

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA –
CAMPUS PATOS MINAS
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

MATHEUS SANTOS SOUZA

**PEPTÍDEO SINTÉTICO SELECIONADO POR *PHAGE DISPLAY* MODULA A
EXPRESSÃO DE IL1-BETA E IL-6 EM CÉLULAS DE CÂNCER DE MAMA
TRIPLO NEGATIVO**

**PATOS DE MINAS
ABRIL DE 2025**

MATHEUS SANTOS SOUZA

**PEPTÍDEO SINTÉTICO SELECIONADO POR *PHAGE DISPLAY* MODULA
OS TRANSCRITOS DE *IL1-β* E *IL-6* EM CÉLULAS DE CÂNCER DE MAMA
TRIPLO NEGATIVO**

Monografia apresentada ao Instituto de
Biotecnologia da Universidade Federal de
Uberlândia como requisito final para a obtenção
do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Thaise Gonçalves de
Araújo.

PATOS DE MINAS - MG

ABRIL DE 2025

MATHEUS SANTOS SOUZA

**PEPTÍDEO SINTÉTICO SELECIONADO POR *PHAGE DISPLAY* MODULA
OS TRANSCRITOS DE *IL1-β* E *IL-6* EM CÉLULAS DE CÂNCER DE MAMA
TRIPLO NEGATIVO**

Monografia apresentada ao Instituto de
Biotecnologia da Universidade Federal de
Uberlândia como requisito final para a obtenção
do título de Bacharel em Biotecnologia.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Guilherme Ramos Oliveira e Freitas – IBTEC – UFU
Membro/Presidente

Prof. Dra. Fernanda Cardoso da Silva – IBTEC – UFU
Membro

Os membros da Comissão Examinadora acima assinaram a Ata de Defesa que se
encontra no Sistema Eletrônico de Informações (SEI) da Universidade Federal de
Uberlândia.

Patos de Minas, MG, 28 de abril de 2025.

RESUMO

O câncer de mama (CM) é o segundo tumor maligno mais comum na população mundial, sendo responsável por 2,3 milhões de novos casos somente em 2022. Seu diagnóstico é limitado a testes por imagens e biópsia e os tratamentos enfrentam graves quadros de resistência. Assim, há uma premente necessidade por ferramentas que possibilitem uma detecção mais precisa e um tratamento mais eficaz. Em estudo anterior do nosso grupo de pesquisa, quatro peptídeos recombinantes foram selecionados por *Phage Display* contra um anticorpo tumoral específico para CM. Presentemente, dois desses peptídeos quimicamente sintetizados foram avaliados quanto à sua citotoxicidade em células tumorais mamárias e foi realizada quantificação de citocinas moduladas após o tratamento. Hipotetizamos que os peptídeos sejam citotóxicos às células e CM e que modulem a inflamação, um dos *hallmarks* da doença. Para isso, as células mamárias MCF10-A (não tumorigênica) e as tumorais MCF-7, MDA-MB453 e MDA-MB-231 foram cultivadas e a citotoxicidade avaliada pelo método MTT. Já a expressão dos genes que codificam para as citocinas *TGF- β* , *IL-6*, *IL-1 β* , *IL-22* e *IL-17* foi quantificada por RT-qPCR. Para as linhagens submetidas ao ensaio de viabilidade não foi demonstrada citotoxicidade expressiva por parte dos peptídeos B1 e B7. Entretanto, o peptídeo B7 se destacou por se apresentar mais seletivo a linhagem triplo negativa e menos citotóxico a linhagem não tumorigênica na concentração de 100 ng/mL no período de 48 horas. No ensaio de qPCR, B7 aumentou a expressão de *IL-1 β* e reduziu a de *IL-6* pelas células MDA-MB231. Portanto, o peptídeo B7 modula o perfil de citocinas expressas pela linhagem de CMTN utilizada neste estudo, de modo que seus efeitos no microambiente tumoral ainda necessitam ser elucidados.

Palavras-chaves: Câncer de mama. Citocinas. Teranóstica. *Phage Display*.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the second most common malignant tumor in the world population, accounting for 2.3 million new cases in 2022 alone. Its diagnosis is limited to imaging tests and biopsy, and treatments face severe resistance. Thus, there is an urgent need for tools that enable more accurate detection and more effective treatment. In the previous study by our research group, four recombinant peptides were selected by Phage Display against a tumor antibody specific for BC. Currently, two of these chemically synthesized peptides were evaluated for their cytotoxicity in mammary tumor cells and quantification of the modulated cytokines after treatment. We hypothesize that the peptides are cytotoxic to cells and BC and that they modulate inflammation, one of the hallmarks of the disease. For this, MCF10-A mammary cells (non-tumorigenic) and MCF-7, MDA-MB453 and MDA-MB-231 tumor cells were cultured and cytotoxicity evaluated by the MTT method. The expression of genes encoding cytokines TGF- β , IL-6, IL-1 β , IL-22 and IL-17 was quantified by RT-qPCR. No significant cytotoxicity was demonstrated by peptides B1 and B7 in the cell lines submitted to the trial. However, peptide B7 stood out for being more selective in the triple-negative cell line and less cytotoxic in the non-tumorigenic cell line at a concentration of 100 ng/mL over a 48-hour period. In the qPCR assay, B7 increased the expression of IL-1 β and reduced that of IL-6 by MDA-MB231 cells. Therefore, the B7 peptide modulates the cytokine profile expressed by the CMTN cell line used in this study, so its effects on the tumor microenvironment still need to be elucidated.

Key words: Breast Cancer. Cytokines. Theranostic. Phage Display.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP: Peptídeo Antiangiogênico (*Anti-Angiogenic Peptide*)
 ACP: Peptídeo Anticâncer (*Anticancer Peptide*)
 ANXA2: Anexina 2
 APC: Células Apresentadoras de Antígeno (*Antigen-Presenting Cell*)
 ATCC: Coleção Americana de Culturas de Células (*American Type Culture Collection*)
 B2M: Beta-2-Microglobulina
 BL1: CMTN Tipo Basal 1
 BL2: CMTN Tipo Basal 2
 BRCA1: Gene do Câncer de Mama 1 (*Breast Cancer Gene Type 1*)
 BRCA2: Gene do Câncer de Mama 2 (*Breast Cancer Gene Type 2*)
 CCNB1: Ciclina B1 (*Cyclin B1*)
 CCNE1: Ciclina E1 (*Cyclin E1*)
 CDH1: Gene da Caderina Epitelial 1 (*Cadherin 1*)
 CDI: Carcinoma Ductal Invasivo
 CDIS: Carcinoma Ductal *in situ*
 CK10: Citoqueratina 10
 CLI: Carcinoma Lobular Invasivo
 CLIS: Carcinoma Lobular *in situ*
 CM: Câncer de Mama
 CMTN: Câncer de Mama Triplo Negativo
 COVID: Doença do Coronavírus (*Corona Virus Disease*)
 CPP: Peptídeo de Penetração Celular (*Cell-Penetrating Peptide*)
 CTLs: Linfócitos T Citotóxicos (*Cytotoxic T Lymphocytes*)
 DEPC: Dietil Pirocarbonato
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 DNA: Ácido Desoxirribonucleico
 EGF: Fator de Crescimento Epitelial (*Epidermal Growth Factor*)
 ELISA: Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)
 Fiocruz: Fundação Oswaldo Cruz
 HER2: Fator de Crescimento Epidérmico tipo 2
 HER2E: Fator de Crescimento Epidérmico tipo 2 Enriquecido
 HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus*)
 HPRT: Hipoxantina Guanina Fosforibosiltransferase
 IARC: Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (*International Agency for Research on Cancer*)
 IDH: Índice de Desenvolvimento Humano
 IL-17: Interleucina 17
 IL-1 β : Interleucina 1 Beta
 IL-22: Interleucina 22
 IL-6: Interleucina 6
 IM: Subtipo Imunomodulatório
 IMDM: Meio de Cultura *Iscoe's Modified Dulbecco's Medium*
 INCA: Instituto Nacional de Câncer
 JAMA: *Journal of the American Medical Association*
 LAR: Subtipo Luminal com Receptores de Andrógeno
 M: Subtipo Mesenquimal
 MCF-7: Linhagem Celular Tumoral de Mama (subtipo Luminal)

MCF10-A: Linhagem Celular Mamária Não Tumorigênica
 MDA-MB-231: Linhagem Celular Tumoral de Mama (Triplo Negativo)
 MDA-MB-453: Linhagem Celular Tumoral de Mama (HER2-positiva)
 MMLV-RT: Transcriptase Reversa do Vírus *Moloney* da Leucemia Murina (*Moloney Murine Leukemia Virus*)
 MSL: Subtipo Células-Tronco Mesenquimais (*Mesenchymal Stem-Like*)
 MTT: Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazólio
 NGR: Asparagina, Glicina e Arginina
 NK: Células *Natural Killer*
 ODS: Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
 ONU: Organização das Nações Unidas
 PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction*)
 PD-L1: Ligante 1 da Morte Celular Programada (*Programmed Death-Ligand 1*)
 RE: Receptor de Estrogênio
 RGD: Arginina, Glicina e Aspartato
 RNA: Ácido Ribonucleico
 RP: Receptor de Progesterona
 RPMI-1640: Meio *Roswell Park Memorial Institute* 1640
 SP90: Peptídeo direcionador de tumor mamário triplo negativo
 SP90-C: Peptídeo SP90 conjugado com CPP para entrega intracelular de fármacos
 STAT3: Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3
 STK11: Serina/Treonina Quinase 11 (*Serine/Threonine Kinase 11*)
 SUS: Sistema Único de Saúde
 TCD4+: Linfócitos T Auxiliares (*T Helper CD4+*)
 TCD8+: Linfócitos T Citotóxicos (*T Cytotoxic CD8+*)
 TEM: Transição Epitélio-Mesenquimal
 TGF- β : Fator de Crescimento Transformador Beta
 THP: Peptídeo Direcionado a Tumor (*Tumor-Homing Peptide*)
 TN: Triplo Negativo (subtipo do câncer de mama)
 TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa
 TP53: Gene Supressor Tumoral p53
 UFU: Universidade Federal de Uberlândia
 VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*)
 VPR: Proteína Viral R do HIV-1 (*Viral Protein R*)
 WHO: Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*)
 cDNA: DNA Complementar
 mRNA: RNA Mensageiro
 p53: Proteína Tumoral p53
 qPCR: PCR em Tempo Real (*Quantitative PCR*)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	Câncer: Aspectos Gerais.....	9
1.2	Câncer: dados epidemiológicos	10
1.3	Anatomia e fisiologia da mama	12
1.4	Doenças da mama.....	13
1.5	Câncer de Mama	15
1.5.1	Classificação histológica e molecular do câncer de mama	16
1.6	Uso de peptídeos na oncologia.....	19
1.6.1	Peptídeos de penetração celular (CPPs).....	20
1.6.2	Peptídeos direcionados a tumores	21
1.6.3	Peptídeos anticâncer (ACPs).....	21
2	OBJETIVOS	23
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	24
4	RESULTADOS	27
5	DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer: Aspectos Gerais

O câncer engloba um amplo grupo de doenças genéticas caracterizadas, principalmente, pela intensa capacidade replicativa e de invasão de células com características aberrantes (SIEGEL et al., 2023). Em seu local de origem, tendem a formar massas teciduais de dimensões e morfologia anormais. Os tumores podem ser classificados em benignos ou malignos, sendo os primeiros compostos por células com crescimento lento e expansivo, mas que não atingem sítios distantes. Os malignos apresentam núcleos volumosos, alterações na cromatina, perda do controle da proliferação, aumento da mobilidade pelos tecidos do corpo e evasão ao sistema imune, o que torna difícil seu controle pelo próprio organismo (BABA; CÂTOI, 2007).

Alterações em genes reguladores críticos da proliferação, diferenciação e sobrevivência celulares estão intimamente relacionadas ao surgimento dessas células transformadas. Destacam-se os oncogenes e supressores de tumor (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022; COOPER, 2000). Os proto-oncogenes promovem o crescimento e divisão celulares em condições homeostáticas. Contudo, quando sofrem mutações, ou quando há o aumento no número de suas cópias, são denominados oncogenes, se tornando mais ativos, conduzindo à proliferação descontrolada (COOPER, 2000). Por outro lado, genes supressores de tumor são responsáveis por diminuir as taxas de divisão ou induzir apoptose em células com características potencialmente cancerosas. Entretanto, em alguns casos, os pacientes apresentam mutações nesses genes, o que também contribui para o desenvolvimento da doença. Um exemplo é o gene supressor de tumor *p53* (*TP53*) que codifica para a proteína proteína tumoral p53, importante fator de transcrição que é ativado em resposta a danos no DNA. Alterações na sequência do gene *TP53* encontram-se intimamente relacionadas ao desenvolvimento de vários tipos de câncer (DATTA et al., 2021). Por fim, genes responsáveis por controlar o reparo do DNA também são considerados supressores e atuam diretamente na manutenção da integridade genômica. São exemplos os genes do câncer de mama tipo 1 e gene do câncer de mama tipo 2 (*BRCA1* e *BRCA2* respectivamente) que, em tumores mamários, também se encontram mutados. Contudo, não é suficiente apenas conhecer quais genes são os principais responsáveis pela doença, mas também quais as características (moleculares, imunológicas e fisiológicas) e outros mecanismos que contribuem para seu surgimento e progressão (TORGOVNICK; SCHUMACHER, 2015).

Em 2011, Hanahan e Weinberg propuseram uma estrutura lógica baseada em seis características para descrever os mecanismos relacionados a neoplasias malignas, bem como apresentar as etapas de patogênese do câncer. Nesse primeiro estudo, foram evidenciados: sustentação da sinalização proliferativa, resistência a ativação de mecanismos de morte celular, indução da vascularização tumoral, imortalidade replicativa, ativação de mecanismos de invasão ou metástase e a evasão a supressores de fatores de crescimento (HANAHAHAN; WEINBERG, 2011).

Em janeiro 2022, uma nova publicação dos mesmos autores passou a incluir outros dois *hallmarks*. O primeiro consiste na reprogramação do metabolismo celular de modo que alterações em vias metabólicas, como a da glicose, resultam em uma maior eficiência em suprir as necessidades energéticas do tumor. A segunda, refere-se à capacidade das células tumorais em escapar de células imunes, como linfócitos, macrófagos e *natural killers* (NK) (HANAHAHAN, 2022; HANAHAHAN; WEINBERG, 2011). Algumas evidências apontam para o fato de que células cancerígenas modulam vias de sinalização importantes da resposta imunológica. Células tumorais, por exemplo, inibem a ação de Linfócitos T citotóxicos (CTLs) e células NK a partir da secreção de fator de crescimento transformador beta (*TGF-β*) juntamente com outros fatores imunossupressores (YANG; PANG; MOSES, 2010). Os mesmos autores também apresentaram o conceito de características facilitadoras ou emergentes, as quais auxiliam no processo de malignidade. Foi incluído o desbloqueio da plasticidade fenotípica, na qual ocorre a desdiferenciação dos estados maduros das células para o estado progenitor, interferindo na organogênese tecidual. A reprogramação epigenética não-mutacional também foi citada, sendo associada ao desenvolvimento de fenótipos já estabelecidos. Por fim, diferenças polimórficas em populações de microrganismos foram apontadas como capazes de induzir ou inibir o desenvolvimento de células transformadas. Um exemplo abordado foi a promoção de mutações no epitélio colônico a partir da liberação de toxinas por populações de bactérias, as quais danificam o DNA de células saudáveis (HANAHAHAN, 2022). Portanto, desvendar profundamente esses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias assertivas de diagnóstico e tratamento, visto que novos estudos têm demonstrado, a cada ano, um expressivo aumento no número de casos de câncer em relação ao século passado (ZHAO *et al.*, 2023).

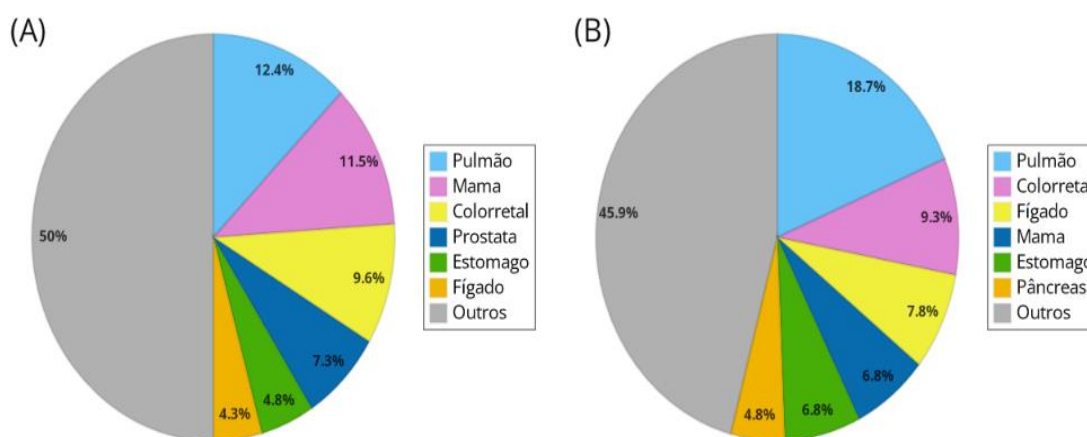
1.2 Câncer: dados epidemiológicos

O câncer é a principal causa de morte no mundo. Somente em 2022 foram estimados

quase 20 milhões de casos e aproximadamente 10 milhões de óbitos devido à doença, contabilizados em 115 países. Recentemente, novos dados fornecidos pela Organização Mundial de Saúde apontam que até 2050 são esperados mais de 35 milhões novos casos da doença no mundo, representando um aumento de aproximadamente 77% comparado com os dados estimados em 2020 (20 milhões de casos). Esse cenário reflete tanto o aumento no crescimento como no envelhecimento populacionais, além de evidenciar as diferenças nos Índices de Desenvolvimento Humano (IDH) entre os países (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Atualmente, o câncer de pulmão lidera o *ranking* com 2,5 milhões de novos casos representando 12,4% do total, seguido pelo câncer de mama (CM) feminino (2,3 milhões de casos - 11,6%), câncer colorretal (1,9 milhões - 9,6%), câncer de próstata (1,5 milhões de casos - 7,3%), câncer de estômago (970 mil casos - 4,8%) e, finalmente, o câncer de fígado (859 mil casos - 4,3%). Em relação às mortes, o câncer de pulmão se mantém como o mais letal (1,8 milhões de mortes - 18,7%), acompanhado pelo câncer colorretal (900 mil mortes - 9,35%), câncer de fígado (760 mil mortes - 7,8%), câncer de mama (670 mil mortes - 6,9%), câncer de estômago (660 mil mortes - 6,8%) e câncer de pâncreas (468 mil mortes - 4,8%) (Figura 1) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2024; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024).

Figura 1 - Dados epidemiológicos relacionados ao câncer para ambos os sexos no ano de 2022. (A) Incidência absoluta mundial dos principais tipos de câncer (B) Mortalidade absoluta mundial dos principais tipos de câncer.



Fonte: Agência Internacional de Pesquisa Contra o Câncer (2024).

No Brasil, segundo o relatório do Instituto Nacional do Câncer (INCA) de 2023, são estimados 704 mil novos casos da doença para o triênio 2023-2025. Dentre as regiões que serão mais afetadas, com cerca de 70% dos diagnósticos, estão o Sul e Sudeste. Para os tumores

malignos mais incidentes no país para ambos os sexos, o de pele não melanoma ocupa a primeira posição (cerca de 31,3% do total), seguido pelos tumores de mama feminino (10,5%), de cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%). Em homens, o câncer de próstata ocupa a segunda posição em todas as regiões do país em um total de 72 mil novos pacientes estimados para cada ano do triênio, perdendo apenas para o câncer de pele não melanoma. Já na população feminina, o CM é o mais predominante (também excluindo o câncer de pele não melanoma), com 74 mil novos casos previstos anualmente até 2025 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023).

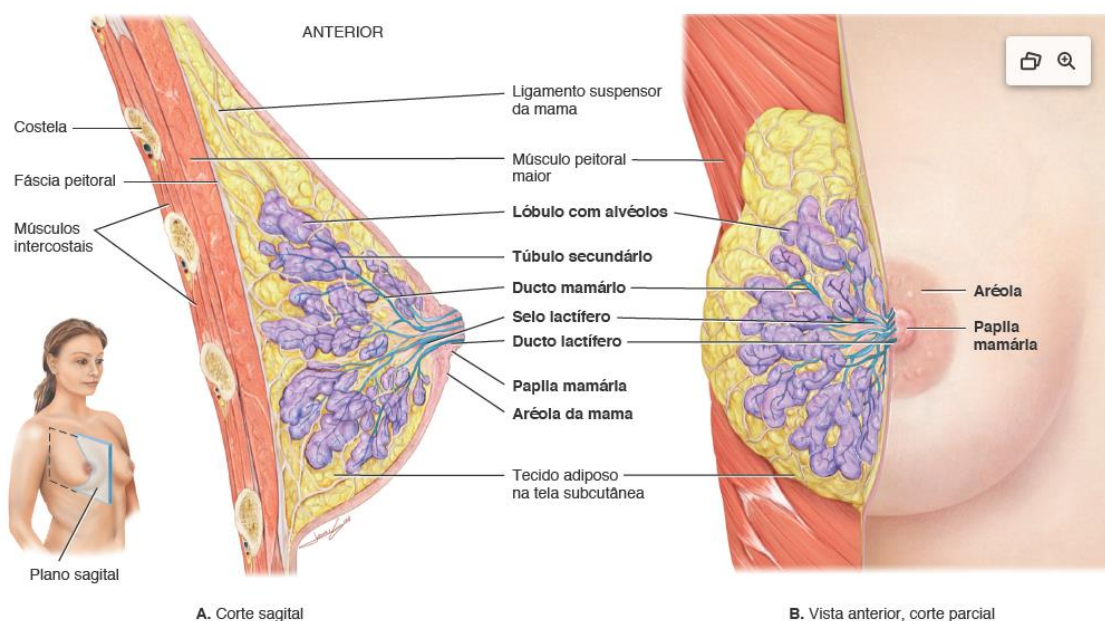
No mundo, os custos médios anuais relacionados ao câncer crescem de forma surpreendente. Em uma de suas últimas estimativas globais, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), apontou um gasto médio anual de 1,16 trilhões de dólares com despesas diretamente relacionadas ao tratamento da doença no mundo (SILVA *et al.*, 2021). Já em um estudo mais recente publicado pela revista *JAMA Oncology* envolvendo 204 países, foi apresentada uma projeção 25,2 trilhões de dólares destinados à oncologia até 2050, visto o rápido aumento da incidência global da doença ao longo do século (CHEN *et al.*, 2023). Em 2022, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), em parceria com o INCA, publicou um resumo sobre os gastos com tratamento de câncer no Sistema Único de Saúde (SUS). Dos 62 bilhões utilizados em assistência hospitalar e ambulatorial, quase 4 bilhões tiveram de ser executados somente no custeio de tratamentos oncológicos, o que representou um aumento de 402% no custo médio de procedimentos relacionados ao tratamento de câncer desde 2018 (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2022). De fato, fatores como a queda na taxa de diagnósticos, aumento no número de tumores identificados em estágios avançados e a redução na procura por assistência médica durante a pandemia de *COVID-19* contribuíram para o aumento desses custos, uma vez que tumores avançados geralmente necessitam de abordagens terapêuticas mais onerosas para uma melhor qualidade de vida do paciente (COOPER, 2000; SIEGEL *et al.*, 2023; ZHOU *et al.*, 2017). Por fim, os custos indiretos também precisam ser considerados, definidos como a redução de ganhos ou produtividade dos pacientes, cuidadores ou familiares em função das adversidades da doença. Pacientes deixam de trabalhar ou reduzem seu ritmo de trabalho e/ou cuidadores necessitam dispor de parte do seu tempo, comprometendo a renda familiar (AMINUDDIN *et al.*, 2023). Tumores altamente incidentes, como CM, têm um impacto significativo nesses valores, demandando uma atenção especial tanto de oncologistas como de pesquisadores.

1.3 Anatomia e fisiologia da mama

O seio ou mama é uma glândula exócrina tubo alveolar complexa e ramificada que se localiza, no ser humano, na porção torácica ventral, adjacente e externa aos músculos peitorais. Estruturalmente, cada mama é composta por projeções, denominadas papilas (mamilos) que possuem vários orifícios ligados aos ductos laticíferos, responsáveis pela condução do leite até a parte externa do corpo. A área pigmentada circundante à papila é chamada aréola, com aparência rugosa devido à presença de glândulas sebáceas modificadas. Histologicamente, uma glândula mamária madura é constituída por três tipos de tecido: o glandular (parenquimatoso), responsável pela produção de leite; o tecido conjuntivo ou fibroso, que sustenta o órgão; e o tecido gorduroso, que preenche o espaço entre o tecido glandular e conjuntivo, definindo o tamanho do seio (TORTORA; NIELSEN, 2019).

O tecido glandular comporta de 15 a 20 lobos, formados por um conjunto de compartimentos menores denominados lóbulos. A partir de cada lóbulo se projeta um ducto lactífero que conduz o leite até os orifícios do mamilo. Tanto a estrutura histológica de alvéolos quanto dos ductos é constituída por um epitélio luminal (interno) e um epitélio basal (externo). O epitélio luminal de ambos é preenchido por células cubóides que, nos alvéolos, produzem o leite. Já a camada basal contém células mioepiteliais com função de ejetar e conduzir o leite até os orifícios do mamilo (BISWAS et al., 2022; KHAN; FAKOYA; SAJJAD, 2023) (Figura 2).

Figura 2 – Representação da anatomia básica da mama feminina.



Fonte: Corpo Humano – Fundamentos de Anatomia e fisiologia ; Gerald J. Tortora; Mark T. Nielsen 14ª Edição (2019).

1.4 Doenças da mama

A mama pode ser acometida por diferentes patologias. O diagnóstico é realizado por exames de imagem, como mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética, sendo confirmado por biópsia com agulhamento e cirurgia. Podem ser benignas ou malignas. A maioria das doenças da mama é benigna, incluindo um grupo amplo e heterogêneo de alterações com diferentes sintomas, sendo comuns a partir da segunda década de vida e com maior incidência a partir da quarta e quinta décadas. São classificadas, segundo Guray e Sahin (2006), em lesões inflamatórias e relacionadas, alterações fibrocísticas, lesões estromais proliferantes e neoplasias (GURAY; SAHIN, 2006).

As lesões inflamatórias e relacionadas incluem infecções benignas, inflamações não infecciosas e inflamações resultantes de tumores. As mais comuns são as mastites, caracterizadas por infecções bacterianas, inflamações decorrentes do bloqueio dos ductos lactíferos e reações a corpos estranhos. Clinicamente, a mama se apresenta hiperemiada (vermelha), edemaciada (inchada), sensível e quente. Os abscessos também são descritos, com a presença de uma massa de líquido composta por células mortas e substâncias geradas a partir de um quadro inflamatório persistente, com secreção pelos mamilos. Nesses casos são prescritos antibióticos, cuidados orientados e drenagem cirúrgica da lesão, se for o caso (GURAY; SAHIN, 2006; TOOMEY; LE, 2023; VALÉRIO, 2012). Já a necrose gordurosa é uma lesão não supurativa no tecido adiposo associada à interrupção do fornecimento de oxigênio às células, resultando em sua morte. O tecido afetado é substituído por um tecido cicatricial e, macroscopicamente, se apresenta como um nódulo palpável, o qual pode ser confundido com câncer (AMERICAN CÂNCER SOCIETY, 2022; RAFAELLA GENOVA; ROBERT F. GARZA, 2023). Por fim, os adenomas mamários são tumores benignos do epitélio glandular, mais comuns em mulheres jovens. O tipo mais frequente é o adenoma tubular, que se apresenta como um nódulo firme, móvel e indolor na mama. Apesar de benignos, podem ser confundidos com câncer em exames de imagem, exigindo confirmação histopatológica. Embora não apresentem risco de malignidade, podem causar desconforto, ansiedade e necessidade de cirurgia em casos de crescimento ou dúvida diagnóstica (ANTUNES *et al.*, 2018).

Alterações fibrocísticas são clinicamente heterogêneas, sendo divididas em não proliferativas, em que não ocorre um aumento no número de células da mama (como os cistos, alterações papilares apócrifas, calcificações de epitélio e relacionados, hiperplasia epitelial leve, ectasia ductal, adenose não esclerosante e fibrose periductal), e proliferativas, quando esse aumento acontece, sendo subdivididas em sem atipias e com atipias. Nas lesões proliferativas sem atipia não são detectadas mudanças anormais nas células e incluem hiperplasias ductal

moderada, adenose esclerosante, cicatriz radial e papiloma ou papilomatose intraductal. Já as lesões proliferativas com atipia apresentam mudanças nas células e incluem hiperplasia ductal e lobular atípica. É importante salientar que lesões não proliferativas não apresentam risco para o desenvolvimento de câncer, pois não envolvem alterações atípicas nos tecidos mamários. Portanto, mulheres com esse tipo de alteração mantêm o mesmo risco de câncer de mama da população geral. Já mulheres jovens diagnosticadas com proliferação epitelial atípica apresentam o dobro de risco de desenvolvimento de CM (GURAY; SAHIN, 2006).

Por fim, as neoplasias mamárias benignas incluem os fibroadenomas, adenomas e lipomas. Os fibroadenomas são identificados como uma esfera com aspecto arredondado ou oval, com bordas bem definidas, sendo indolores e solitários. Para esses casos é indicado o acompanhamento médico. Os lipomas são compostos por células adiposas formando uma massa bem circunscrita, lisa ou lobulada de consistência macia, móvel e indolor ou insensível. Em pequenas dimensões não apresentam prejuízos, sendo removidos cirurgicamente apenas quando aumentam de tamanho (AJMAL MALEEHA; KHAN MYRA; FOSSEN KELLY, 2022; AMERICAN CÂNCER SOCIETY, 2022). Neoplasias malignas também são identificadas e, atualmente, têm se mostrado como um grave problema de saúde pública (WILKINSON; GATHANI, 2022).

1.5 Câncer de Mama

O CM é caracterizado como uma doença em que as células transformadas crescem de forma descontrolada no tecido mamário (CANCER RESEARCH UK, 2023; CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2023). Segundo a Organização mundial da Saúde, 2,3 milhões de mulheres foram diagnosticadas com CM em todo o mundo e 670 mil morreram no ano de 2022, sendo o mais incidente em mulheres. Estima-se que em países com IDH mais elevado, 1 em cada 12 mulheres será diagnosticada com CM durante a sua vida e 1 em cada 71 morrerá pela doença. Já em países com IDH baixo 1 em cada 27 mulheres será diagnosticada com a doença, enquanto 1 em cada 48 virá a óbito (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024). Essa disparidade reflete desigualdades socioeconômicas como o limite de acesso ao diagnóstico precoce e tratamento em países com baixo IDH. A ausência de programas de rastreamento e barreiras econômicas elevam a mortalidade, reforçando a importância da detecção precoce para reduzir os desfechos negativos do câncer de mama (FITZMAURICE *et al.*, 2019; MOUBADDER *et al.*, 2022).

No Brasil, segundo estimativas do INCA para o triênio 2023-2025, o CM é o segundo

mais incidente no país para ambos os sexos (15,2%) e o primeiro em mulheres (30,1%) excluindo o câncer de pele não melanoma. Por regiões, destacam-se Sudeste e Centro-Oeste, com um taxa de 52,83 e 47,31/100 mil mulheres, respectivamente. No Nordeste e Sul a taxa é de 40/100 mil mulheres e, finalmente, a região Norte se mantém com os menores números 27,73/100 mil mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023).

Os fatores de risco para o CM podem ser modificáveis ou não modificáveis. Entre os primeiros está o sexo, sendo que a variação das concentrações de estrogênio e progesterona ao longo da vida estão associadas ao maior risco entre as mulheres. A idade também é um importante fator, com um maior número de casos em indivíduos com idade mais avançada (chance de 1,5% aos 40, 3% aos 50 e mais de 4% aos 70 anos). Alterações teciduais, genéticas e no microambiente celular estão envolvidas nesse cenário, uma vez que, com o passar do tempo, a maquinaria molecular é comprometida devido ao acúmulo de mutações ao longo da vida (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2023; LABARGE *et al.*, 2016). O histórico familiar também contribui para o desenvolvimento da doença, visto que indivíduos que possuem familiares, principalmente um parente de primeiro grau, têm chances significativamente maiores de serem diagnosticados com CM. De fato, fatores genéticos estão associados a esses tumores, como alterações nos genes de alta penetrância *BRCA1* e *BRCA2*, localizados nos cromossomos 17 e 13, respectivamente. Mutações em outros genes também são descritas como *TP53*, gene caderina epitelial tipo 1 (*CDH1*), homólogo de fosfatase e tensina (*PTEN*) e Serina threonina quinase 11 (*STK11*). Por fim a densidade mamária, com a maior deposição de tecido conjuntivo ou adiposo, dificulta a identificação por métodos de imagem, aumentando o risco para essas mulheres (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2023; ŁUKASIEWICZ *et al.*, 2021).

Em relação aos fatores que podem ser modificados está o sedentarismo, uma vez que a realização de atividade física reduz a exposição das células aos hormônios sexuais e modula o sistema imunológico, diminuindo o risco. Já a ingestão de bebidas alcoólicas promove desequilíbrio hormonal, principalmente de estrogênio, contribuindo para o surgimento das lesões. Os carcinógenos presentes no cigarro, por sua vez, aumentam o número de mutações e promovem o aparecimento de tumores malignos. Outros aspectos também merecem destaque como ingestão de alimentos processados, baixa ingestão de vitaminas e exposição a produtos químicos ou a medicamentos (ŁUKASIEWICZ *et al.*, 2021).

1.5.1 Classificação histológica e molecular do câncer de mama

Após diagnóstico, os tumores mamários são classificados de acordo com suas características histológicas e moleculares (GONÇALVES ROCHA, 2023). Esse sistema de classificação auxilia no manejo clínico, na elaboração de estudos epidemiológicos e, principalmente, no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (NASCIMENTO; OTONI, 2020).

Predominantemente, o CM acomete células epiteliais, podendo ou não ser invasivo. Carcinomas mamários não invasivos se caracterizam por não se espalharem para tecidos circundantes ao tecido de origem. São denominados *in situ* e subclassificados em Carcinoma Ductal *in situ* (CDIS - 15% dos casos) e Carcinoma Lobular *in situ* (CLIS - 2,5% dos casos) (CUTULI, 2019; KALWANIYA *et al.*, 2023) (American Cancer Society, 2022; WEN; BROGI, 2018). Contudo, células transformadas podem atingir tecidos adjacentes sendo o Carcinoma Ductal Invasivo (CDI) o mais comum, representando cerca de 80% dos tumores mamários identificados. É caracterizado pela formação de células anormais no epitélio dos ductos laticíferos as quais, posteriormente, proliferam para além dessas estruturas (NATIONAL CANCER INSTITUTE, ; ZUBAIR; WANG; ALI, 2021). Já o Carcinoma Lobular Invasivo (CLI) se inicia a partir dos lóbulos mamários e contabiliza 10-15% dos casos de CM, afetando, em geral, mulheres em idade avançada (NASCIMENTO; OTONI, 2020).

Classificar as lesões malignas apenas histológica e morfológicamente é insuficiente para prever de maneira acurada o comportamento dessa patologia. Nos anos 2000, Perou, Sorlie e colaboradores propuseram uma classificação molecular baseada na expressão dos seguintes receptores: estrogênio (RE), progesterona (RP) e receptor do tipo 2 para o fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Esses critérios possibilitaram a determinação de quatro subtipos moleculares principais: luminal A, luminal B, HER2-enriquecido (HER2E) e triplo negativo (TN) (NASCIMENTO; OTONI, 2020).

O subtipo luminal A é o mais comum, acometendo cerca de 50-60% dos pacientes, sendo positivo para RE ($\geq 1\%$) e RP ($\geq 20\%$), negativo para HER2 ($\leq 10\%$) e com baixos níveis de expressão do marcador de proliferação celular Antígeno Kiel 67 (*Ki-67*) - $< 14\%$. É um subtipo de crescimento lento, melhor prognóstico, menor índice de recidiva, portanto, melhor taxa de sobrevivência. Além disso, são responsivos a terapias hormonais utilizando tamoxifeno e inibidores da aromatase (ALVES *et al.*, 2024; LEE *et al.*, 2023).

Os tumores do subtipo luminal B representam o segundo maior grupo, contabilizando de 20% a 30%. São positivos para RE e/ou RP, mas subdivididos em luminal B HER2+ e em luminal B HER- (NASCIMENTO; OTONI, 2020). Os luminal B HER+ expressam também HER2 e os luminal B HER- apresentam *Ki-67* $> 14\%$ (ALVES *et al.*, 2024). Além disso, ambos

os fenótipos se caracterizam por expressarem outros marcadores de proliferação celular como a subunidade reguladora de calcineurina B (CCNB1) e ciclina E1 (CCNE1) (CIRQUEIRA *et al.*, 2011; NASCIMENTO; OTONI, 2020). Tumores luminal B são mais agressivos que o luminal A, com maior risco de recidiva, menor sobrevida e resistência a tamoxifeno. Contudo são mais responsivos à quimioterapia (KENNECKE *et al.*, 2010).

Já o subtipo HER2E representa cerca de 15-20% dos casos de CM, superexpressando apenas HER2E (RE- e PR-). HER2 é uma glicoproteína transmembranar que, em baixos níveis, atua como uma tirosina-quinase importante para a proliferação normal das células (GOLDHIRSCH *et al.*, 2013; ROCHA, 2023; GUTIERREZ; SCHIFF, 2011). Quando superexpressa, promove uma divisão celular descontrolada. Tumores HER2E são pouco diferenciados e tendem a invadir linfonodos axilares (MAUGHAN; LUTTERBIE; HAM, 1998; SLAMON *et al.*, 1989). A principal estratégia de tratamento inclui a utilização de anticorpos monoclonais anti-HER2, responsável por um melhor prognóstico dos pacientes (FRANCO, 2022; WOLFF *et al.*, 2007).

Por fim, o CMTN contabiliza cerca de 15-25% dos diagnósticos de CM e se caracteriza pela ausência de expressão dos receptores RE, PR e HER2 (PLEVRITIS *et al.*, 2018; YIN *et al.*, 2020). Acomete mulheres mais jovens, em especial no período de pré-menopausa e prevalece na população afrodescendente (MILLIKAN *et al.*, 2008). É mais agressivo, com altas taxas de proliferação, maior potencial metastático, maiores índices de recidivas e, consequentemente, com piores desfechos clínicos e menores taxas de sobrevivência (BROWN *et al.*, 2008; DENT *et al.*, 2007).

Um estudo realizado por Lehmann *et al.* (2011) envolveu 587 casos de CMTN e revelou a heterogeneidade desse subtipo molecular. No estudo foram identificados 6 subgrupos de CMTN: tipo basal 1 (BL1), basal 2 (BL2), mesenquimais (M), tronco-mesenquimal (MSL), luminal androgênico (LAR) e imunomodulador (IM) (LEHMANN *et al.*, 2011; LEHMANN; PIETENPOL; TAN, 2015; SWISHER *et al.*, 2016). Cinco anos depois, o mesmo grupo, utilizando métodos de microdissecação por captura a laser e quantificação histopatológica, reduziu essa classificação para apenas 4 subgrupos (BL1, BL2, M e LAR), devido à convergência das características imunológicas presentes no subtipo IM. Além disso, células-tronco mesenquimais são amplamente semelhantes ao tipo mesenquimal, o que culminou na combinação dos subtipos M e MSL (MASUDA *et al.*, 2022).

O subtipo BL1 é caracterizado pela superexpressão de marcadores de ciclo celular e altas taxas de expressão de genes que respondem a danos no DNA. O BL2 possui uma alta liberação de fatores de crescimento e presença de marcadores mioepiteliais. O M, por sua vez, expressa elevados níveis de genes relacionados à regulação da transição epitélio mesenquimal

(TEM) e o LAR é caracterizado pela expressão de receptores luminais principalmente, receptor de andrógeno (LEHMANN; PIETENPOL; TAN, 2015).

Tumores Triplo Negativos (TNs) não respondem a terapias endócrinas e com anti-HER2. Portanto, são preferencialmente adotadas quimioterapia, cirurgia e radioterapia (CHAVEZ; GARIMELLA; LIPKOWITZ, 2011; TELLI, 2016). Contudo, a crescente resistência desses tumores a medicamentos é uma realidade preocupante. Diversos mecanismos já foram descritos na literatura científica, como por exemplo, mutações no gene TP53, expressão de proteínas de efluxo de drogas e hipóxia, na qual a escassez de oxigênio promovida pelo rápido crescimento do tumor resulta na liberação de fatores de sobrevivência pelo microambiente tumoral, comprometendo a atividade de agentes citotóxicos (CHEN; KUO, 2017; YU *et al.*, 2022). Assim, é evidente que o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas é necessária para melhor manejo de pacientes com CMTN (MARRA *et al.*, 2020).

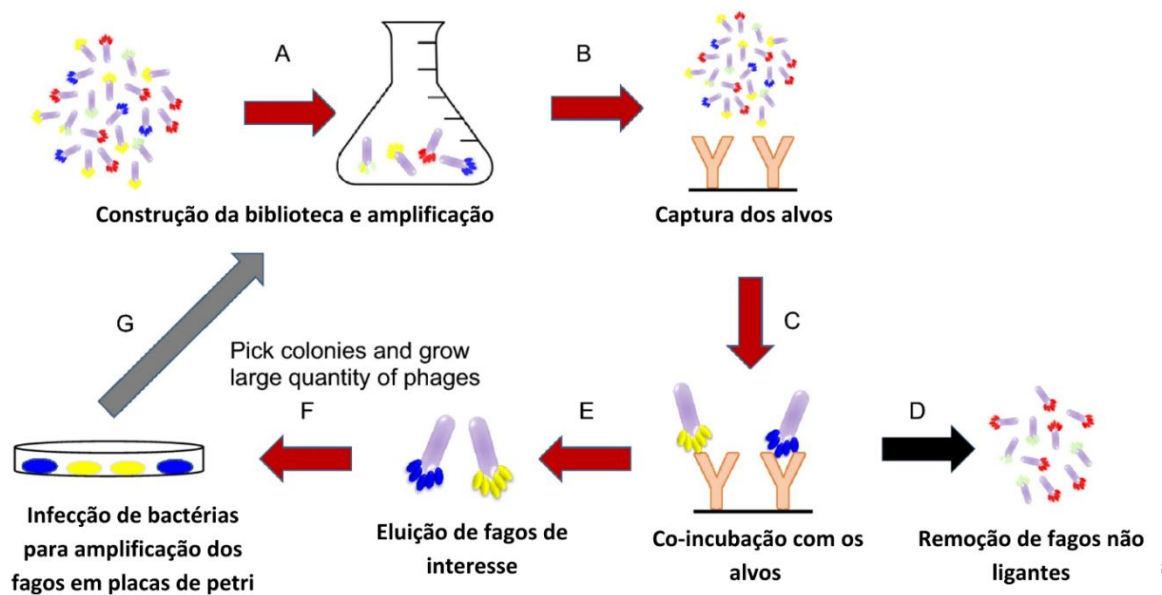
1.6 Uso de peptídeos na oncologia

Peptídeos são moléculas formadas por cadeias curtas de aminoácidos unidas por ligações peptídicas, naturalmente presentes no organismo e com diversas funções biológicas. Terapias baseadas na administração de peptídeos para o tratamento do câncer têm se mostrado como uma alternativa inovadora diante das limitações dos métodos tradicionais (J. BOOHAKER *et al.*, 2012a). Essas moléculas de baixo peso molecular se destacam, principalmente, por seu menor custo, por permitirem diferentes modificações, por sua alta especificidade e toxicidade reduzida, quando comparadas a anticorpos e proteínas de alto e médio peso molecular (BEVERS; COMFURIUS; ZWAAL, 1996; BRANCO; SIGANO; SCHNEIDER, 2011; FUERTES *et al.*, 2011; REKDAL *et al.*, 2012). Além disso, possuem potencial teranóstico (BLANCO-MÍGUEZ *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2022) e podem atuar como hormônios, fatores de crescimento, neurotransmissores e ligantes de canais iônicos (BLANCO-MÍGUEZ *et al.*, 2016).

Os peptídeos podem ser selecionados utilizando a tecnologia de *phage display* (PARMLEY; SMITH, 1988). Este é um método baseado na modificação ou inserção de pequenas sequências de DNA ao material genético de vírus bacteriófagos, com intuito de permitir a expressão de fragmentos de peptídeos, proteínas ou anticorpos em sua superfície, de modo que possam se ligar a moléculas alvo por meio de um procedimento denominado biosselecção ou *biopanning* (Figura 3) (SIOUD, 2019). Esse processo é iniciado a partir de uma biblioteca de fagos expressando peptídeos recombinantes, os quais são incubados com os alvos para ligação por afinidade. Em seguida, fagos que não se ligaram são lavados e, os de interesse,

são eluídos e amplificados por meio da infecção de células hospedeiras (ALFALEH *et al.*, 2020; JAROSZEWICZ *et al.*, 2022). Ao final, os peptídeos que apresentaram maior afinidade são purificados e sequenciados para o desenvolvimento de novos medicamentos, anticorpos terapêuticos e estudos de interações moleculares (SAW; SONG, 2019). Portanto, a técnica *phage display* se apresenta como um recurso fundamental que facilita, reduz custos e acelera o desenvolvimento de terapias baseadas em anticorpos, peptídeos e proteínas com diferentes aplicações, incluindo clínicas (ALDEGHAITHER; SMAGLO; WEINER, 2015; HEPPELER *et al.*, 2000).

Figura 3 - Esquema geral da técnica *phage display* e *biopanning* para seleção de peptídeos de alta afinidade a alvos específicos.



Fonte: Triagem por *phage display* de peptídeos para direcionamento e terapias contra o câncer; Phei Er Saw; Er-Wei Song (2019).

Atualmente, a literatura científica categoriza os peptídeos em três grupos principais: os peptídeos de penetração celular (CPPs) e os peptídeos direcionados a tumores (THP) e os peptídeos anticancer (ACP), (BLANCO-MÍGUEZ *et al.*, 2016; FARAJI *et al.*, 2022).

1.6.1 Peptídeos de penetração celular (CPPs)

Os CPPs são peptídeos compostos por 5 a 30 resíduos de aminoácidos, em sua maioria de carácter básico. São capazes de transportar medicamentos através de membranas, com ou

sem consumo de energia, por penetração direta ou endocitose (BOTTENS; YAMADA, 2022; FARKHANI *et al.*, 2014). Portanto, CPPs aumentam a eficácia de tratamentos contra o câncer ao otimizar sua entrega às células tumorais (TEESALU *et al.*, 2009). Fan e colaboradores desenvolveram um CPP denominado SP90-C composto pelos peptídeo SP90 e C conjugados um agente anticancerígeno à base da proteína viral R do vírus da imunodeficiência humano do tipo 1 (VPR do HIV 1). Enquanto o SP90 se liga seletivamente à superfície de tumores mamários TNs, o peptídeo C, um CPP, realiza a penetração na membrana para internalizar o VPR do HIV 1 no ambiente intracelular. Essa combinação revelou uma função de entrega e rastreamento bem direcionada quando combinada com fármacos anticancerígenos (FAN *et al.*, 2016).

1.6.2 Peptídeos direcionados a tumores

Os peptídeos direcionados ao tumor (THPs) são oligopeptídeos formados por 3 a 30 aminoácidos altamente específicos para moléculas comumente superexpressas na superfície de células cancerosas (CHEN *et al.*, 2021; GOYAL *et al.*, 2021). São projetados para se ligarem a epítomos específicos facilitando a entrega e internalização direcionada de drogas (VADEVOO *et al.*, 2023a). Os THPs também são caracterizados pela presença dos motivos NGR (asparagina, glicina e arginina) e RGD (arginina, glicina e asparagina), os quais facilitam a ligação a células malignas, com baixa imunogenicidade e toxicidade. Esses motivos reconhecem receptores superexpressos em células tumorais, como integrinas e CD13, permitindo alta seletividade. Isso reduz efeitos colaterais e respostas imunes indesejadas, tornando os THPs mais seguros e eficazes (GAUTAM *et al.*, 2014; PASQUALINI *et al.*, 2000). THPs vêm sendo amplamente testados tanto para o tratamento quanto o para o diagnóstico de diferentes tumores, incluindo o CMTN (LINGASAMY; TEESALU, 2021).

1.6.3 Peptídeos anticâncer (ACPs)

Os ACPs são compostos por curtas cadeias de 10 a 60 aminoácidos e, na oncologia, atuam sobre proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular, na sobrevivência e morte de células transformadas. Destacam-se os indutores de apoptose, os disruptores de membrana, inibidores de angiogênese, imunomoduladores e vacinais (CHIANGJONG; CHUTIPONGTANATE; HONGENG, 2020).

Os peptídeos indutores de apoptose interagem com componentes específicos

relacionados aos mecanismos intrínseco e extrínseco de morte celular programada. Atuam, principalmente, em membranas mitocondrias, receptores de morte e citocinas, além de interagirem com o DNA, interferindo na replicação, transcrição ou reparo de forma direcionada (MONTERO; LETAI, 2018). Em um estudo realizado por Bousquet e colaboradores, por exemplo, foi demonstrado que o peptídeo anti-API5, direcionado para a proteína anti-apoptótica-5 (API-5), superexpressa em CMTN, diminuiu a taxa de sobrevivência dessas células *in vitro* (BOUSQUET *et al.*, 2019).

Já peptídeos disruptores de membrana são capazes de interagir com alvos aberrantes presentes em células transformadas. Estas, ao contrário das células saudáveis, superexpressam fosfolípidos de carga negativa e possuem pouco colesterol, aumentando sua vulnerabilidade a processos citolíticos. Peptídeos disruptores apresentam propriedades anfipáticas, podendo interagir com a bicamada lipídica aumentando sua permeabilidade e induzindo sua lise (NHÂN; YAMADA; YAMADA, 2023b).

Os peptídeos antiangiogênicos ou inibidores de angiogênese tumoral (AAPs) inibem moléculas chave envolvidas no processo de formação de novos vasos sanguíneos induzida pelo microambiente tumoral (CHEN; LIN; LIN, 2009). Assim, reduzem o suprimento de sangue, nutrição e, conseqüentemente, a proliferação de células transformadas (HARIHARAN *et al.*, 2007). No CMTN, esses peptídeos vêm sendo empregados no bloqueio de fatores de transcrição como o *STAT3* (transdutor de sinal e ativador de transcrição 3) e o *VEGF* (fator de crescimento endotelial). Estudos pré-clínicos com ASRPS (pequeno peptídeo regulador de *STAT3*), desenvolvidos por Wang e co-autores, demonstraram a capacidade de ASRPS de se ligar ao domínio CCD (domínio de hélice enrolada) de *STAT3*, controlando a angiogênese em tumores TNs (WANG *et al.*, 2020).

Alguns ACPs também modulam o sistema imunológico, incluindo o perfil imunossupressivo do microambiente tumoral (ZHANG *et al.*, 2023). Ativam células dendríticas, estimulam células T, inibem *checkpoints* imunológicos, alteram a expressão de citocinas e facilitam do recrutamento de células imunológicas para locais de lesão ou inflamação tumoral (CHINNADURAI *et al.*, 2023; HUANG; ZENG; SONG, 2023). Kim e colaboradores demonstraram que é possível, por exemplo, diminuir a população de macrófagos imunossupressores no microambiente de tumores TNs utilizando peptídeos (KIM *et al.*, 2022).

Vacinas peptídicas ou vacinas contra o câncer baseadas em peptídeos também vêm sendo desenvolvidas. Essa estratégia consiste em sensibilizar o organismo com peptídeos contendo sequências de aminoácidos supressores em células cancerosas (STEPHENS; BURGESS-BROWN; JIANG, 2021). Portanto, o mecanismo de ação dessas vacinas se baseia

em apresentar epítomos representativos de tumores a células apresentadoras de antígenos (APCs), como as células dendríticas, as quais os apresentarão a células efectoras do sistema imunológico, como linfócitos T citotóxicos (TCD8+) e linfócitos T auxiliares (TCD4 +), resultando em uma resposta antitumoral duradoura e específica (BIJKER *et al.*, 2008; DI, 2015; VERMA *et al.*, 2023). Devido à capacidade dos tumores de evadir ao sistema imune, as vacinas peptídicas são frequentemente conjugadas com moléculas adjuvantes e sistemas de entrega, como nanopartículas, lipossomas ou vetores virais (CHINNADURAI *et al.*, 2023b).

Portanto, o avanço contínuo na pesquisa e desenvolvimento desses peptídeos promete melhorar significativamente a eficácia e segurança das terapias contra o câncer trazendo um futuro mais promissor e digno ao paciente oncológico (HUANG *et al.*, 2023; J. BOOHAKER *et al.*, 2012). A partir disso, no presente trabalho avaliamos o efeito citotóxico e imunomodulador de dois peptídeos (B1 e B7) em células de câncer de mama triplo negativo obtidos a partir do mapeamento de epítomos de anexina 2 e citoqueratina 10 oriundos de um trabalho anterior do grupo para atestar seu carácter teranóstico *in vitro* (DOUGLAS; ALVES, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar o efeito de peptídeos selecionados por *phage display* na expressão de citocinas por células de CMTN.

2.1.1 Objetivos específicos

- Avaliar a citotoxicidade *in vitro* dos peptídeos B1 e B7 a células mamárias não tumorigênicas (MCF10-A) e tumorigênicas (MCF-7, MDA-MB-453 e MDA-MB-231);
- Definir o peptídeo mais promissor para a linhagem representativa de CMTN;
- Quantificar a expressão diferencial dos genes que codificam para as citocinas fator de crescimento transformador beta (*TGF-β*), interleucina 6 (*IL-6*), Interleucina 1 beta (*IL-1β*), interleucina 22 (*IL-22*) e interleucina 17 (*IL-17*) após tratamento com o peptídeo mais promissor em células de CMTN.
- Definir o perfil imunomodulatório do peptídeo mais promissor em células de CMTN.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Síntese de peptídeos

Os peptídeos B1 e B7 (sequências patenteadas) foram sintetizados quimicamente pela empresa GenScript.

3.2 Cultivo celular

Para os experimentos em cultivo celular foram utilizadas quatro linhagens: MCF10-A (fenótipo não tumorigênico epitelial mamário) MCF-7 (fenótipo luminal, MDA-MB-453 (fenótipo HER2+) e MDA-MB-231 (fenótipo TN). A linhagem MCF-10A foi cultivada em meio DEM-F12 (Gibco®) suplementada com 20 ng/mL de EGF (fator de crescimento epitelial) (Gibco®), 0,5 µg/mL de hidrocortisona (Sigma®) e 10 µg/mL de insulina (Gibco®). A linhagem MCF-7 foi cultivada em meio RPMI-1640 (Gibco®), a MDA-MB-453 em meio IMDM (Gibco®) e a MDA-MB-231 em meio L15 (Gibco®). Todas as linhagens foram adquiridas do ATCC (American Type Culture Collection) suplementadas com 10% de soro fetal bovino (Gibco®) e 50 mg/µL de gentamicina (Cultilab). As células foram mantidas em estufa a 37°C e apenas a MDA-MB-231 foi cultivada na ausência de atmosfera de 5% de CO₂.

3.3 Ensaios de citotoxicidade por MTT

A avaliação dos efeitos dos peptídeos sobre a viabilidade das linhagens celulares foi realizada pela metabolização do reagente MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difenil-2H-tetrazólio). As células foram cultivadas até a confluência de 80-90% quando foram desagregadas enzimaticamente e semeadas em placas de 96 poços nas seguintes densidades: MCF10-A – $1,5 \times 10^4$; MCF-7 – 3×10^3 , MDA-MB453 – 5×10^3 e MDA-MB231 – $1,5 \times 10^4$ células/mL. Após 16 horas para adesão, as linhagens foram tratadas com nove concentrações dos peptídeos B1 e B7 em diluição seriada partindo de 4.000 ng/ml por 24h e 48h. Foram incluídas células não tratadas e células tratadas com o diluente dimetilsulfóxido (DMSO). Transcorrido esse período, o reagente MTT foi adicionado às placas (0,5 mg/mL) e mantido por

4 horas de incubação. Por fim, o sobrenadante da placa foi descartado e 200 µL de DMSO foram utilizados para a diluição dos cristais de formazan e posterior leitura a 570 nm em leitora Multiskan FC (*Thermo Scientific*) Foram conduzidos ensaios independentes em triplicata.

A viabilidade foi expressa em percentagem e calculada conforme a Fórmula F1

$$\% \text{Viabilidade celular} = \frac{AA - ABSC}{ADMSO - ABSC} \times 100 \text{ (F1)}$$

Sendo:

AA: Absorbância das células tratadas

ABSC: Absorbância das células não tratadas

ADMSO: Absorbância das células tratadas com DMSO.

3.4 Extração de RNA total

O RNA total foi extraído da linhagem celular MDA-MB-231 (2×10^6) tratada com o peptídeo B7 na concentração de 100 ng/uL, por 48 horas. Foi utilizado o reagente Trizol (*Invitrogen*), seguindo-se as recomendações do fabricante. A quantidade de RNA foi verificada em *Nanodrop 1000* (*Unisciences*) e sua qualidade determinada pela razão entre as absorbâncias de 260 nm e 280 nm. Paralelamente, o RNA foi analisado em gel de agarose 1,5% por 40 min a 90 volts em tampão TBE (45 mM Tris-borato, pH 8,3 e 1 mM EDTA) 0,5 X, corado com GelRed 1X (*Uniscience*) e visualizadas em Transluminador L-Pix (*Loccus Biotecnologia*) sob luz ultravioleta. O material foi armazenado em ultrafreezer à -80°C .

3.5 RT-qPCR

Para a transcrição reversa (RT) foi utilizado 1 µg de RNA total, 10 U de inibidor de RNase (*Invitrogen*), 40 U de MMLV-RT (*Amersham Biosciences*), 1 X de Tampão da MMLV-RT (*Amersham Biosciences*), 200 µM de dNTPs (dGTP, dATP, dTTP e dCTP) e 126 pmoles de oligonucleotídeos randômicos (*Invitrogen*). O volume final de cada reação foi completado para 20 µL utilizando água tratada com Dietil Pirocarbonato (DEPC) (*Sigma-Aldrich*). A incubação ocorreu a 37°C por 1 hora em termociclador ProFlex (*Life Technologies*). O cDNA foi estocado a -20°C até realização dos ensaios de qPCR.

Já a PCR em Tempo Real (qPCR) foi realizada após a transcrição reversa no aparelho StepOnePlus Real Time PCR Systems (*Applied Biosystems*). Foram definidos como alvos os genes codificadores para as citocinas fator de crescimento transformador beta (*TGF-β*), interleucina 6 (*IL-6*), Interleucina 1 beta (*IL-1β*), interleucina 22 (*IL-22*), interleucina 17 (*IL-17*) (LIAO *et al.*, 2016, 2022; SHETTY *et al.*, 2017; YANG; ZHANG; WANG, 2019). Além disso, os genes Beta-2-Microglobulina (*B2M*) e Hipoxantina guanina fosforibosiltransferase (*HPRT*) foram utilizados como referência para a aplicação do método Cq comparativo. Os oligonucleotídeos iniciadores encontram-se descritos na Tabela 1 (ARAÚJO *et al.*, 2014).

Tabela 1. Sequência dos iniciadores utilizados para os ensaios de qPCR.

Primer	Sequência 5' para 3'	Amplicon (pb)
<i>TGF-β forward</i>	GTACCTGAACCCGTGTTGCTC	107
<i>TGF-β reverse</i>	CAGGAATTGTTGCTGTATTTCTGG	
<i>IL-6 forward</i>	GATTCCAAAGATGTAGCCGCC	242
<i>IL-6 reverse</i>	ATTTTCACCAGGCAAGTCTCCTC	
<i>IL1β forward</i>	CAGGATATGGAGCAACAAGTGG	135
<i>IL1β reverse</i>	GGGCTTATCATCTTTCAACACGC	
<i>IL-22 forward</i>	CTGATAACAACACAGACGTTTCG	159
<i>IL-22 reverse</i>	CCACCTCCTGCATATAAGGC	
<i>IL17 forward</i>	CAATCCCACGAAATCCAGGATG	156
<i>IL17 reverse</i>	GGTGGAGATTCCAAGGTGAGG	
<i>B2M forward</i>	CCTGCCGTGTGAACCATGT	94
<i>B2M reverse</i>	GCGGCATCTTCAAACCTCC	
<i>HPTR forward</i>	GCTGAGGATTTGGAAAGGGTG	94
<i>HPTR reverse</i>	GGCCTCCCATCTCCTTCATC	

Fonte: O Autor

As reações de amplificação foram preparadas com 5uL de master mix (*SYBR®Green - Applied Biosystems*), 0,5 μM de cada oligonucleotídeo iniciador e 2uL de cDNA. A água ultrapura completou o volume final para 10uL. A ciclagem incluiu o aquecimento a 95°C por 10 min seguido de 40 ciclos a 95 °C por 15 s e 60 °C por 1 min. As análises foram conduzidas no software do aparelho.

3.5 Análises Estatísticas

Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão e todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o GraphPad Prism 8.0.1 (San Diego, Califórnia, EUA). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste Kolmogorov–Smirnov. Para o ensaio de

citotoxicidade foi aplicado o teste one-way ANOVA com pós-teste de Tukey. Para os resultados de qPCR foi utilizado o Test-t de Student. Foram considerados estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

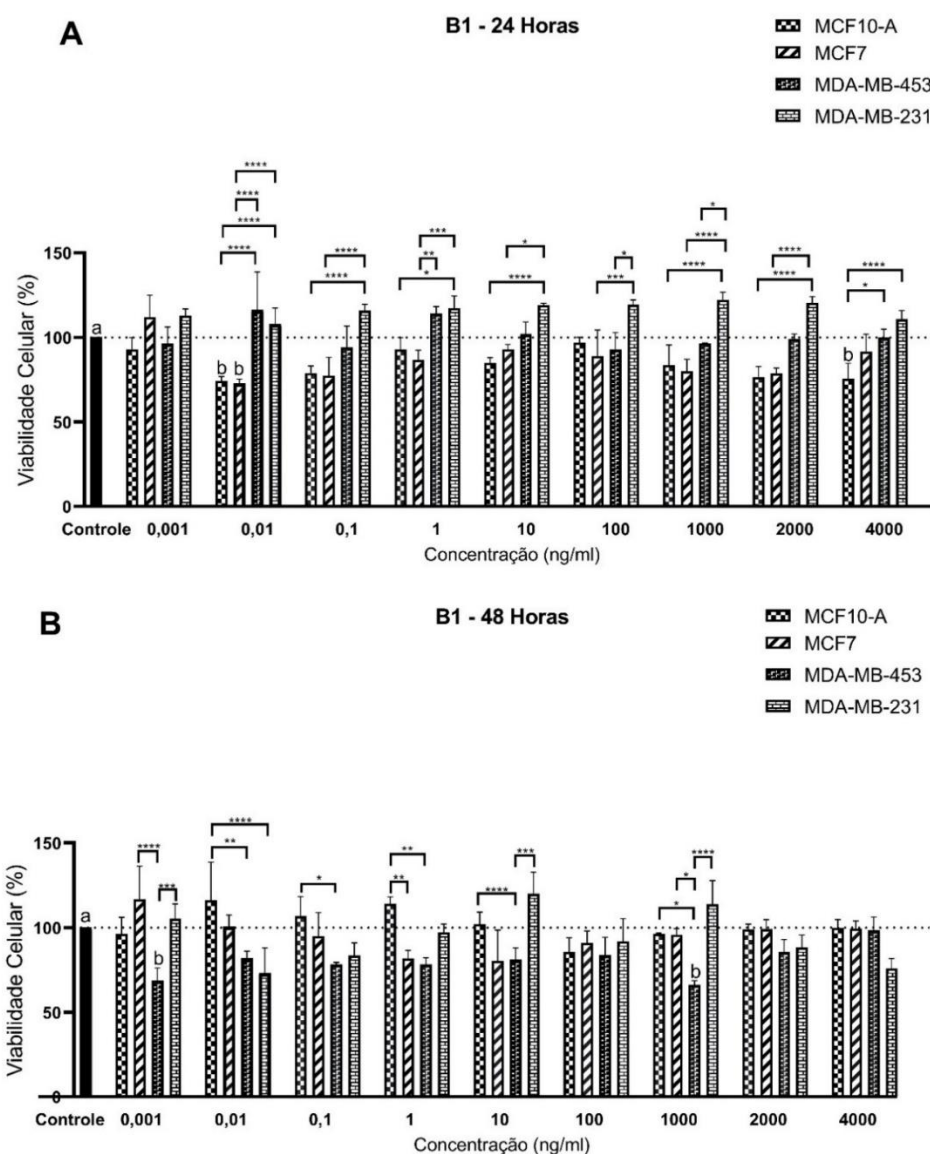
4 RESULTADOS

4.1 Avaliação da viabilidade celular

Com o objetivo de determinar a citotoxicidade dos peptídeos B1 e B7, as linhagens celulares mamárias MCF10-A, MCF-7, MDA-MB-453 e MDA-MB-231 foram tratadas por 24 e 48 horas (Figura 4). No primeiro tempo (Figura 4A), apenas as concentrações de 0,01 ng/mL e 4000 ng/mL do peptídeo B1 foram citotóxicas para a linhagem não tumorigênica MCF10-A, diferindo do controle. Na concentração de 0,01 ng/mL, também houve diminuição da viabilidade das células MCF-7. Por outro lado, ao comparar o comportamento entre as linhagens, a partir de 0,01 ng/mL o peptídeo induziu a proliferação/metabolismo da linhagem MDA-MB-231, representativa do subtipo TN.

Já após 48 horas (Figura 4B), a resposta das células mudou. Apenas a viabilidade da linhagem MDA-MB-453, tratada com B1 a 0,01 ng/mL e 1000 ng/mL, diferiu do controle. Para as células MDA-MB-231, somente na concentração 0,01 ng/mL foi observada diferença significativa em relação à MCF10-A, com o peptídeo se mostrando, nesse caso, citotóxico. Contudo, em nenhum dos tratamentos foi possível o cálculo da concentração inibitória de 50% (IC₅₀).

Figura 4 - Viabilidade das linhagens celulares mamárias MCF10-A (não tumorigênica), MCF-7 (tumoral luminal), MDA-MB-453 (tumoral HER2-positiva) e MDA-MB-231 (tumoral triplo negativa) após tratamento com peptídeo B1. Em (A) tratamento por 24 horas e em (B) 48 horas. O asterisco indica significância estatística (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$). O controle se refere a células mantidas apenas meio de cultivo. Tratamentos identificados com a letra b diferiram do controle.



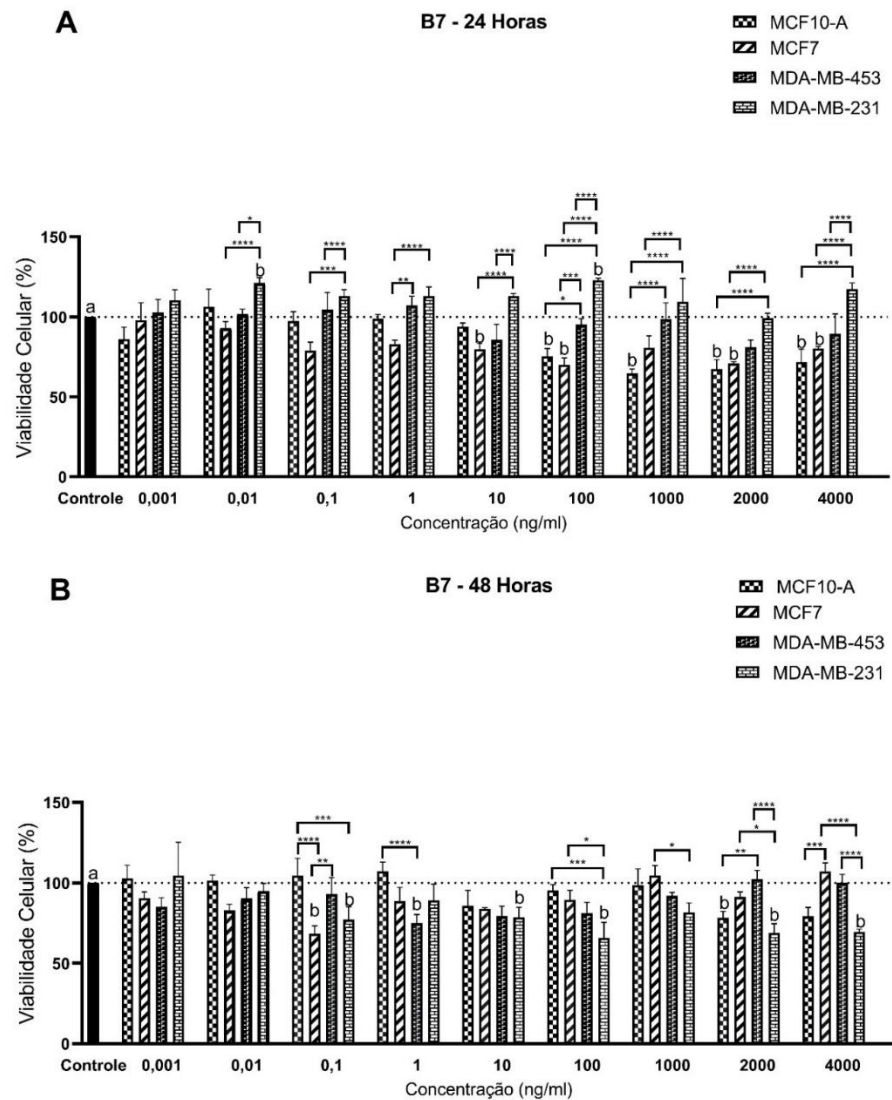
Fonte: O Autor

Em relação ao tratamento com o peptídeo B7, após o período de 24 horas (Figura 5A), foi observado efeito citotóxico na linhagem MCF10-A nas concentrações de 100 ng/mL, 1000 ng/mL, 2000 ng/mL e 4000 ng/mL. Já para a linhagem MCF-7 nas concentrações de 10 ng/mL, 100 ng/mL, 2000 ng/mL e 4000 ng/mL. Por fim, a linhagem MDA-MB-231 demonstrou indução da proliferação/metabolismo nas concentrações de 0,01 ng/mL e 100 ng/mL.

Finalmente, após 48 horas (Figura 5B), o tratamento com o peptídeo B7 foi significativamente citotóxico para a linhagem MDA-MB-231 nas concentrações de 0,1 ng/mL, 10 ng/mL, 100 ng/mL, 2000 ng/mL e 4000 ng/mL quando comparado ao controle. Destas, apenas nas concentrações de 0,1 ng/mL e 100 ng/mL a resposta foi diferente da MCF-10A. Além disso, o peptídeo também demonstrou redução significativa da viabilidade das linhagens MCF10-A (2000 ng/mL), MCF7 (0,1 ng/mL), MDA-MB-453 (1 ng/mL). Novamente, não foi possível o cálculo da concentração inibitória de 50% (IC₅₀). Foi observada, também, a recuperação de viabilidade para MCF10-A na concentração de 100 ng/mL, 1000 ng/mL e 4000 ng/mL.

Figura 5 - Viabilidade das linhagens celulares mamárias MCF10-A (não tumorigênica), MCF-7 (tumoral luminal), MDA-MB-453 (tumoral HER2-positiva) e MDA-MB-231 (tumoral triplo negativa) após tratamento com peptídeo B7. Em (A) tratamento por 24 horas e em (B) 48 horas. O asterisco indica significância estatística (*p < 0,05, **p < 0,01, ***P < 0,001 e ****p < 0,0001). O controle se refere a células mantidas com apenas meio de cultivo.

Tratamentos identificados com a letra b diferiram do controle.



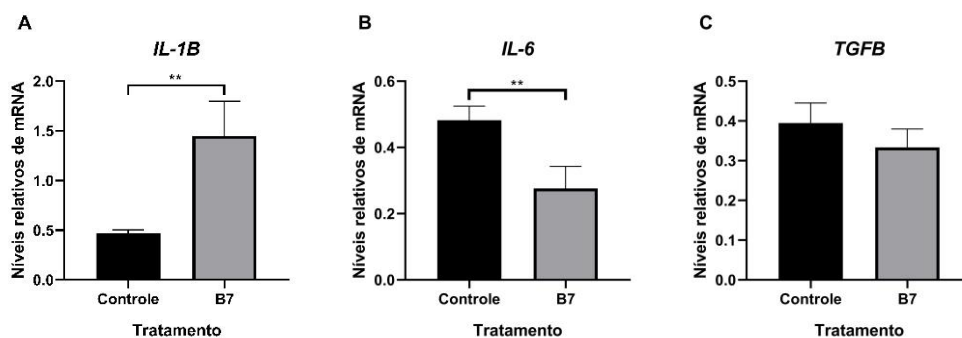
Fonte: O Autor

4.2 Análises de expressão gênica

Com o objetivo de avaliar o perfil de citocinas produzidas pelas células de CMTN, os transcritos de *TGF-β*, *IL-6*, *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-22* e *IL-17* foram quantificados. Para isso as células MDA-MB-231 foram tratadas por 48h com 100 ng/mL do peptídeo B7.

Foi observada a expressão de apenas três dos alvos escolhidos (Figura 6), de modo que apenas a expressão de *IL-1β* (Figura 6 A) e *IL-6* (Figura 6 B) diferiu após o tratameto. Contudo, o comportamento foi distinto, com o aumento dos transcritos de *IL-1β* e diminuição de *IL-6* (Figura 6). Para *TGF-β* não houve diferença significativa (Figura 6 C).

Figura 6 - Níveis relativos de IL-1 β , IL-6 e TGF- β na linhagem MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo) após tratamento com peptídeo B7 por 48 horas. O asterisco indica significância estatística (** $p < 0,01$). O controle se refere às células mantidas em penas meio de cultivo.



Fonte: O autor

5 DISCUSSÃO

O CM é a principal causa de mortes por câncer em mulheres. Todo ano 2,3 milhões de casos são registrados globalmente, sendo o CMTN correspondente a 15-25% dos diagnósticos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023; ZAGAMI; CAREY, 2022). Pacientes com esse subtipo apresentam uma menor sobrevida e uma maior incidência de metástase à distância, com mortalidade atingindo 40% após 5 anos. (DA COSTA et al., 2021; ZAGAMI; CAREY, 2022). Portanto, é um tumor agressivo, com limitadas estratégias de tratamento envolvendo, principalmente, cirurgia, radioterapia e quimioterapia (CHAKRABORTY; RAHMAN, 2012; DEBELA et al., 2021). Nesse contexto, agentes terapêuticos direcionados ganham destaque, uma vez que podem não apenas melhorar a resposta patológica, como também auxiliar no diagnóstico e prognóstico do paciente (LI et al., 2023).

Peptídeos selecionados por *phage display* têm se destacado na oncologia (PUNG et al., 2023; VADEVOO et al., 2023). Essa técnica permite, de forma ágil e pouco onerosa, selecionar pequenas sequencias biologicamente ativas, de baixo peso molecular, baixa imunogenicidade e melhor penetrabilidade, sendo específicos e rapidamente excretados, superando a farmacocinética de anticorpos monoclonais (ARAP, 2005; LE JONCOUR; LAAKKONEN, 2018; OKARVI, 2008; WANG et al., 2022). Além disso, podem facilitar a apresentação de antígenos ao sistema imunológico, sendo, atualmente, promissores na imunoterapia (NHÀN; YAMADA; YAMADA, 2023; PUNG et al., 2023). No presente estudo, foram utilizados dois peptídeos previamente selecionados por *phage display* por nosso grupo de pesquisa, miméticos

as proteínas Anexina 2 (ANXA2) e Citoqueratina 10 (CK10) (ALEXANDER ALVES, 2018). De fato, a superexpressão de ANXA2 é descrita no CMTN, envolvida em processos importantes como angiogênese e invasão (SHARMA *et al.*, 2006). Já CK10 já foi detectada em níveis elevados no citoplasma e membrana de células desse subtipo molecular (GUEDES, 2020). Portanto, hipotetizou-se que peptídeos que mimetizem suas sequências podem alterar o perfil de citocinas produzidas pelas células tumorais e, desse modo, modular o microambiente e o comportamento do tumor.

Em um primeiro momento, células mamárias, tumorais e não tumorais, foram tratadas com os peptídeos B1 e B7 e sua viabilidade avaliada utilizando MTT. Esta técnica é amplamente utilizada para rastrear compostos potencialmente antitumorais e se baseia na capacidade de enzimas mitocondriais em metabolizar o sal monotetrazólio de coloração amarela em formazan de coloração púrpura (BERRIDGE *et al.*, 1996; BERRIDGE; HERST; TAN, 2005). Huang *et al.*, em 2020, selecionaram o peptídeo *LRH7-G5* pela técnica *phage display* e, também por MTT, rastream seu potencial citotóxico em linhagens tumorais, incluindo MDA-MB231 (HUANG *et al.*, 2020; YU *et al.*, 2017). Recentemente, Dai e colaboradores em 2023, também observaram a citotoxicidade do peptídeo RP7 em células MDA-MB231 e BT549 (AZIZAN *et al.*, 2017; DAI *et al.*, 2023; ZHANG; SUN, 2015). Diferentemente dos estudo supracitados, os peptídeos B1 e B7 não demonstraram citotoxicidade expressiva nas células tumorais mamárias utilizadas. Contudo, moléculas biologicamente ativas podem não induzir mecanismos de morte ou podem não alterar o metabolismo das células tumorais. O ensaio MTT, embora amplamente utilizado para avaliar citotoxicidade, também é limitado à detectar a viabilidade celular a curto prazo e pode não contemplar mecanismos antitumorais indiretos como migração, invasão e angiogênese (GHASEMI *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2015). Além disso, peptídeos podem ser imunomodulatórios, alterando o microambiente tumoral (BOJARSKA; WOLF, 2024; GHASEMI *et al.*, 2021; LEI *et al.*, 2025). Burkholz e colaboradores, por exemplo, já relataram a eficácia de uma vacina multipeptídica em modelo de CMTN murino (BURKHOLZ *et al.*, 2023). Paralelamente, peptídeos podem bloquear moléculas que inativam a resposta imune, favorecendo a resposta antitumoral (PENG *et al.*, 2015). Yu *et al.*, 2023, evidenciaram o potencial do peptídeo A11, com sequência derivada da proteína Anexina 1, em realizar a degradação de PD-L1 (ligante de morte celular programada 1) e reduzir o escape imunológico em células de CMTN (YU *et al.*, 2023). Assim, os peptídeos B1 e B7, miméticos à ANXA2 podem regular vias inflamatórias.

Assim, a expressão de diferentes citocinas foi avaliada. Apenas três foram expressas pelas células MDA-MB231: *IL-1 β* , *IL-6* e *TGF- β* . De fato, esses mediadores encontram-se

superexpressos no CMTN, relacionados, inclusive, com sua agressividade (FU; LIN, 2018; JEON *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2015). Após o tratamento com B7 foram observados maiores níveis de *IL-1 β* e uma diminuição na expressão de *IL-6*. Essas duas citocinas são descritas na literatura atuando sinergisticamente na progressão tumoral (CAHILL; ROGERS, 2008; WU *et al.*, 2025) (MANORE *et al.*, 2022; VECCHI *et al.*, 2022; WILSON *et al.*, 2023). Contudo, esse comportamento não foi observado nos resultados deste estudo, uma vez que o aumento de expressão de *IL-1 β* não foi acompanhado por *IL-6*, após tratamento com B7, o que impacta diretamente no microambiente tumoral. De fato, a *IL-6* é vital para o processo inflamatório, controlando, inclusive, o metabolismo tecidual e a progressão tumoral, sobretudo do CMTN. Nesse contexto, a *IL-6* tem sido considerada como um importante alvo terapêutico na oncologia (CHEN *et al.*, 2022). Como ANXA2 induz a expressão de *IL-1 β* e, por conseguinte, de *IL-6* (CHEN *et al.*, 2022), sugerimos que ao expormos as células de CMTN a um peptídeo que mimetiza ANXA2, ocorre uma alteração na cascata de sinalização que culmina em menores níveis de *IL-6*, alterando o status inflamatório. Contudo, ensaios adicionais são necessários para comprovar tal hipótese, incluindo em modelos *in vivo* para compreender os desdobramentos que esse peptídeo tem no desenvolvimento e na progressão do CMTN.

6 CONCLUSÃO

Os peptídeos B1 e B7 selecionados previamente por *phage display* não alterou expressivamente a viabilidade de células tumorais mamárias. Contudo, o peptídeo B7 modulou a expressão de *IL-1 β* e *IL-6* após tratamento das linhagens de CMTN MDA-MB231. Portanto, apesar de não citotóxico, o peptídeo é capaz de alterar o perfil de citocinas inflamatórias, as quais podem interferir no microambiente tumoral. Nesse contexto, considerando a agressividade de tumores de mama TN, uma investigação mais profunda desses efeitos é necessária, incluindo a combinação com outras estratégias de tratamento.

REFERÊNCIAS

AJMAL, M.; KHAN, M.; FOSSEN, K. **Breast Fibroadenoma - StatPearls - NCBI Bookshelf**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535345/>>. Acesso em: 9 mar. 2024.

ALDEGHAITHER, D.; SMAGLO, B. G.; WEINER, L. M. Beyond peptides and mAbs--current status and future perspectives for biotherapeutics with novel constructs. **Journal of clinical pharmacology**, v. 55 Suppl 3, n. 0 3, p. S4–S20, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25707963/>>. Acesso em: 15 jun. 2024.

ALEXANDER ALVES, D. **Mapeamento de epítomos baseado em peptídeos na caracterização do anticorpo FabC4 UBERLÂNDIA-MG 2018 UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOQUÍMICA**. 2018. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.811>>.

ALFALEH, M. A.; ALSAAB, H. O.; MAHMOUD, A. B.; ALKAYYAL, A. A.; JONES, M. L.; MAHLER, S. M.; HASHEM, A. M. Phage Display Derived Monoclonal Antibodies: From Bench to Bedside. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 567223, 28 ago. 2020. Disponível em: <www.frontiersin.org>. Acesso em: 15 jun. 2024.

ALVES, C. G.; PIMENTEL, B. N.; MACHADO, B. X.; BERCE, G. R.; BEZERRA, J. de S.; DURÃES, M. S.; MARÇA, P. L.; SURACI, V. S.; NETTO, I. P. M. Subtipos moleculares do carcinoma de mama: como diferem do ponto de vista prognóstico? **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 2, p. 1–23, 3 jan. 2024. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/68034/48350>>. Acesso em: 7 maio. 2024.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Oncogenes, Tumor Suppressor Genes, and DNA Repair Genes | American Cancer Society**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/genes-and-cancer/oncogenes-tumor-suppressor-genes.html>>. Acesso em: 9 jan. 2024.

AMERICAN CÂNCER SOCIETY. **Fibroadenomas of the Breast | American Cancer Society**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/fibroadenomas-of-the-breast.html>>. Acesso em: 9 mar. 2024a.

AMERICAN CÂNCER SOCIETY. **Fat Necrosis and Oil Cysts in the Breast | Benign Conditions | American Cancer Society**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/fat-necrosis-and-oil-cysts-in-the-breast.html>>. Acesso em: 9 mar. 2024b.

AMINUDDIN, F.; BAHARI, M. S.; ZAINUDDIN, N. A.; HANAFIAH, A. N. M.; HASSAN, N. Z. A. M. The Direct and Indirect Costs of Cancer among the Lower-Income Group: Estimates from a Pilot and Feasibility Study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 24, n. 2, p. 489–496, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10162611/>>. Acesso em: 21 jan. 2024.

ANTUNES, L. de O.; BORGES, R. da S.; DE FREITAS, W. V.; DE SOUZA, S. R.; CORRÊA, D. G. Adenoma tubular da mama: achados radiológicos e ultrassonográficos. **Radiologia Brasileira**, v. 51,

n. 5, p. 341–342, 1 set. 2018. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rb/a/fhTYFnGM5grxLbnGCW3NSGy/?lang=pt>>. Acesso em: 1 maio. 2025.

ARAP, M. A. Phage display technology: applications and innovations. **Genetics and Molecular Biology**, v. 28, n. 1, p. 1–9, 2005. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/gmb/a/Mt4nbDzq99JdN9jpJfVrwKH/?lang=en>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

ARAUJO, T. G.; MARANGONI, K.; ROCHA, R. M.; MAIA, Y. C. P.; ARAUJO, G. R.; ALCÂNTAR, T. M.; ALVES, P. T.; CALÁBRIA, L.; NEVES, A. F.; SOARES, F. A.; GOULART, L. R. Dynamic dialog between cytokeratin 18 and annexin A1 in breast cancer: a transcriptional disequilibrium. **Acta histochemica**, v. 116, n. 7, p. 1178–1184, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25028131/>>. Acesso em: 4 maio. 2025.

AZIZAN, N.; SUTER, M. A.; LIU, Y.; LOGSDON, C. D. RAGE maintains high levels of NFκB and oncogenic Kras activity in pancreatic cancer. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 493, n. 1, p. 592–597, 4 nov. 2017. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867179/>>. Acesso em: 31 out. 2024.

BABA, A.; CÂTOI, C. Comparative Oncology. Chapter 3, TUMOR CELL MORPHOLOGY. *Em: Comparative Oncology*. [s.l.: s.n.]

BERRIDGE, M.; TAN, A.; MCCOY, K.; WANG, R. The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays That Use Tetrazolium Salts. 1996. . Acesso em: 21 jul. 2024.

BERRIDGE, M. V.; HERST, P. M.; TAN, A. S. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. **Biotechnology annual review**, v. 11, n. SUPPL., p. 127–152, 28 set. 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16216776/>>. Acesso em: 21 jul. 2024.

BEVERS, E. M.; COMFURIUS, P.; ZWAAL, R. F. A. Regulatory mechanisms in maintenance and modulation of transmembrane lipid asymmetry: pathophysiological implications. **Lupus**, v. 5, n. 5, p. 480–487, 1996. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8902787/>>. Acesso em: 18 maio. 2024.

BIJKER, M. S.; VAN DEN EEDEN, S. J. F.; FRANKEN, K. L.; MELIEF, C. J. M.; VAN DER BURG, S. H.; OFFRINGA, R. Superior induction of anti-tumor CTL immunity by extended peptide vaccines involves prolonged, DC-focused antigen presentation. **European journal of immunology**, v. 38, n. 4, p. 1033–1042, abr. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18350546/>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

BISWAS, S. K.; BANERJEE, S.; BAKER, G. W.; KUO, C. Y.; CHOWDHURY, I. **The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI, 1 abr. 2022. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8998991/>>. Acesso em: 24 fev. 2024

BLANCO-MÍGUEZ, A.; GUTIÉRREZ-JÁCOME, A.; PÉREZ-PÉREZ, M.; PÉREZ-RODRÍGUEZ,

G.; CATALÁN-GARCÍA, S.; FDEZ-RIVEROLA, F.; LOURENÇO, A.; SÁNCHEZ, B. From amino acid sequence to bioactivity: The biomedical potential of antitumor peptides. **Protein Science**, v. 25, n. 6, p. 1084–1095, 1 jun. 2016a. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pro.2927>>. Acesso em: 18 maio. 2024.

BLANCO-MÍGUEZ, A.; GUTIÉRREZ-JÁCOME, A.; PÉREZ-PÉREZ, M.; PÉREZ-RODRÍGUEZ, G.; CATALÁN-GARCÍA, S.; FDEZ-RIVEROLA, F.; LOURENÇO, A.; SÁNCHEZ, B. From amino acid sequence to bioactivity: The biomedical potential of antitumor peptides. **Protein Science**, v. 25, n. 6, p. 1084–1095, 1 jun. 2016b. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pro.2927>>. Acesso em: 18 maio. 2024.

BOJARSKA, J.; WOLF, W. M. Short Peptides as Powerful Arsenal for Smart Fighting Cancer. **Cancers**, v. 16, n. 19, p. 3254, 1 out. 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6694/16/19/3254/htm>>. Acesso em: 31 mar. 2025.

BOTTENS, R. A.; YAMADA, T. Cell-Penetrating Peptides (CPPs) as Therapeutic and Diagnostic Agents for Cancer. **Cancers**, v. 14, n. 22, 1 nov. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36428639/>>. Acesso em: 20 maio. 2024.

BOUSQUET, G.; FEUGEAS, J. P.; GU, Y.; LEBOEUF, C.; BOUCHTAOUI, M. El; LU, H.; ESPIÉ, M.; JANIN, A.; BENEDETTO, M. Di. High expression of apoptosis protein (Api-5) in chemoresistant triple-negative breast cancers: an innovative target. **Oncotarget**, v. 10, n. 61, p. 6577–6588, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31762939/>>. Acesso em: 19 maio. 2024.

BRANCO, M. C.; SIGANO, D. M.; SCHNEIDER, J. P. Materials from peptide assembly: towards the treatment of cancer and transmittable disease. **Current opinion in chemical biology**, v. 15, n. 3, p. 427–434, jun. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21507707/>>. Acesso em: 18 maio. 2024.

BROWN, M.; TSODIKOV, A.; BAUER, K. R.; PARISE, C. A.; CAGGIANO, V. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004. **Cancer**, v. 112, n. 4, p. 737–747, 15 fev. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18189290/>>. Acesso em: 9 maio. 2024.

BURKHOLZ, S. R.; HERST, C. V.; CARBACK, R. T.; HARRIS, P. E.; RUBSAMEN, R. M. Survivin (BIRC5) Peptide Vaccine in the 4T1 Murine Mammary Tumor Model: A Potential Neoadjuvant T Cell Immunotherapy for Triple Negative Breast Cancer: A Preliminary Study. **Vaccines**, v. 11, n. 3, p. 644, 1 mar. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-393X/11/3/644/htm>>. Acesso em: 31 mar. 2025.

CAHILL, C. M.; ROGERS, J. T. Interleukin (IL) 1 β induction of IL-6 is mediated by a novel phosphatidylinositol 3-kinase-dependent AKT/I κ B kinase α pathway targeting activator protein-1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 38, p. 25900–25912, 19 set. 2008. Disponível em: <<https://www.jbc.org/action/showFullText?pii=S0021925820525040>>. Acesso em: 20 mar. 2025.

CANCER RESEARCH UK. **Triple negative breast cancer** | Cancer Research UK. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/types/triple-negative-breast-cancer>>. Acesso em: 2 mar. 2024.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **What Is Breast Cancer?** | CDC. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm#print>. Acesso em: 2 mar. 2024.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **What Are the Risk Factors for Breast Cancer?** | CDC. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm>. Acesso em: 2 mar. 2024.

CHAKRABORTY, S.; RAHMAN, T. The difficulties in cancer treatment. **ecancermedicalsecience**, v. 6, 2012. Disponível em: <pmc/articles/PMC4024849/>. Acesso em: 12 jul. 2024.

CHAVEZ, K. J.; GARIMELLA, S. V.; LIPKOWITZ, S. Triple negative breast cancer cell lines: One tool in the search for better treatment of triple negative breast cancer. **Breast Disease**, v. 32, n. 1–2, p. 35–48, 1 jan. 2011. . Acesso em: 8 maio. 2024.

CHEN, H. H. W.; KUO, M. T. Improving radiotherapy in cancer treatment: Promises and challenges. **Oncotarget**, v. 8, n. 37, p. 62742, 9 set. 2017. Disponível em: <pmc/articles/PMC5617545/>. Acesso em: 10 maio. 2024.

CHEN, J.; LIU, Y.; XIA, S.; YE, X.; CHEN, L. Annexin A2 (ANXA2) regulates the transcription and alternative splicing of inflammatory genes in renal tubular epithelial cells. **BMC genomics**, v. 23, n. 1, 1 dez. 2022a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906541/>>. Acesso em: 15 abr. 2025.

CHEN, J.; WEI, Y.; YANG, W.; HUANG, Q.; CHEN, Y.; ZENG, K.; CHEN, J. IL-6: The Link Between Inflammation, Immunity and Breast Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 903800, 18 jul. 2022b. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9341216/>>. Acesso em: 15 abr. 2025.

CHEN, J. Y.; LIN, W. J.; LIN, T. L. A fish antimicrobial peptide, tilapia hepcidin TH2-3, shows potent antitumor activity against human fibrosarcoma cells. **Peptides**, v. 30, n. 9, p. 1636–1642, 1 set. 2009. . Acesso em: 19 maio. 2024.

CHEN, J.; YANG, H.; FENG, Y.; SHI, Q.; LI, Z.; TAO, Z.; FAN, J.; JIN, Y.; LI, S.; CHENG, J.; LU, X. A single nucleotide mutation drastically increases the expression of tumor-homing NGR-TNF α in the E. coli M15-pQE30 system by improving gene transcription. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 4, p. 1447, 1 fev. 2021. Disponível em: <pmc/articles/PMC7852052/>. Acesso em: 25 maio. 2024.

CHEN, S.; CAO, Z.; PRETTNER, K.; KUHN, M.; YANG, J.; JIAO, L.; WANG, Z.; LI, W.; GELDSETZER, P.; BÄRNIGHAUSEN, T.; BLOOM, D. E.; WANG, C. Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories from 2020 to 2050. **JAMA Oncology**, v. 9, n. 4, p. 465–472, 20 abr. 2023. Disponível em:

<<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2801798>>. Acesso em: 9 jan. 2024.

CHIANGJONG, W.; CHUTIPONGTANATE, S.; HONGENG, S. Anticancer peptide: Physicochemical property, functional aspect and trend in clinical application (Review). **International Journal of Oncology**, v. 57, n. 3, p. 678–696, 1 set. 2020. Disponível em: <<http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2020.5099/abstract>>. Acesso em: 19 maio. 2024.

CHINNADURAI, R. K.; KHAN, N.; MEGHWANSHI, G. K.; PONNE, S.; ALTHOBITI, M.; KUMAR, R. Current research status of anti-cancer peptides: Mechanism of action, production, and clinical applications. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 164, 1 ago. 2023a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37311281/>>. Acesso em: 20 maio. 2024.

CHINNADURAI, R. K.; KHAN, N.; MEGHWANSHI, G. K.; PONNE, S.; ALTHOBITI, M.; KUMAR, R. Current research status of anti-cancer peptides: Mechanism of action, production, and clinical applications. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 164, 1 ago. 2023b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37311281/>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

CIRQUEIRA, M. B.; AMARAL, M.; MOREIRA, R.; SOARES, L. R.; FREITAS-JÚNIOR, R. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, v. 39, 10 out. 2011. . Acesso em: 7 maio. 2024. COOPER, G. M. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. *Em*: SINAUER ASSOCIATES. **The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition**. 2. ed. Chicago: ASM Press, 2000.

CUTULI, B. **Ductal carcinoma in situ in 2019: Diagnosis, treatment, prognosis** *Presse Medicale* Elsevier Masson SAS, 1 out. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498219303719?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 abr. 2024.

DA COSTA, R. E. A. R.; DE OLIVEIRA, F. T. R.; ARAÚJO, A. L. N.; VIEIRA, S. C. Prognostic factors in triple-negative breast cancer: a retrospective cohort. **Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)**, v. 67, n. 7, p. 950–957, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34817505/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

DAI, X.; HOU, Y.; DENG, T.; LIN, G.; CAO, Y.; YU, G.; WEI, W.; ZHENG, Q.; HUANG, L.; MA, S. A specific RAGE-binding peptide inhibits triple negative breast cancer growth through blocking of Erk1/2/NF-κB pathway. **European Journal of Pharmacology**, v. 954, p. 175861, 5 set. 2023. . Acesso em: 31 out. 2024.

DATTA, N.; CHAKRABORTY, S.; BASU, M.; GHOSH, M. K. **Tumor suppressors having oncogenic functions: The double agents** *Cells* MDPI, 1 dez. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824251/>>. Acesso em: 9 jan. 2024.

DEBELA, D. T.; MUZAZU, S. G. Y.; HERARO, K. D.; NDALAMA, M. T.; MESELE, B. W.; HAILE, D. C.; KITUI, S. K.; MANYAZEWA, T. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. **SAGE Open Medicine**, v. 9, 2021. Disponível em:

</pmc/articles/PMC8366192/>. Acesso em: 12 jul. 2024.

DENT, R.; TRUDEAU, M.; PRITCHARD, K. I.; HANNA, W. M.; KAHN, H. K.; SAWKA, C. A.; LICKLEY, L. A.; RAWLINSON, E.; SUN, P.; NAROD, S. A. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 13, n. 15 Pt 1, p. 4429–4434, 1 ago. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17671126/>>. Acesso em: 9 maio. 2024.

DI, L. Strategic approaches to optimizing peptide ADME properties. **The AAPS journal**, v. 17, n. 1, p. 134–143, 6 jan. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25366889/>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

DOUGLAS, A. ; ALVES, A. **Mapeamento de epítomos baseado em peptídeos na caracterização do anticorpo FabC4 UBERLÂNDIA-MG 2018 UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOQUÍMICA.** [s.l: s.n.].

FAN, L. Q.; DU, G. X.; LI, P. F.; LI, M. W.; SUN, Y.; ZHAO, L. M. Improved breast cancer cell-specific intracellular drug delivery and therapeutic efficacy by coupling decoration with cell penetrating peptide and SP90 peptide. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 84, p. 1783–1791, 1 dez. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27899251/>>. Acesso em: 20 maio. 2024.

FARAJI, N.; ARAB, S. S.; DOUSTMOHAMMADI, A.; DALY, N. L.; KHOSROUSHAHI, A. Y. ApInAPDB: a database of apoptosis-inducing anticancer peptides. **Scientific Reports** **2022 12:1**, v. 12, n. 1, p. 1–7, 9 dez. 2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-022-25530-6>>. Acesso em: 18 maio. 2024.

FARKHANI, S. M.; VALIZADEH, A.; KARAMI, H.; MOHAMMADI, S.; SOHRABI, N.; BADRZADEH, F. Cell penetrating peptides: efficient vectors for delivery of nanoparticles, nanocarriers, therapeutic and diagnostic molecules. **Peptides**, v. 57, p. 78–94, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795041/>>. Acesso em: 20 maio. 2024.

FRANCO, A. **IMUNOEXPRESSÃO DE MARCADORES RELACIONADOS A VIA DO HER2 EM CASOS DE CARCINOMA DE MAMA HER2 POSITIVO PURO TRATADOS COM TRASTUZUMABE.** 2022. Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2022. Disponível em: <<https://repositorio.unifesp.br/items/2d19a173-d09c-4ff7-88c6-f006407ff50f>>. Acesso em: 7 maio. 2024.

FU, S.; LIN, J. Blocking Interleukin-6 and Interleukin-8 Signaling Inhibits Cell Viability, Colony-forming Activity, and Cell Migration in Human Triple-negative Breast Cancer and Pancreatic Cancer Cells. **Anticancer Research**, v. 38, n. 11, p. 6271–6279, 1 nov. 2018. Disponível em: <<https://ar.iiarjournals.org/content/38/11/6271>>. Acesso em: 19 mar. 2025.

FUERTES, G.; GIMÉNEZ, D.; ESTEBAN-MARTÍN, S.; SÁNCHEZ-MUÑOZ, O. L.; SALGADO, J. A lipocentric view of peptide-induced pores. **European biophysics journal : EBJ**, v. 40, n. 4, p. 399–

415, abr. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21442255/>>. Acesso em: 18 maio. 2024.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Fiocruz sela parceria com Inca e divulga estudo sobre custos do câncer no SUS**. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-sela-parceria-com-inca-e-divulga-estudo-sobre-custos-do-cancer-no-sus>>. Acesso em: 9 jan. 2024.

GAUTAM, A.; KAPOOR, P.; CHAUDHARY, K.; KUMAR, R.; DRUG DISCOVERY CONSORTIUM, O.; RAGHAVA, G. P. S. Tumor homing peptides as molecular probes for cancer therapeutics, diagnostics and theranostics. **Current medicinal chemistry**, v. 21, n. 21, p. 2367–2391, 13 jun. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24533809/>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

GENOVA, R.; GARZA, R. **Breast Fat Necrosis - StatPearls - NCBI Bookshelf**. 2023. 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542191/#:~:text=Breast%20fat%20necrosis%20is%20a,also%20be%20associated%20with%20malignancy.>>. Acesso em: 9 mar. 2024.

GHASEMI, M.; TURNBULL, T.; SEBASTIAN, S.; KEMPSON, I. The mtt assay: Utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 12827, 1 dez. 2021. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8657538/>>. Acesso em: 31 mar. 2025.

GOLDHIRSCH, A.; WINER, E. P.; COATES, A. S.; GELBER, R. D.; PICCART-GEHBART, M.; THÜRLIMANN, B.; SENN, H. J.; ALBAIN, K. S.; ANDRÉ, F.; BERGH, J.; BONNEFOI, H.; BRETTEL-MORALES, D.; BURSTEIN, H.; CARDOSO, F.; CASTIGLIONE-GERTSCH, M.; COATES, A. S.; COLLEONI, M.; COSTA, A.; CURIGLIANO, G.; DAVIDSON, N. E.; LEO, A. Di; EJLERTSEN, B.; FORBES, J. F.; GELBER, R. D.; GNANT, M.; GOODWIN, P.; GOSS, P. E.; HARRIS, J. R.; HAYES, D. F.; HUDIS, C. A.; INGLE, J. N.; JASSEM, J.; JIANG, Z.; KARLSSON, P.; LOIBL, S.; MORROW, M.; NAMER, M.; OSBORNE, C. K.; PARTRIDGE, A. H.; PENAULT-LLORCA, F.; PEROU, C. M.; PRITCHARD, K. I.; RUTGERS, E. J. T.; SEDLMAYER, F.; SEMIGLAZOV, V.; SHAO, Z. M.; SMITH, I.; THÜRLIMANN, B.; TOI, M.; TUTT, A.; UNTCH, M.; VIALE, G.; WATANABE, T.; WILCKEN, N.; WINER, E. P.; WOOD, W. C. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 24, n. 9, p. 2206–2223, 1 set. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917950/>>. Acesso em: 7 maio. 2024.

GONÇALVES ROCHA, G. **UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**. 2023. UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, Patos de Minas, 2023. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/36803>>. Acesso em: 20 abr. 2024.

GOYAL, R.; JERATH, G.; AKHIL, R.; CHANDRASEKHARAN, A.; PUPPALA, E. R.; PONNEGANTI, S.; SARMA, A.; NAIDU, V. G. M.; SANTHOSHKUMAR, T. R.; RAMAKRISHNAN, V. Geometry encoded functional programming of tumor homing peptides for targeted drug delivery. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 333, p. 16–27, 10 maio 2021. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722612/>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

GUEDES, S. **CARACTERIZAÇÃO DA EXPRESSÃO DE ANEXINA A2 E CITOQUERATINA 10 EM MODELOS CELULARES DE CÂNCER DE MAMA**. 2020. Universidade Federal de Uberlândia, 2020. . Acesso em: 7 mar. 2025.

GURAY, M.; SAHIN, A. A. **Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis, and Management** *Breast Cancer The Oncologist*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.TheOncologist.com>. GUTIERREZ, C.; SCHIFF, R. HER 2: Biology, Detection, and Clinical Implications. *Archives of pathology & laboratory medicine*, v. 135, n. 1, p. 55, jan. 2011. Disponível em: <pmc/articles/PMC3242418/>. Acesso em: 7 maio. 2024.

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, v. 12, n. 1, p. 31–46, 1 jan. 2022. Disponível em: <<https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer-New-DimensionsHallmarks-of>>. Acesso em: 9 jan. 2024.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011. Disponível em: <[https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(11)00127-9)>. Acesso em: 9 jan. 2024.

HARIHARAN, S.; GUSTAFSON, D.; HOLDEN, S.; MCCONKEY, D.; DAVIS, D.; MORROW, M.; BASCHE, M.; GORE, L.; ZANG, C.; O'BRYANT, C. L.; BARON, A.; GALLEMANN, D.; COLEVAS, D.; ECKHARDT, S. G. Assessment of the biological and pharmacological effects of the $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ integrin receptor antagonist, cilengitide (EMD 121974), in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology*, v. 18, n. 8, p. 1400–1407, 1 ago. 2007. . Acesso em: 19 maio. 2024.

HEPPELER, A.; FROIDEVAUX, S.; EBERLE, A.; MAECKE, H. Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides. *Current medicinal chemistry*, v. 7, n. 9, p. 971–994, 30 out. 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911025/>>. Acesso em: 15 jun. 2024.

HUANG, C.; DAI, X. Y.; CAI, J. X.; CHEN, J.; WANG, B. B.; ZHU, W.; WANG, E.; WEI, W.; ZHANG, J. V. A Screened GPR1 Peptide Exerts Antitumor Effects on Triple-Negative Breast Cancer. *Molecular Therapy Oncolytics*, v. 18, p. 602–612, 25 set. 2020. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S2372770520301303/fulltext>>. Acesso em: 31 out. 2024.

HUANG, Y.; PENG, H.; ZENG, A.; SONG, L. The role of peptides in reversing chemoresistance of breast cancer: current facts and future prospects. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1188477, 22 maio 2023. . Acesso em: 8 jul. 2024.

HUANG, Y.; ZENG, A.; SONG, L. Facts and prospects of peptide in targeted therapy and immune regulation against triple-negative breast cancer. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1255820, 25 ago. 2023. . Acesso em: 20 maio. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José**

Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>>. Acesso em: 9 jan. 2024.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer Today. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1>. Acesso em: 2 maio. 2024.

J. BOOHAKER, R.; W. LEE, M.; VISHNUBHOTLA, P.; M. PEREZ, J. L.; R. KHALED, A. The Use of Therapeutic Peptides to Target and to Kill Cancer Cells. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 22, p. 3794, 9 jul. 2012a. Disponível em: <[pmc/articles/PMC4537071/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411111/)>. Acesso em: 18 maio. 2024.

J. BOOHAKER, R.; W. LEE, M.; VISHNUBHOTLA, P.; M. PEREZ, J. L.; R. KHALED, A. The Use of Therapeutic Peptides to Target and to Kill Cancer Cells. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 22, p. 3794, 9 jul. 2012b. Disponível em: <[pmc/articles/PMC4537071/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411111/)>. Acesso em: 8 jul. 2024.

JAROSZEWICZ, W.; MORCINEK-ORŁOWSKA, J.; PIERZYNOWSKA, K.; GAFFKE, L.; WĘGRZYN, G. Phage display and other peptide display technologies. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 46, n. 2, p. 1–25, 3 mar. 2022. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/femsre/fuab052>>. Acesso em: 15 jun. 2024.

JEON, M.; HAN, J.; NAM, S. J.; LEE, J. E.; KIM, S. Elevated IL-1 β expression induces invasiveness of triple negative breast cancer cells and is suppressed by zerumbone. **Chemico-Biological Interactions**, v. 258, p. 126–133, 25 out. 2016. . Acesso em: 19 mar. 2025.

KALWANIYA, D. S.; GAIROLA, M.; GUPTA, S.; PAWAN, G. Ductal Carcinoma in Situ: A Detailed Review of Current Practices. **Cureus**, v. 15, n. 4, 21 abr. 2023. Disponível em: <[pmc/articles/PMC10200127/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555393/)>. Acesso em: 5 maio. 2024.

KENNECKE, H.; YERUSHALMI, R.; WOODS, R.; CHEANG, M. C. U.; VODUC, D.; SPEERS, C. H.; NIELSEN, T. O.; GELMON, K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 20, p. 3271–3277, 10 jul. 2010. Disponível em: <<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.9820>>. Acesso em: 7 maio. 2024.

KHAN, Y. S.; FAKOYA, A. O.; SAJJAD, H. Anatomy, Thorax, Mammary Gland. **StatPearls**, 10 dez. 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547666/>>. Acesso em: 24 fev. 2024.

KIM, S.; CHOI, I.; HAN, I. H.; BAE, H. Enhanced Therapeutic Effect of Optimized Melittin-dKLA, a Peptide Agent Targeting M2-like Tumor-Associated Macrophages in Triple-Negative Breast Cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 24, 1 dez. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555393/>>. Acesso em: 20 maio. 2024.

KIM, S.; LEE, J.; JEON, M.; NAM, S. J.; LEE, J. E. Elevated TGF- β 1 and - β 2 expression accelerates the epithelial to mesenchymal transition in triple-negative breast cancer cells. **Cytokine**, v. 75, n. 1, p. 151–158, 1 set. 2015. . Acesso em: 19 mar. 2025.

LABARGE, M. A.; MORA-BLANCO, E. L.; SAMSON, S.; MIYANO, M. Breast Cancer Beyond the Age of Mutation. **Gerontology**, v. 62, n. 4, p. 434, 15 jun. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893601/>>. Acesso em: 7 maio. 2024.

LE JONCOUR, V.; LAAKKONEN, P. Seek & Destroy, use of targeting peptides for cancer detection and drug delivery. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 26, n. 10, p. 2797–2806, 1 jun. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893601/>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

LEE, J.; LEE, Y. J.; BAE, S. J.; BAEK, S. H.; KOOK, Y.; CHA, Y. J.; LEE, J. W.; SON, B. H.; AHN, S. H.; LEE, H. J.; GONG, G.; JEONG, J.; LEE, S. B.; AHN, S. G. Ki-67, 21-Gene Recurrence Score, Endocrine Resistance, and Survival in Patients With Breast Cancer. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 8, p. e2330961–e2330961, 1 ago. 2023. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2808932>>. Acesso em: 7 maio. 2024.

LEHMANN, B. D.; BAUER, J. A.; CHEN, X.; SANDERS, M. E.; CHAKRAVARTHY, A. B.; SHYR, Y.; PIETENPOL, J. A. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 7, p. 2750–2767, jul. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21633166/>>. Acesso em: 8 maio. 2024.

LEHMANN, B. D.; PIETENPOL, J. A.; TAN, A. R. Triple-Negative Breast Cancer: Molecular Subtypes and New Targets for Therapy. **https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e31**, n. 35, p. e31–e39, 14 maio 2015. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e31>. Acesso em: 8 maio. 2024.

LEI, Y.; LIU, J.; BAI, Y.; ZHENG, C.; WANG, D. Peptides as Versatile Regulators in Cancer Immunotherapy: Recent Advances, Challenges, and Future Prospects. **Pharmaceutics** **2025**, Vol. **17**, Page **46**, v. 17, n. 1, p. 46, 1 jan. 2025. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4923/17/1/46/htm>>. Acesso em: 31 mar. 2025.

LI, Y.; YANG, K. Di; DUAN, H. Y.; DU, Y. N.; YE, J. F. Phage-based peptides for pancreatic cancer diagnosis and treatment: alternative approach. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, p. 1231503, 2 ago. 2023. . Acesso em: 15 jul. 2024.

LIAO, C.; XIE, G.; ZHU, L.; CHEN, X.; LI, X.; LU, H.; XU, B.; RAMOT, Y.; PAUS, R.; YUE, Z. p53 Is a Direct Transcriptional Repressor of Keratin 17: Lessons from a Rat Model of Radiation Dermatitis. **The Journal of investigative dermatology**, v. 136, n. 3, p. 680–689, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26747697/>>. Acesso em: 4 maio. 2025.

LIAO, J.; ZHANG, Z.; YUAN, Q.; LUO, L.; HU, X. The mouse Anxa6/miR-9-5p/Anxa2 axis modulates TGF- β 1-induced mouse hepatic stellate cell (mHSC) activation and CCl4-caused liver fibrosis. **Toxicology letters**, v. 362, p. 38–49, 1 jun. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483553/>>. Acesso em: 4 maio. 2025.

LINGASAMY, P.; TEESALU, T. Homing Peptides for Cancer Therapy. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 1295, p. 29–48, 2021. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33543454/>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

Lobular Carcinoma in Situ | LCIS | American Cancer Society. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/lobular-carcinoma-in-situ.html>>. Acesso em: 6 maio. 2024.

ŁUKASIEWICZ, S.; CZECZELEWSKI, M.; FORMA, A.; BAJ, J.; SITARZ, R.; STANISŁAWEK, A. **Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review** *CancersMDPI*, 1 set. 2021.

MANORE, S. G.; DOHENY, D. L.; WONG, G. L.; LO, H. W. IL-6/JAK/STAT3 Signaling in Breast Cancer Metastasis: Biology and Treatment. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 866014, 15 mar. 2022. Disponível em: <www.frontiersin.org>. Acesso em: 21 mar. 2025.

MARRA, A.; TRAPANI, D.; VIALE, G.; CRISCITIELLO, C.; CURIGLIANO, G. Practical classification of triple-negative breast cancer: intratumoral heterogeneity, mechanisms of drug resistance, and novel therapies. **npj Breast Cancer** 2020 6:1, v. 6, n. 1, p. 1–16, 16 out. 2020.

Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41523-020-00197-2>>. Acesso em: 9 maio. 2024.
MASUDA, H.; HARANO, K.; MIURA, S.; WANG, Y.; HIROTA, Y.; HARADA, O.; JOLLY, M. K.; MATSUNAGA, Y.; LIM, B.; WOOD, A. L.; PARINYANITIKUL, N.; JIN LEE, H.; GONG, G.; GEORGE, J. T.; LEVINE, H.; LEE, J.; WANG, X.; LUCCI, A.; RAO, A.; SCHWEITZER, B. L.; LAWRENCE, O. R.; SEITZ, R. S.; MORRIS, S. W.; HOUT, D. R.; NAKAMURA, S.; KRISHNAMURTHY, S.; UENO, N. T. Changes in Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes in Patients Without Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Chemotherapy. **JCO Precision Oncology**, n. 6, 16 maio 2022. Disponível em: <<https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.20.00368>>. Acesso em: 10 jun. 2024.

MAUGHAN, K. L.; LUTTERBIE, M. A.; HAM, P. S. Treatment of breast cancer. **The New England journal of medicine**, v. 339, n. 14, p. 1339–1346, 1 jun. 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9753714/>>. Acesso em: 7 maio. 2024.

MILLIKAN, R. C.; NEWMAN, B.; TSE, C. K.; MOORMAN, P. G.; CONWAY, K.; SMITH, L. V.; LABBOK, M. H.; GERADTS, J.; BENSEN, J. T.; JACKSON, S.; NYANTE, S.; LIVASY, C.; CAREY, L.; EARP, H. S.; PEROU, C. M. Epidemiology of basal-like breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 109, n. 1, p. 123–139, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17578664/>>. Acesso em: 8 maio. 2024.

MONTERO, J.; LETAI, A. Why do BCL-2 inhibitors work and where should we use them in the clinic? **Cell death and differentiation**, v. 25, n. 1, p. 56–64, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077093/>>. Acesso em: 19 maio. 2024.

MOUBADDER, L.; COLLIN, L. J.; NASH, R.; SWITCHENKO, J. M.; MILLER-KLEINHENZ, J. M.; GOGINENI, K.; WARD, K. C.; MCCULLOUGH, L. E. Drivers of racial, regional, and socioeconomic disparities in late-stage breast cancer mortality. **Cancer**, v. 128, n. 18, p. 3370–3382, 15 set. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35867419/>>. Acesso em: 1 maio.

2025.

MURRAY, C. J. L. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA oncology**, v. 5, n. 12, p. 1749–1768, 1 dez. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560378/>>. Acesso em: 1 maio. 2025.

NASCIMENTO, R. G. do; OTONI, K. M. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? **Mastology**, v. 30, 2020.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Definition of infiltrating ductal carcinoma - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI**. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/infiltrating-ductal-carcinoma>>. Acesso em: 5 maio. 2024.

NHÀN, N. T. T.; YAMADA, T.; YAMADA, K. H. Peptide-Based Agents for Cancer Treatment: Current Applications and Future Directions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 16, 1 ago. 2023a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41454368/>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

NHÀN, N. T. T.; YAMADA, T.; YAMADA, K. H. Peptide-Based Agents for Cancer Treatment: Current Applications and Future Directions. **International Journal of Molecular Sciences** **2023**, Vol. **24**, Page **12931**, v. 24, n. 16, p. 12931, 18 ago. 2023b. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/16/12931/htm>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

OKARVI, S. M. Peptide-based radiopharmaceuticals and cytotoxic conjugates: potential tools against cancer. **Cancer treatment reviews**, v. 34, n. 1, p. 13–26, fev. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17870245/>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

PARMLEY, S. F.; SMITH, G. P. Antibody-selectable filamentous fd phage vectors: affinity purification of target genes. **Gene**, v. 73, n. 2, p. 305–318, 20 dez. 1988. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3149606/>>. Acesso em: 15 jun. 2024.

PASQUALINI, R.; KOIVUNEN, E.; KAIN, R.; LAHDENRANTA, J.; SAKAMOTO, M.; STRYHN, A.; ASHMUN, R. A.; SHAPIRO, L. H.; ARAP, W.; RUOSLAHTI, E. Aminopeptidase N Is a Receptor for Tumor-homing Peptides and a Target for Inhibiting Angiogenesis. **Cancer research**, v. 60, n. 3, p. 722, 2 fev. 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10844693/>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

PENG, J.; HAMANISHI, J.; MATSUMURA, N.; ABIKO, K.; MURAT, K.; BABA, T.; YAMAGUCHI, K.; HORIKAWA, N.; HOSOE, Y.; MURPHY, S. K.; KONISHI, I.; MANDAI, M. Chemotherapy induces programmed cell death-ligand 1 overexpression via the nuclear factor- κ B to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in Ovarian Cancer. **Cancer Research**, v. 75, n. 23, p. 5034–5045, 1 dez. 2015. Disponível em: <<https://cancerres.aacr.org/article/75/23/5034>>. Acesso em: 3 abr. 2025.

PLEVRITIS, S. K.; MUNOZ, D.; KURIAN, A. W.; STOUT, N. K.; ALAGOZ, O.; NEAR, A. M.; LEE, S. J.; VAN DEN BROEK, J. J.; HUANG, X.; SCHECHTER, C. B.; SPRAGUE, B. L.; SONG, J.; DE KONING, H. J.; TRENTAM-DIETZ, A.; VAN RAVESTEYN, N. T.; GANGNON, R.; CHANDLER, Y.; LI, Y.; XU, C.; ALI ERGUN, M.; HUANG, H.; BERRY, D. A.; MANDELBLATT, J. S. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. **JAMA**, v. 319, n. 2, p. 154–164, 9 jan. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318276/>>. Acesso em: 8 maio. 2024.

PUNG, H. S.; TYE, G. J.; LEOW, C. H.; NG, W. K.; LAI, N. S. Generation of peptides using phage display technology for cancer diagnosis and molecular imaging. **Molecular Biology Reports**, v. 50, n. 5, p. 4653, 1 maio 2023a. Disponível em: <[pmc/articles/PMC10072011/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40720111/)>. Acesso em: 15 jul. 2024.

PUNG, H. S.; TYE, G. J.; LEOW, C. H.; NG, W. K.; LAI, N. S. Generation of peptides using phage display technology for cancer diagnosis and molecular imaging. **Molecular Biology Reports**, v. 50, n. 5, p. 4653, 1 maio 2023b. Disponível em: <[pmc/articles/PMC10072011/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40720111/)>. Acesso em: 15 jul. 2024.

REKDAL, Ø.; HAUG, B. E.; KALAAJI, M.; HUNTER, H. N.; LINDIN, I.; ISRAELSSON, I.; SOLSTAD, T.; YANG, N.; BRANDL, M.; MANTZILAS, D.; VOGEL, H. J. Relative spatial positions of tryptophan and cationic residues in helical membrane-active peptides determine their cytotoxicity. **The Journal of biological chemistry**, v. 287, n. 1, p. 233–244, 2 jan. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22057278/>>. Acesso em: 18 maio. 2024.

SAW, P. E.; SONG, E. W. Phage display screening of therapeutic peptide for cancer targeting and therapy. **Protein & Cell**, v. 10, n. 11, p. 787, 1 nov. 2019. Disponível em: <[pmc/articles/PMC6834755/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475555/)>. Acesso em: 15 jun. 2024.

SHARMA, M. R.; KOLTOWSKI, L.; OWNBEY, R. T.; TUSZYNSKI, G. P.; SHARMA, M. C. Angiogenesis-associated protein annexin II in breast cancer: selective expression in invasive breast cancer and contribution to tumor invasion and progression. **Experimental and molecular pathology**, v. 81, n. 2, p. 146–156, out. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643892/>>. Acesso em: 7 mar. 2025.

SHETTY, P.; PATIL, V. S.; MOHAN, R.; D'SOUZA, L. C.; BARGALE, A.; PATIL, B. R.; DINESH, U. S.; HARIDAS, V.; KULKARNI, S. P. Annexin A2 and its downstream IL-6 and HB-EGF as secretory biomarkers in the differential diagnosis of Her-2 negative breast cancer. **Annals of clinical biochemistry**, v. 54, n. 4, p. 463–471, 1 jul. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496793/>>. Acesso em: 4 maio. 2025.

SIEGEL, R.; MILLER, K.; WAGLE, N.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2023. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 73, n. 1, p. 1–2, jan. 2023.

SILVA, R. C. F.; BAHIA, L. R.; DA ROSA, M. Q. M.; MALHÃO, T. A.; DE PAULA MENDONÇA, E.; DOS SANTOS ROSA, R.; ARAÚJO, D. V.; MOREIRA, L. G. M.; SCHILITZ, A. O. C.; DIOGENES MELO, M. E. L. Costs of cancer attributable to excess body weight in the Brazilian public health system in 2018. **PLoS ONE**, v. 16, n. 3 March, 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247983>>. Acesso em: 9 jan. 2024.

SIOUD, M. Phage Display Libraries: From Binders to Targeted Drug Delivery and Human Therapeutics. **Molecular biotechnology**, v. 61, n. 4, p. 286–303, 15 abr. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729435/>>. Acesso em: 15 jun. 2024.

SLAMON, D. J.; GODOLPHIN, W.; JONES, L. A.; HOLT, J. A.; WONG, S. G.; KEITH, D. E.; LEVIN, W. J.; STUART, S. G.; UDOVE, J.; ULLRICH, A.; PRESS, M. F. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. **Science (New York, N.Y.)**, v. 244, n. 4905, p. 707–712, 1989. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2470152/>>. Acesso em: 7 maio. 2024.

STEPHENS, A. J.; BURGESS-BROWN, N. A.; JIANG, S. Beyond Just Peptide Antigens: The Complex World of Peptide-Based Cancer Vaccines. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 696791, 30 jun. 2021. Disponível em: <www.frontiersin.org>. Acesso em: 25 maio. 2024.

SWISHER, S. K.; VILA, J.; TUCKER, S. L.; BEDROSIAN, I.; SHAITELMAN, S. F.; LITTON, J. K.; SMITH, B. D.; CAUDLE, A. S.; KUERER, H. M.; MITTENDORF, E. A. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. **Annals of surgical oncology**, v. 23, n. 3, p. 749–756, 1 mar. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511263/>>. Acesso em: 8 maio. 2024.

TEESALU, T.; SUGAHARA, K. N.; KOTAMRAJU, V. R.; RUOSLAHTI, E. C-end rule peptides mediate neuropilin-1-dependent cell, vascular, and tissue penetration. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 38, p. 16157–16162, 22 set. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805273/>>. Acesso em: 20 maio. 2024.

TELLI, M. L. Triple-Negative Breast Cancer. **Molecular Pathology of Breast Cancer**, p. 71–80, 1 jan. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-41761-5_6>. Acesso em: 8 maio. 2024.

TOOMEY, A. E.; LE, J. K. Breast Abscess. **StatPearls**, 26 jun. 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459122/>>. Acesso em: 9 mar. 2024.

TORGOVNICK, A.; SCHUMACHER, B. **DNA repair mechanisms in cancer development and therapy** *Frontiers in Genetics* Frontiers Media S.A., 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407582/>>. Acesso em: 9 jan. 2024.

TORTORA, G.; NIELSEN, M. **Princípios de Anatomia Humana**. 14. ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN LTDA, 2019.

VADEVOO, S. M. P.; GURUNG, S.; LEE, H. S.; GUNASSEKARAN, G. R.; LEE, S. M.; YOON, J. W.; LEE, Y. K.; LEE, B. Peptides as multifunctional players in cancer therapy. **Experimental & Molecular Medicine** 2023 **55**:6, v. 55, n. 6, p. 1099–1109, 1 jun. 2023a. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s12276-023-01016-x>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

VADEVOO, S. M. P.; GURUNG, S.; LEE, H. S.; GUNASSEKARAN, G. R.; LEE, S. M.; YOON, J. W.; LEE, Y. K.; LEE, B. Peptides as multifunctional players in cancer therapy. **Experimental & Molecular Medicine** 2023 **55**:6, v. 55, n. 6, p. 1099–1109, 1 jun. 2023b. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s12276-023-01016-x>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

VALÉRIO, E. G. Doenças da mama. *Em: Doenças da mama*. 2. ed. Porto Alegre: Clinical Biomedical Research, 2012. p. 238–239.

VECCHI, L.; MOTA, S. T. S.; ZÓIA, M. A. P.; MARTINS, I. C.; DE SOUZA, J. B.; SANTOS, T. G.; BESERRA, A. de O.; DE ANDRADE, V. P.; GOULART, L. R.; ARAÚJO, T. G. Interleukin-6 Signaling in Triple Negative Breast Cancer Cells Elicits the Annexin A1/Formyl Peptide Receptor 1 Axis and Affects the Tumor Microenvironment. **Cells**, v. 11, n. 10, p. 1705, 1 maio 2022. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9139391/>>. Acesso em: 21 mar. 2025.

VERMA, C.; PAWAR, V. A.; SRIVASTAVA, S.; TYAGI, A.; KAUSHIK, G.; SHUKLA, S. K.; KUMAR, V. Cancer Vaccines in the Immunotherapy Era: Promise and Potential. **Vaccines**, v. 11, n. 12, 29 nov. 2023. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38140187>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

WANG, L.; WANG, N.; ZHANG, W.; CHENG, X.; YAN, Z.; SHAO, G.; WANG, X.; WANG, R.; FU, C. Therapeutic peptides: current applications and future directions. **Signal Transduction and Targeted Therapy** 2022 **7**:1, v. 7, n. 1, p. 1–27, 14 fev. 2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41392-022-00904-4>>. Acesso em: 18 maio. 2024.

WANG, Y.; WU, S.; ZHU, X.; ZHANG, L.; DENG, J.; LI, F.; GUO, B.; ZHANG, S.; WU, R.; ZHANG, Z.; WANG, K.; LU, J.; ZHOU, Y. LncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis. **The Journal of experimental medicine**, v. 217, n. 3, 2 mar. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816634/>>. Acesso em: 19 maio. 2024.

WEN, H. Y.; BROGI, E. Lobular Carcinoma in Situ. **Surgical pathology clinics**, v. 11, n. 1, p. 123, 1 mar. 2018. Disponível em: <<https://pmc/articles/PMC5841603/>>. Acesso em: 6 maio. 2024.

WILKINSON, L.; GATHANI, T. Understanding breast cancer as a global health concern 1. 1 nov. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1259/bjr.20211033>>. Acesso em: 2 maio. 2024.

WILSON, B. E.; SHEN, Q.; CESCONE, D. W.; REEDIJK, M. Exploring immune interactions in triple negative breast cancer: IL-1 β inhibition and its therapeutic potential. **Frontiers in Genetics**, v. 14, p. 1086163, 2023. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10095561/>>. Acesso em: 21 mar. 2025.

WOLFF, A. C.; HAMMOND, M. E. H.; SCHWARTZ, J. N.; HAGERTY, K. L.; ALFRED, D. C.; COTE, R. J.; DOWSETT, M.; FITZGIBBONS, P. L.; HANNA, W. M.; LANGER, A.; MCSHANE, L. M.; PAIK, S.; PEGRAM, M. D.; PEREZ, E. A.; PRESS, M. F.; RHODES, A.; STURGEON, C.; TAUBE, S. E.; TUBBS, R.; VANCE, G. H.; VAN DE VIJVER, M.; WHEELER, T. M.; HAYES, D. F. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline

recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 131, n. 1, p. 18–43, jan. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19548375/>>. Acesso em: 7 maio. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 19 fev. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO launches new roadmap on breast cancer**. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/03-02-2023-who-launches-new-roadmap-on-breast-cancer>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global cancer burden growing, amidst mounting need for services**. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services#:~:text=In%202022%2C%20there%20were%20an,women%20die%20from%20the%20disease.>>. Acesso em: 19 fev. 2024.

WU, S.; CAO, Z.; LU, R.; ZHANG, Z.; SETHI, G.; YOU, Y. Interleukin-6 (IL-6)-associated tumor microenvironment remodelling and cancer immunotherapy. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, 10 jan. 2025. . Acesso em: 20 mar. 2025.

YANG, L.; PANG, Y.; MOSES, H. L. **TGF- β and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression****Trends in Immunology**jun. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2891151/>>. Acesso em: 9 jan. 2024.

YANG, L.; ZHANG, S.; WANG, G. Keratin 17 in disease pathogenesis: from cancer to dermatoses. **The Journal of pathology**, v. 247, n. 2, p. 158–165, 1 fev. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306595/>>. Acesso em: 4 maio. 2025.

YIN, L.; DUAN, J. J.; BIAN, X. W.; YU, S. C. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. **Breast cancer research : BCR**, v. 22, n. 1, 9 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517735/>>. Acesso em: 8 maio. 2024.

YU, J.; MU, Q.; FUNG, M.; XU, X.; ZHU, L.; HO, R. J. Y. Challenges and opportunities in metastatic breast cancer treatments: Nano-drug combinations delivered preferentially to metastatic cells may enhance therapeutic response. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 236, p. 108108, 1 ago. 2022. . Acesso em: 10 maio. 2024.

YU, S.; KIM, T.; YOO, K. H.; KANG, K. The T47D cell line is an ideal experimental model to elucidate the progesterone-specific effects of a luminal A subtype of breast cancer. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 486, n. 3, p. 752–758, 6 maio 2017. . Acesso em: 31 out. 2024.

YU, Z. Z.; LIU, Y. Y.; ZHU, W.; XIAO, D.; HUANG, W.; LU, S. S.; YI, H.; ZENG, T.; FENG, X. P.; YUAN, L.; QIU, J. Y.; WU, D.; WEN, Q.; ZHOU, J. H.; ZHUANG, W.; XIAO, Z. Q. ANXA1-

derived peptide for targeting PD-L1 degradation inhibits tumor immune evasion in multiple cancers. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 11, n. 3, p. e006345, 31 mar. 2023. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10069584/>>. Acesso em: 4 abr. 2025.

ZAGAMI, P.; CAREY, L. A. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress. **npj Breast Cancer** **2022 8:1**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 20 ago. 2022a. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41523-022-00468-0>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

ZAGAMI, P.; CAREY, L. A. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress. **npj Breast Cancer** **2022 8:1**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 20 ago. 2022b. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41523-022-00468-0>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ZHANG, H.; SUN, S. C. NF- κ B in inflammation and renal diseases. **Cell & bioscience**, v. 5, n. 1, 16 nov. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579219/>>. Acesso em: 31 out. 2024.

ZHANG, Y.; LIU, C.; WU, C.; SONG, L. Natural peptides for immunological regulation in cancer therapy: Mechanism, facts and perspectives. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 159, p. 114257, 1 mar. 2023. . Acesso em: 20 maio. 2024.

ZHAO, J.; XU, L.; SUN, J.; SONG, M.; WANG, L.; YUAN, S.; ZHU, Y.; WAN, Z.; LARSSON, S.; TSILIDIS, K.; DUNLOP, M.; CAMPBELL, H.; RUDAN, I.; SONG, P.; THEODORATOU, E.; DING, K.; LI, X. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019. **BMJ Oncology**, v. 2, n. 1, p. e000049, 5 jul. 2023. Disponível em: <<https://bmjoncology.bmj.com/content/2/1/e000049.info>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

ZHOU, Y.; ABEL, G. A.; HAMILTON, W.; PRITCHARD-JONES, K.; GROSS, C. P.; WALTER, F. M.; RENZI, C.; JOHNSON, S.; MCPHAIL, S.; ELLISS-BROOKES, L.; LYRATZOPOULOS, G. **Diagnosis of cancer as an emergency: A critical review of current evidence** **Nature Reviews Clinical Oncology** Nature Publishing Group, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.155>>. Acesso em: 9 jan. 2024.

ZUBAIR, M.; WANG, S.; ALI, N. Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 632079, 26 fev. 2021. Disponível em: <www.frontiersin.org>. Acesso em: 5 maio. 2024.