Expression*, 2022. cap. Chapter 4.

KUMARASWAMY, E. *et al.* An Invasive Ductal Carcinomas Breast Cancer Grade Classification Using an Ensemble of Convolutional Neural Networks. *Diagnostics (Basel)*, 13, n. 11, Jun 5 2023. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111977>

LANGHE, U. *et al.* An update on breast cancer chemotherapy-associated toxicity and their management approaches. *Health Sciences Review*, 9, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100119>

LEE, H. J. *et al.* Prediction of early clinical response to neoadjuvant chemotherapy in Triple-negative breast cancer: Incorporating Radiomics through breast MRI. *Sci Rep*, 14, n. 1, p. 21691, Sep 17 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72581-y>

LEHMANN, B. D. *et al.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*, 121, n. 7, p. 2750-2767, Jul 2011. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>

LEHMANN, B. D. *et al.* Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*, 11, n. 6, p. e0157368, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>

LENZ, G. Heterogeneity generating capacity in tumorigenesis and cancer therapeutics. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1870, n. 5, p. 167226, Jun 2024. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167226>

LI, D. D. *et al.* Novel Copper Complexes That Inhibit the Proteasome and Trigger Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *ACS Med Chem Lett*, 10, n. 9, p. 1328-1335, Sep 12 2019. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.9b00284>

LI, H. *et al.* LINC00958: A promising long non-coding RNA related to cancer. *Biomed Pharmacother*, 151, p. 113087, Jul 2022. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113087>

LI, L. *et al.* Cuproptosis in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Cell Mol Biol Lett*, 29, n. 1, p. 91, Jun 25 2024. <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00608-3>

LI, Y. *et al.* Long noncoding RNA OIP5-AS1 in cancer. *Clin Chim Acta*, 499, p. 75-80, Dec 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.08.031>

LIANG, H. *et al.* Long noncoding RNA LINC00958 suppresses apoptosis and radiosensitivity of colorectal cancer through targeting miR-422a. *Cancer Cell Int*, 21, n. 1, p. 477, Sep 8 2021. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02188-0>

LIMSAKUL, P. *et al.* Prognostic Markers in Tyrosine Kinases Specific to Basal-like 2 Subtype of Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Mol Sci*, 25, n. 3, Jan 24 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms25031405>

LIU, K. *et al.* Immunotherapy and immunobiomarker in breast cancer: current practice and future perspectives. *Am J Cancer Res*, 12, n. 8, p. 3532-3547, 2022.

LIU, L. *et al.* Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Sci Rep*, 11, n. 1, p. 6360, Mar 18 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85899-8>

LIU, X. *et al.* Inflammation and cancer: paradoxical roles in tumorigenesis and implications

in immunotherapies. *Genes Dis*, 10, n. 1, p. 151-164, Jan 2023. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.09.006>

LIU, X. *et al.* Decoding tumor angiogenesis: pathways, mechanisms, and future directions in anti-cancer strategies. *Biomark Res*, 13, n. 1, p. 62, Apr 18 2025. <https://doi.org/10.1186/s40364-025-00779-x>

LIU, Z. L. *et al.* Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 8, n. 1, p. 198, May 11 2023. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01460-1>

LOPEZ-OTIN, C. *et al.* Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186, n. 2, p. 243-278, Jan 19 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>

LORENC, P. *et al.* Physiological and tumor-associated angiogenesis: Key factors and therapy targeting VEGF/VEGFR pathway. *Biomed Pharmacother*, 180, p. 117585, Nov 2024. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117585>

LOU, K. X. *et al.* Long non-coding RNA BANCR indicates poor prognosis for breast cancer and promotes cell proliferation and invasion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22, n. 5, p. 1358-1365, Mar 2018. https://doi.org/10.26355/eurev_201803_14479

LU, J. *et al.* Role of Epithelial to Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*, 24, n. 19, Oct 1 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms241914815>

LU, K. *et al.* Cuproplasia and cuproptosis, two sides of the coin. *Cancer Commun (Lond)*, 45, n. 5, p. 505-524, May 2025. <https://doi.org/10.1002/cac2.70001>

LUKASIEWICZ, S. *et al.* Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*, 13, n. 17, Aug 25 2021. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>

LUO, R. *et al.* ATR/Chk1 interacting lncRNA modulates DNA damage response to induce breast cancer chemoresistance. *Cell Insight*, 3, n. 5, p. 100183, Oct 2024. <https://doi.org/10.1016/j.cellin.2024.100183>

LYNGE, E. *et al.* Breast density and risk of breast cancer. *Int J Cancer*, 152, n. 6, p. 1150-1158, Mar 15 2023. <https://doi.org/10.1002/ijc.34316>

MA, L. *et al.* Long non-coding RNAs (lncRNAs) in cancer development: new insight from STAT3 signaling pathway to immune evasion. *Clin Exp Med*, 25, n. 1, p. 53, Feb 11 2025. <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01532-8>

MA, S. *et al.* LncRNA BANCR promotes tumorigenesis and enhances adriamycin resistance in colorectal cancer. *Aging (Albany NY)*, 10, n. 8, p. 2062-2078, Aug 22 2018. <https://doi.org/10.18632/aging.101530>

MABASA, L. *et al.* Fetal Mammary Gland Development and Offspring's Breast Cancer Risk in Adulthood. *Biology (Basel)*, 14, n. 2, Jan 21 2025.

<https://doi.org/10.3390/biology14020106>

MACHADO, P. H. A. *et al.* A selective Cu(II) complex with 4-fluorophenoxyacetic acid hydrazide and phenanthroline displays DNA-cleaving and pro-apoptotic properties in cancer cells. *Sci Rep*, 11, n. 1, p. 24450, Dec 27 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03909-1>

MAKHLOUF, S. *et al.* Deciphering the Clinical Behaviour of Invasive Lobular Carcinoma of the Breast Defines an Aggressive Subtype. *Cancers (Basel)*, 16, n. 10, May 16 2024. <https://doi.org/10.3390/cancers16101893>

MARRA, A. *et al.* Practical classification of triple-negative breast cancer: intratumoral heterogeneity, mechanisms of drug resistance, and novel therapies. *NPJ Breast Cancer*, 6, p. 54, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00197-2>

MARTINEZ-JIMENEZ, F. *et al.* Genetic immune escape landscape in primary and metastatic cancer. *Nat Genet*, 55, n. 5, p. 820-831, May 2023. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01367-1>

MATTICK, J. S. *et al.* Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 24, n. 6, p. 430-447, Jun 2023. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8>

MCCARTHY, M. R. *et al.* Molecular and Immunophenotypic Correlates of Metastatic Epithelioid Angiomyolipoma Include Alterations of TP53, RB1, and ATRX. *Arch Pathol Lab Med*, 147, n. 7, p. 817-825, Jul 1 2023. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0127-OA>

MENG, L. *et al.* Long non coding RNA OIP5-AS1 promotes metastasis of breast cancer via miR-340-5p/ZEB2 axis. *Oncol Rep*, 44, n. 4, p. 1662-1670, Oct 2020. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7724>

MERCOGLIANO, M. F. *et al.* Emerging Targeted Therapies for HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*, 15, n. 7, Mar 26 2023. <https://doi.org/10.3390/cancers15071987>

MONTICCILOLO, D. L. Digital Breast Tomosynthesis: A Decade of Practice in Review. *J Am Coll Radiol*, 20, n. 2, p. 127-133, Feb 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2022.08.005>

MORGENSTERN, E.; KRETZ, M. The human long non-coding RNA LINC00941 and its modes of action in health and disease. *Biol Chem*, 404, n. 11-12, p. 1025-1036, Oct 26 2023. <https://doi.org/10.1515/hsz-2023-0183>

MOURA, T. *et al.* Early-Stage Luminal B-like Breast Cancer Exhibits a More Immunosuppressive Tumor Microenvironment than Luminal A-like Breast Cancer. *Biomolecules*, 15, n. 1, Jan 7 2025. <https://doi.org/10.3390/biom15010078>

MUTEBI, M. *et al.* Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer*, 126 Suppl 10, p. 2365-2378, May 15 2020. <https://doi.org/10.1002/cncr.32910>

NA, T. Y. *et al.* The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at

multiple steps. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117, n. 11, p. 5931-5937, Mar 17 2020. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918167117>

NADHAN, R. *et al.* LncRNAs and the cancer epigenome: Mechanisms and therapeutic potential. *Cancer Lett*, 605, p. 217297, Nov 28 2024. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217297>

NAGAR, A. *et al.* Barriers to Cancer Diagnosis and Treatment: A Pilot Qualitative Study of Patient and Practitioner Perspectives in Rural India. *Cureus*, 16, n. 8, p. e67249, Aug 2024. <https://doi.org/10.7759/cureus.67249>

NASCIMENTO, R. G. D.; OTONI, K. M. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*, 30, 2020. <https://doi.org/10.29289/25945394202020200024>

NICOSIA, L. *et al.* History of Mammography: Analysis of Breast Imaging Diagnostic Achievements over the Last Century. *Healthcare (Basel)*, 11, n. 11, May 30 2023. <https://doi.org/10.3390/healthcare11111596>

NISHIDA, A.; ANDOH, A. The Role of Inflammation in Cancer: Mechanisms of Tumor Initiation, Progression, and Metastasis. *Cells*, 14, n. 7, Mar 25 2025. <https://doi.org/10.3390/cells14070488>

NOLAN, E. *et al.* Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. *Cell*, 186, n. 8, p. 1708-1728, Apr 13 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.040>

NONG, S. *et al.* Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutics. *MedComm (2020)*, 4, n. 2, p. e218, Apr 2023. <https://doi.org/10.1002/mco2.218>

OBEAGU, E. I.; OBEAGU, G. U. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore)*, 103, n. 3, p. e36905, Jan 19 2024. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036905>

OLSSON, M. *et al.* Cancer stem cells are prevalent in the basal-like 2 and mesenchymal triple-negative breast cancer subtypes in vitro. *Front Cell Dev Biol*, 11, p. 1237673, 2023. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1237673>

ORRANTIA-BORUNDA, E. *et al.* Subtypes of Breast Cancer. In: MAYROVITZ, H. N. (Ed.). **Breast Cancer**. Brisbane (AU), 2022.

PAN, H. *et al.* LINC00941 Promotes Cell Malignant Behavior and Is One of Five Costimulatory Molecule-Related lncRNAs That Predict Prognosis in Renal Clear Cell Carcinoma. *Medicina (Kaunas)*, 59, n. 2, Jan 17 2023. <https://doi.org/10.3390/medicina59020187>

PENBERTHY, J. K. *et al.* Psychological Aspects of Breast Cancer. *Psychiatr Clin North Am*, 46, n. 3, p. 551-570, Sep 2023. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.04.010>

PENG, F. *et al.* Regulated cell death (RCD) in cancer: key pathways and targeted therapies.

Signal Transduct Target Ther, 7, n. 1, p. 286, Aug 13 2022. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01110-y>

PÉREZ-MORENO, E. *et al.* 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.02.03.526978>

PINA-SANCHEZ, P. *et al.* Cancer Biology, Epidemiology, and Treatment in the 21st Century: Current Status and Future Challenges From a Biomedical Perspective. *Cancer Control*, 28, p. 10732748211038735, Jan-Dec 2021. <https://doi.org/10.1177/10732748211038735>

PISIGNANO, G.; LADOMERY, M. Post-Transcriptional Regulation through Long Non-Coding RNAs (lncRNAs). *Noncoding RNA*, 7, n. 2, Apr 29 2021. <https://doi.org/10.3390/ncrna7020029>

POLGÁR, C. *et al.* Radiotherapy of Breast Cancer—Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathology and Oncology Research*, 28, 2022. <https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610378>

POLLONI, L. *et al.* Action of copper(II) complex with beta-diketone and 1,10-phenanthroline (CBP-01) on sarcoma cells and biological effects under cell death. *Biomed Pharmacother*, 112, p. 108586, Apr 2019. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.047>

PONT, M. *et al.* Latest Therapeutical Approaches for Triple-Negative Breast Cancer: From Preclinical to Clinical Research. *Int J Mol Sci*, 25, n. 24, Dec 17 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms252413518>

POUDEL, P. *et al.* Heterocellular gene signatures reveal luminal-A breast cancer heterogeneity and differential therapeutic responses. *NPJ Breast Cancer*, 5, p. 21, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41523-019-0116-8>

QUIRKE, N. P. *et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast; clinicopathologic profile and response to neoadjuvant chemotherapy over a 15-year period. *Breast*, 76, p. 103739, Aug 2024. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103739>

RAMALA, S. R., JR. *et al.* A Comprehensive Review of Breast Fibroadenoma: Correlating Clinical and Pathological Findings. *Cureus*, 15, n. 12, p. e49948, Dec 2023. <https://doi.org/10.7759/cureus.49948>

REDITI, M. *et al.* Identification of HER2-positive breast cancer molecular subtypes with potential clinical implications in the ALTTO clinical trial. *Nat Commun*, 15, n. 1, p. 10402, Nov 29 2024. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54621-3>

REN, M. H. *et al.* LINC00941 Promotes Progression of Non-Small Cell Lung Cancer by Sponging miR-877-3p to Regulate VEGFA Expression. *Front Oncol*, 11, p. 650037, 2021. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.650037>

ROSE, M. *et al.* PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Front Cell Dev Biol*, 8, p. 564601, 2020. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.564601>

SALA, D. C. P. *et al.* Barriers and facilitators of the implementation of mammography screening in the Brazilian public health system: scoping review. *BMC Public Health*, 25, n. 1, p. 1659, May 6 2025. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-22889-9>

SANTOS, R. *et al.* Ultrasound as a Method for Early Diagnosis of Breast Pathology. *J Pers Med*, 13, n. 7, Jul 18 2023. <https://doi.org/10.3390/jpm13071156>

SCHEEL, C. H.; SCHAFER, R. Editorial: Hallmark of cancer: Evasion of growth suppressors. *Front Oncol*, 13, p. 1170115, 2023. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1170115>

SCHETTINI, F. *et al.* HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 84, p. 101965, Mar 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101965>

SEBASTIAN-DELACRUZ, M. *et al.* The Role of lncRNAs in Gene Expression Regulation through mRNA Stabilization. *Noncoding RNA*, 7, n. 1, Jan 5 2021. <https://doi.org/10.3390/ncrna7010003>

SERRANO, D. *et al.* Efficacy of Alternative Dose Regimens of Exemestane in Postmenopausal Women With Stage 0 to II Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 9, n. 5, p. 664-672, May 1 2023. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0089>

SEVCIKOVA, A. *et al.* Exploring the Role of the Gut and Intratumoral Microbiomes in Tumor Progression and Metastasis. *Int J Mol Sci*, 24, n. 24, Dec 6 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms242417199>

SHEN, L. *et al.* Familial Breast Cancer: Disease Related Gene Mutations and Screening Strategies for Chinese Population. *Front Oncol*, 11, p. 740227, 2021. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.740227>

SHI, S. J. *et al.* lncRNA-ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer. *Oncotarget*, 6, n. 13, p. 11652-11663, May 10 2015. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3457>

SHIM, S. *et al.* Quantitative Study on the Breast Density and the Volume of the Mammary Gland According to the Patient's Age and Breast Quadrant. *Diagnostics (Basel)*, 13, n. 21, Oct 30 2023. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13213343>

SHIN, D.; CHO, K. H. Critical transition and reversion of tumorigenesis. *Exp Mol Med*, 55, n. 4, p. 692-705, Apr 2023. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00969-3>

SIEGEL, R. L. *et al.* Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*, 75, n. 1, p. 10-45, Jan-Feb 2025. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>

SILVA, E. *et al.* Breast biopsy techniques in a global setting-clinical practice review. *Transl Breast Cancer Res*, 4, p. 14, 2023. <https://doi.org/10.21037/tbcr-23-12>

SOKOLOVA, A.; LAKHANI, S. R. Lobular carcinoma in situ: diagnostic criteria and molecular correlates. *Mod Pathol*, 34, n. Suppl 1, p. 8-14, Jan 2021. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00689-3>

SOUSA, L. M. *et al.* DNA binding, cleavage, apoptosis and cytotoxicity studies of three heteroleptic nickel complexes bearing β -diketones. *Inorganica Chimica Acta*, 511, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119824>

SRIRAMULU, S. *et al.* Present and Future of Immunotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*, 16, n. 19, 2024. <https://doi.org/10.3390/cancers16193250>

SWAIN, S. M. *et al.* Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov*, 22, n. 2, p. 101-126, Feb 2023. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00579-0>

TABAR, L. *et al.* Breast cancers originating from the major lactiferous ducts and the process of neoductogenesis: Ductal Adenocarcinoma of the Breast, DAB. *Eur J Radiol*, 153, p. 110363, Aug 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110363>

TANG, Q. *et al.* Reprogramming of glucose metabolism: The hallmark of malignant transformation and target for advanced diagnostics and treatments. *Biomed Pharmacother*, 178, p. 117257, Sep 2024. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117257>

TANG, X. *et al.* Copper in cancer: from limiting nutrient to therapeutic target. *Front Oncol*, 13, p. 1209156, 2023. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1209156>

TEICHGRAEBER, D. C. *et al.* Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging. *AJR Am J Roentgenol*, 217, n. 2, p. 278-290, Aug 2021. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.25223>

TESTA, U. *et al.* Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments. *Med Sci (Basel)*, 8, n. 1, Mar 23 2020. <https://doi.org/10.3390/medsci8010018>

THOMPSON, K. J. *et al.* Luminal androgen receptor breast cancer subtype and investigation of the microenvironment and neoadjuvant chemotherapy response. *NAR Cancer*, 4, n. 2, p. zcac018, Jun 2022. <https://doi.org/10.1093/narcan/zcac018>

THUC NGUYEN, T. M. *et al.* Breast cancer molecular subtype and relationship with clinicopathological profiles among Vietnamese women: A retrospective study. *Pathol Res Pract*, 250, p. 154819, Oct 2023. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154819>

TIMAR, J. *et al.* Newly identified form of phenotypic plasticity of cancer: immunogenic mimicry. *Cancer Metastasis Rev*, 42, n. 1, p. 323-334, Mar 2023. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10087-1>

TIMBRES, J. *et al.* DCIS and LCIS: Are the Risk Factors for Developing In Situ Breast Cancer Different? *Cancers (Basel)*, 15, n. 17, Sep 2 2023.

<https://doi.org/10.3390/cancers15174397>

TSVETKOV, P. *et al.* Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*, 375, n. 6586, p. 1254-1261, Mar 18 2022. <https://doi.org/10.1126/science.abf0529>

TUFAIL, M. *et al.* Altered metabolism in cancer: insights into energy pathways and therapeutic targets. *Mol Cancer*, 23, n. 1, p. 203, Sep 18 2024. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02119-3>

VTORUSHIN, S. *et al.* Luminal androgen receptor (LAR) subtype of triple-negative breast cancer: molecular, morphological, and clinical features. *J Zhejiang Univ Sci B*, 23, n. 8, p. 617-624, Aug 15 2022. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2200113>

WANG, J.; WU, S.-G. Breast Cancer: An Overview of Current Therapeutic Strategies, Challenge, and Perspectives. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, Volume 15, p. 721-730, 2023. <https://doi.org/10.2147/bctt.S432526>

WANG, Q. *et al.* Knockdown of LncRNA LINC00958 Inhibits the Proliferation and Migration of NSCLC Cells by MiR-204-3p/KIF2A Axis. *Cell Transplant*, 30, p. 9636897211025500, Jan-Dec 2021. <https://doi.org/10.1177/09636897211025500>

WANG, Y. *et al.* Cuproptosis: A novel therapeutic target for overcoming cancer drug resistance. *Drug Resist Updat*, 72, p. 101018, Jan 2024. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.101018>

WANG, Y. *et al.* Copper and Copper Complexes in Tumor Therapy. *ChemMedChem*, 19, n. 11, p. e202400060, Jun 3 2024. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202400060>

WEN, H. Y.; BROGI, E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin*, 11, n. 1, p. 123-145, Mar 2018. <https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.009>

WILSON, G. M. *et al.* Ductal Carcinoma in Situ: Molecular Changes Accompanying Disease Progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 27, n. 1, p. 101-131, Mar 2022. <https://doi.org/10.1007/s10911-022-09517-7>

WU, Z. *et al.* LncRNA OIP5-AS1 Promotes Breast Cancer Progression by Regulating miR-216a-5p/GLO1. *J Surg Res*, 257, p. 501-510, Jan 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.07.067>

XIE, Y. *et al.* Inflammation in cancer: therapeutic opportunities from new insights. *Mol Cancer*, 24, n. 1, p. 51, Feb 24 2025. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02243-8>

XIONG, C. *et al.* Cuproptosis: p53-regulated metabolic cell death? *Cell Death Differ*, 30, n. 4, p. 876-884, Apr 2023. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01125-0>

XIONG, N. *et al.* Advancements and challenges in triple-negative breast cancer: a comprehensive review of therapeutic and diagnostic strategies. *Front Oncol*, 14, p. 1405491, 2024. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1405491>

- XIONG, X. *et al.* Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct Target Ther*, 10, n. 1, p. 49, Feb 19 2025. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>
- XU, L. *et al.* Cuproptosis-related genes and agents: implications in tumor drug resistance and future perspectives. *Front Pharmacol*, 16, p. 1559236, 2025. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1559236>
- XUEKAI, L. *et al.* Advances in reprogramming of energy metabolism in tumor T cells. *Front Immunol*, 15, p. 1347181, 2024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1347181>
- YAN, X. *et al.* Exosomal LINC00958 maintains ovarian cancer cell stemness and induces M2 macrophage polarization via Hedgehog signaling pathway and GLI1 protein. *Int J Biol Macromol*, 279, n. Pt 1, p. 135080, Nov 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135080>
- YANG, Q. *et al.* LINC00941 is a diagnostic biomarker for lung adenocarcinoma and promotes tumorigenesis through cell autophagy. *J Cell Mol Med*, 28, n. 19, p. e70076, Oct 2024. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70076>
- YIN, L. *et al.* Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*, 22, n. 1, p. 61, Jun 9 2020. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>
- YU, C. Y. *et al.* Management of phyllodes tumor: A systematic review and meta-analysis of real-world evidence. *Int J Surg*, 107, p. 106969, Nov 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2022.106969>
- ZAGAMI, P.; CAREY, L. A. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress. *NPJ Breast Cancer*, 8, n. 1, p. 95, Aug 20 2022. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00468-0>
- ZHANG, J. *et al.* Downregulation of BANC1 Promotes Aggressiveness in Papillary Thyroid Cancer via the MAPK and PI3K Pathways. *J Cancer*, 9, n. 7, p. 1318-1328, 2018. <https://doi.org/10.7150/jca.20150>
- ZHANG, R. *et al.* Cuproptosis and cuproptosis in hepatocellular carcinoma: mechanisms, relationship and potential role in tumor microenvironment and treatment. *Cancer Cell Int*, 25, n. 1, p. 137, Apr 9 2025. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03683-4>
- ZHANG, S. *et al.* Tumor initiation and early tumorigenesis: molecular mechanisms and interventional targets. *Signal Transduct Target Ther*, 9, n. 1, p. 149, Jun 19 2024. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01848-7>
- ZHANG, T. *et al.* Predicting breast cancer types on and beyond molecular level in a multi-modal fashion. *NPJ Breast Cancer*, 9, n. 1, p. 16, Mar 22 2023. <https://doi.org/10.1038/s41523-023-00517-2>
- ZHANG, X. Molecular Classification of Breast Cancer: Relevance and Challenges. *Arch Pathol Lab Med*, 147, n. 1, p. 46-51, Jan 1 2023. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0070-RA>

ZHANG, Y. *et al.* Down-regulation of lncRNA-ATB inhibits epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells by increasing miR-141-3p expression. *Biochem Cell Biol*, 97, n. 2, p. 193-200, Apr 2019. <https://doi.org/10.1139/bcb-2018-0168>

ZHAO, H. *et al.* Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*, 6, n. 1, p. 263, Jul 12 2021. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>

ZHAO, S. *et al.* Molecular subtypes and precision treatment of triple-negative breast cancer. *Ann Transl Med*, 8, n. 7, p. 499, Apr 2020. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.194>

ZHEN, H. *et al.* LINC00958 promotes bladder cancer carcinogenesis by targeting miR-490-3p and AURKA. *BMC Cancer*, 21, n. 1, p. 1145, Oct 26 2021. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08882-6>

ZHENG, C. *et al.* The role of lncRNA OIP5-AS1 in cancer development and progression. *Apoptosis*, 27, n. 5-6, p. 311-321, Jun 2022. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01722-3>

ZHENG, S. *et al.* Differentiation therapy: Unlocking phenotypic plasticity of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 180, p. 103854, Dec 2022. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103854>

ZHOU, M. *et al.* Rutin attenuates Sorafenib-induced Chemoresistance and Autophagy in Hepatocellular Carcinoma by regulating BANCER/miRNA-590-5P/OLR1 Axis. *Int J Biol Sci*, 17, n. 13, p. 3595-3607, 2021. <https://doi.org/10.7150/ijbs.62471>

ZHU, H.; DOGAN, B. E. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur J Breast Health*, 17, n. 3, p. 234-238, Jul 2021. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-4-3>

ZHU, L. *et al.* Increased SIX-1 expression promotes breast cancer metastasis by regulating lncATB-miR-200s-ZEB1 axis. *J Cell Mol Med*, 24, n. 9, p. 5290-5303, May 2020. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15185>

CAPÍTULO II

Novel copper(II) complexes containing β -diketones and imines as ligands
modulate the expression of lncRNAs in triple-negative breast cancer cells

Novel copper(II) complexes containing β -diketones and imines as ligands modulate the expression of lncRNAs in triple-negative breast cancer cells

Authorship

Gislaine Gonçalves Rocha^{1#}, Luana Munique Sousa Ramos^{2#}, Laryssa Aparecida Sales Barbosa¹, Raoni Pais Siqueira¹, Fernanda Cardoso da Silva¹, Douglas Cardoso Brandão¹, Paula Marynella Alves Pereira Lima¹, André Carlos Pereira de Matos¹, André Luiz Bogado³, Guilherme Pereira Guedes⁴, Jackson Antonio Lamounier Camargos Resende⁵, Gabriele de Menezes Pereira⁶, Pedro Paulo Corbi⁶, Wendell Guerra^{2*}, Thaise Gonçalves de Araújo^{1,7*}

Affiliation

¹Laboratory of Genetics and Biotechnology, Institute of Biotechnology, Universidade Federal de Uberlândia, Patos de Minas, MG 38700-002, Brazil; gislaineg.rocha08@gmail.com (G.G.R.); laryssaasales@gmail.com (L.A.S.B.); raoni.siqueira@ufu.br (R.P.S.); fernanda.cardoso95@yahoo.com (F.C.S.); douglasb@unipam.edu.br (D.C.B.); paulamarynella@hotmail.com (P.M.A.P.L.); andre3ptm@gmail.com (A.C.P.M.); tgaraujo@ufu.br (T.G.A.).

²Institute of Chemistry, Universidade Federal de Uberlândia, Av. João Naves de Ávila - 2121 - Bloco 1D - Bairro Santa Mônica, Uberlândia, MG, CEP 38400-902, Brazil; luana_munique@hotmail.com (L.M.S.R.); wendell.guerra@ufu.br (W.G.).

³Institute of Exact and Natural Sciences of Pontal, Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, MG 38304-402, Brazil; bogado@ufu.br (A.L.B.).

⁴Institute of Chemistry, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ 24020-141, Brazil; guilherme_guedes@id.uff.br (G.P.G.).

⁵Institute of Exact and Earth Sciences, Universidade Federal de Mato Grosso, Barra do Garças, MT 78600-000, Brazil; jackson.resende@ufmt.br (J.A.L.C.R.).

⁶Institute of Chemistry, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP 13083-970, Brazil; gabriele_menezes@hotmail.com (G.M.P.); ppcorbi@unicamp.br (P.P.C.).

⁷Laboratory of Nanobiotechnology Prof. Dr. Luiz Ricardo Goulart Filho, Institute of Biotechnology, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG, 38405-302, Brazil; tgaraujo@ufu.br (T.G.A.).

Both authors contributed equally to this work.

***Corresponding authors:**

Thaise G. Araújo, Laboratory of Genetics and Biotechnology, Institute of Biotechnology, Universidade Federal de Uberlândia, Rua Major Jerônimo, 566, Sala 601, 38700-002, Patos de Minas, MG, Brazil. Phone: +55 34 38142027. tgaraujo@ufu.br.

Wendell Guerra, Institute of Chemistry, Universidade Federal de Uberlândia, Av. João Naves de Ávila - 2121 - Bloco 1D - Bairro Santa Mônica, Uberlândia, MG, Brazil. wendell.guerra@ufu.br.

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive BC subtype with the worst clinical outcomes. The absence of expression of estrogen, progesterone and human epidermal growth factor receptors limits treatment strategies, with chemotherapy remaining the most important approach. However, the effectiveness of chemotherapy drugs is limited, and new compounds are, in fact, needed. Copper (Cu) is an essential element for all living organisms, and, for this reason, it has been explored in the rational synthesis of less toxic and more effective antitumor drugs. In this study, four novel Cu(II) complexes (**1–4**) were synthesized, characterized, and evaluated for their effects on BC cells. Cytotoxicity was assessed using the MTT assay, and after 48 hours, complexes **2** and **3** exhibited IC₅₀ values below 20 μ M against the TNBC cell line (MDA-MB-231) and greater selectivity toward non-tumorigenic cells (MCF-10A). The SRB and LDH assays confirmed the MTT results, demonstrating reduced cell viability and increased lactate dehydrogenase release mediated by both complexes. Clonogenicity and migration of TNBC cells were also reduced by **2** and **3**, and an increase in the activity of caspases 3 and 8 was observed, with the most pronounced effects recorded for **3**. Finally, the expression of lncRNAs associated with epithelial-mesenchymal transition was downregulated by **2** and **3**, demonstrating the role of the complexes in the modulation of key tumor hallmarks. These findings highlight complexes **2** and **3** as potential antitumor agents for TNBC, emphasizing the importance of exploring the intrinsic mechanisms underlying their anticancer activity in TNBC.

Keywords: Copper; Triple-negative breast cancer; ncRNAs; Epigenetics

Author Contributions

Gislaine G. Rocha: Writing – original draft, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. Luana Munique Sousa Ramos: Writing – original draft, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. Laryssa A. Sales: Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. Raoni P. Siqueira: Writing – original draft, Validation, Methodology, Formal analysis. Fernanda Cardoso Silva: Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. Douglas C. Brandão: Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. Paula M. A. P. Lima: Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. André C. Pereira de Matos: Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. André L. Bogado: Writing – original draft, Validation, Methodology, Formal analysis. Guilherme P. Guedes: Writing – original draft, Validation, Methodology, Formal analysis. Jackson A. L. C. Resende: Writing – original draft, Validation, Methodology, Formal analysis. Gabriele M. Pereira: Writing – original draft, Validation, Methodology, Formal analysis. Pedro Paulo Corbi: Writing – review & editing, Validation, Formal analysis, Conceptualization. Wendell Guerra: Writing – review & editing, Writing – original draft, Project administration, Funding acquisition, Formal analysis, Conceptualization. Thaise Gonçalves Araújo: Writing – review & editing, Writing – original draft, Project administration, Funding acquisition, Formal analysis, Conceptualization.

Acknowledgements

T.G.Araújo thanks CNPq (305328/2022-0 and 405751/2023-0); FAPEMIG (REMITRIBIC RED-00031-21 and APQ-00741-24) and FINEP (0514/18). W. Guerra thanks CNPq (303210/2021-4). P. P. Corbi thanks FAPESP (2021/08717-8 and 2021/10265-8, Cancer Theranostics Innovation Center CancerThera, CEPID - Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão) and CNPq (309800/2021-8).

References

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin.* 2025;75(1):10-45.doi: 10.3322/caac.21871
2. Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nat Cancer.* 2020;1(6):565-7.doi: 10.1038/s43018-020-0074-y
3. Lukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanislawek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(17).doi: 10.3390/cancers13174287
4. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(3):e36905.doi: 10.1097/MD.00000000000036905
5. Hu H, Tong K, Tsang JY, Ko CW, Tam F, Loong TC, et al. Subtyping of triple-negative breast cancers: its prognostication and implications in diagnosis of breast origin. *ESMO Open.* 2024;9(4):102993.doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102993
6. Rajagopal PS, Reid S, Fan R, Venton L, Weidner A, Roberson ML, et al. Population-specific patterns in assessing molecular subtypes of young black females with triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2025;11(1):28.doi: 10.1038/s41523-025-00731-0
7. Anders CK, Abramson V, Tan T, Dent R. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:34-42.doi: 10.1200/EDBK_159135
8. Tong L, Yu X, Wang S, Chen L, Wu Y. Research Progress on Molecular Subtyping and Modern Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2023;15:647-58.doi: 10.2147/BCTT.S426121
9. Pont M, Marques M, Sorolla A. Latest Therapeutical Approaches for Triple-Negative Breast Cancer: From Preclinical to Clinical Research. *Int J Mol Sci.* 2024;25(24).doi: 10.3390/ijms252413518
10. Hao Q, Dai L, Chang L, Song D, Liu D, Ma X, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy for clinical T1 triple-negative breast cancer. *Sci Rep.* 2024;14(1):18055.doi: 10.1038/s41598-024-68719-7
11. da Silva DA, De Luca A, Squitti R, Rongioletti M, Rossi L, Machado CML, et al. Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment. *J Inorg Biochem.* 2022;226:111634.doi: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111634
12. Fang C, Peng Z, Sang Y, Ren Z, Ding H, Yuan H, et al. Copper in Cancer: from transition metal to potential target. *Hum Cell.* 2024;37(1):85-100.doi: 10.1007/s13577-023-00985-5
13. Ge EJ, Bush AI, Casini A, Cobine PA, Cross JR, DeNicola GM, et al. Connecting copper and cancer: from transition metal signalling to metalloplasia. *Nat Rev Cancer.* 2022;22(2):102-13.doi: 10.1038/s41568-021-00417-2
14. Aishajiang R, Liu Z, Wang T, Zhou L, Yu D. Recent Advances in Cancer Therapeutic Copper-Based Nanomaterials for Antitumor Therapy. *Molecules.* 2023;28(5).doi: 10.3390/molecules28052303
15. Ji P, Wang P, Chen H, Xu Y, Ge J, Tian Z, et al. Potential of Copper and Copper Compounds for Anticancer Applications. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(2).doi: 10.3390/ph16020234
16. Abdolmaleki S, Aliabadi A, Khaksar S. Unveiling the promising anticancer effect of copper-based compounds: a comprehensive review. *J Cancer Res Clin Oncol.*

2024;150(4):213.doi: 10.1007/s00432-024-05641-5

17. Jiang N, Dai Q, Su X, Fu J, Feng X, Peng J. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. *Mol Biol Rep.* 2020;47(6):4587-629.doi: 10.1007/s11033-020-05435-1
18. Vitaliti A, De Luca A, Rossi L. Copper-Dependent Kinases and Their Role in Cancer Inception, Progression and Metastasis. *Biomolecules.* 2022;12(10).doi: 10.3390/biom12101520
19. Ferreira HSV, Ramos LMS, Silva FC, Alves DL, de Menezes Pereira G, de Oliveira Santiago PH, et al. A new copper(II) complex containing long-chain aliphatic hydrazide and 1,10-phenanthroline upregulates ADP hydrolysis in triple-negative breast cancer cells. *J Inorg Biochem.* 2024;255:112524.doi: 10.1016/j.jinorgbio.2024.112524
20. Machado PHA, Paixao DA, Lino RC, de Souza TR, de Souza Bontempo NJ, Sousa LM, et al. A selective Cu(II) complex with 4-fluorophenoxyacetic acid hydrazide and phenanthroline displays DNA-cleaving and pro-apoptotic properties in cancer cells. *Sci Rep.* 2021;11(1):24450.doi: 10.1038/s41598-021-03909-1
21. Paixao DA, Marzano IM, Jaimes EHL, Pivatto M, Campos DL, Pavan FR, et al. Novel copper(II) complexes with hydrazides and heterocyclic bases: Synthesis, structure and biological studies. *J Inorg Biochem.* 2017;172:138-46.doi: 10.1016/j.jinorgbio.2017.04.024
22. Ahmad M, Weiswald LB, Poulain L, Denoyelle C, Meryet-Figuere M. Involvement of lncRNAs in cancer cells migration, invasion and metastasis: cytoskeleton and ECM crosstalk. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023;42(1):173.doi: 10.1186/s13046-023-02741-x
23. Sideris N, Dama P, Bayraktar S, Stiff T, Castellano L. LncRNAs in breast cancer: a link to future approaches. *Cancer Gene Ther.* 2022;29(12):1866-77.doi: 10.1038/s41417-022-00487-w
24. Wang X, Jing H, Li H. A novel cuproptosis-related lncRNA signature to predict prognosis and immune landscape of lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res.* 2023;12(2):230-46.doi: 10.21037/tlcr-22-500
25. Indrayanto G, Putra GS, Suhud F. Validation of in-vitro bioassay methods: Application in herbal drug research. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2021;46:273-307.doi: 10.1016/bs.podrm.2020.07.005
26. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, Murphy AM. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Semin Plast Surg.* 2021;35(3):141-4.doi: 10.1055/s-0041-1731791
27. Araujo TG, Marangoni K, Rocha RM, Maia YC, Araujo GR, Alcantar TM, et al. Dynamic dialog between cytokeratin 18 and annexin A1 in breast cancer: a transcriptional disequilibrium. *Acta Histochem.* 2014;116(7):1178-84.doi: 10.1016/j.acthis.2014.06.008
28. Li RH, Chen M, Liu J, Shao CC, Guo CP, Wei XL, et al. Long noncoding RNA ATB promotes the epithelial-mesenchymal transition by upregulating the miR-200c/Twist1 axis and predicts poor prognosis in breast cancer. *Cell Death Dis.* 2018;9(12):1171.doi: 10.1038/s41419-018-1210-9
29. Lou KX, Li ZH, Wang P, Liu Z, Chen Y, Wang XL, et al. Long non-coding RNA BANCR indicates poor prognosis for breast cancer and promotes cell proliferation and invasion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(5):1358-65.doi: 10.26355/eurrev_201803_14479
30. Zong W, Feng W, Jiang Y, Cao Y, Ke Y, Shi X, et al. LncRNA CTC-497E21.4 promotes the progression of gastric cancer via modulating miR-22/NET1 axis through RhoA signaling pathway. *Gastric Cancer.* 2020;23(2):228-40.doi: 10.1007/s10120-019-00998-w
31. Shree B, Tripathi S, Sharma V. Transforming Growth Factor-Beta-Regulated LncRNA-MUF Promotes Invasion by Modulating the miR-34a Snail1 Axis in Glioblastoma Multiforme. *Front Oncol.* 2021;11:788755.doi: 10.3389/fonc.2021.788755

32. Huang WJ, Tian XP, Bi SX, Zhang SR, He TS, Song LY, et al. The beta-catenin/TCF-4-LINC01278-miR-1258-Smad2/3 axis promotes hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene*. 2020;39(23):4538-50.doi: 10.1038/s41388-020-1307-3
33. Zhang G, Chen HX, Yang SN, Zhao J. MAGI1-IT1 stimulates proliferation in non-small cell lung cancer by upregulating AKT1 as a ceRNA. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(2):691-8.doi: 10.26355/eurrev_202001_20046
34. Deng X, Ye D, Hua K, Song H, Luo Q, Munankarmy A, et al. MIR22HG inhibits breast cancer progression by stabilizing LATS2 tumor suppressor. *Cell Death Dis*. 2021;12(9):810.doi: 10.1038/s41419-021-04105-9
35. Liu Y, Cai X, Cai Y, Chang Y. lncRNA OIP5-AS1 Suppresses Cell Proliferation and Invasion of Endometrial Cancer by Regulating PTEN/AKT via Sponging miR-200c-3p. *J Immunol Res*. 2021;2021:4861749.doi: 10.1155/2021/4861749
36. Zhou H, Wang F, Chen H, Tan Q, Qiu S, Chen S, et al. Increased expression of long-noncoding RNA ZFAS1 is associated with epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(9):2023-38.doi: 10.18632/aging.101048
37. Xiong X, Zheng LW, Ding Y, Chen YF, Cai YW, Wang LP, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):49.doi: 10.1038/s41392-024-02108-4
38. Santa Maria de la Parra L, Romo AIB, Rodríguez-López J, Nascimento OR, Echeverría GA, Piro OE, et al. Promising Dual Anticancer and Antimetastatic Action by a Cu(II) Complex Derived from Acylhydrazone on Human Osteosarcoma Models. *Inorganic Chemistry*. 2024;63(11):4925-38.doi: 10.1021/acs.inorgchem.3c04085
39. Hussain A, AlAjmi MF, Rehman MT, Amir S, Husain FM, Alsalmeh A, et al. Copper(II) complexes as potential anticancer and Nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies. *Sci Rep*. 2019;9(1):5237.doi: 10.1038/s41598-019-41063-x
40. Lee ZY, Leong CH, Lim KUL, Wong CCS, Pongtheerawan P, Arikrishnan SA, et al. Induction of Apoptosis and Autophagy by Ternary Copper Complex Towards Breast Cancer Cells. *Anticancer Agents Med Chem*. 2022;22(6):1159-70.doi: 10.2174/1871520621666210726132543
41. Balsa LM, Rodriguez MR, Ferraresi-Curotto V, Parajon-Costa BS, Gonzalez-Baro AC, Leon IE. Finding New Molecular Targets of Two Copper(II)-Hydrazone Complexes on Triple-Negative Breast Cancer Cells Using Mass-Spectrometry-Based Quantitative Proteomics. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8).doi: 10.3390/ijms24087531
42. Alvarez N, Rocha A, Collazo V, Ellena J, Costa-Filho AJ, Batista AA, et al. Development of Copper Complexes with Diimines and Dipicolinate as Anticancer Cytotoxic Agents. *Pharmaceutics*. 2023;15(5).doi: 10.3390/pharmaceutics15051345
43. Xu Y, Zheng Q, Zhou T, Ye B, Xu Q, Meng X. Necroptosis-Related LncRNAs Signature and Subtypes for Predicting Prognosis and Revealing the Immune Microenvironment in Breast Cancer. *Front Oncol*. 2022;12:887318.doi: 10.3389/fonc.2022.887318
44. Fang C, Liu S, Feng K, Huang C, Zhang Y, Wang J, et al. Ferroptosis-related lncRNA signature predicts the prognosis and immune microenvironment of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2022;12(1):6642.doi: 10.1038/s41598-022-10508-1
45. Ma C, Gu Z, Ding W, Li F, Yang Y. Crosstalk between copper homeostasis and cuproptosis reveals a lncRNA signature to prognosis prediction, immunotherapy personalization, and agent selection for patients with lung adenocarcinoma. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(22):13504-41.doi: 10.18632/aging.205281
46. Zhu L, Jiang S, Yu S, Liu X, Pu S, Xie P, et al. Increased SIX-1 expression promotes breast cancer metastasis by regulating lncATB-miR-200s-ZEB1 axis. *J Cell Mol Med*.

2020;24(9):5290-303.doi: 10.1111/jcmm.15185

47. Li H, Gao J, Liu L, Zhang S. LINC00958: A promising long non-coding RNA related to cancer. *Biomed Pharmacother.* 2022;151:113087.doi: 10.1016/j.biopha.2022.113087

48. Shi SJ, Wang LJ, Yu B, Li YH, Jin Y, Bai XZ. LncRNA-ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer. *Oncotarget.* 2015;6(13):11652-63.doi: 10.18632/oncotarget.3457

49. Jiang C, Li X, Zhao H, Liu H. Long non-coding RNAs: potential new biomarkers for predicting tumor invasion and metastasis. *Mol Cancer.* 2016;15(1):62.doi: 10.1186/s12943-016-0545-z

50. Wang B, Tang D, Liu Z, Wang Q, Xue S, Zhao Z, et al. LINC00958 promotes proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of oesophageal squamous cell carcinoma cells. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251797.doi: 10.1371/journal.pone.0251797

51. Yan Q, Su X, Chen Y, Wang Z, Han W, Xia Q, et al. LINC00941: a novel player involved in the progression of human cancers. *Hum Cell.* 2024;37(1):167-80.doi: 10.1007/s13577-023-01002-5

52. Zhang Z, Liu F, Yang F, Liu Y. Knockdown of OIP5-AS1 expression inhibits proliferation, metastasis and EMT progress in hepatoblastoma cells through up-regulating miR-186a-5p and down-regulating ZEB1. *Biomed Pharmacother.* 2018;101:14-23.doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.026

53. Zeng H, Wang J, Chen T, Zhang K, Chen J, Wang L, et al. Downregulation of long non-coding RNA Opa interacting protein 5-antisense RNA 1 inhibits breast cancer progression by targeting sex-determining region Y-box 2 by microRNA-129-5p upregulation. *Cancer Sci.* 2019;110(1):289-302.doi: 10.1111/cas.13879