

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MOLÉCULAS COM CAPACIDADE ANTITUMORAL IN VITRO EM CÉLULAS DE
CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DA LITERATURA

MATHEUS ALEXANDRE ALMEIDA BERTI

MARINGÁ – PR

2023

MATHEUS ALEXANDRE ALMEIDA BERTI

**MOLÉCULAS COM CAPACIDADE ANTITUMORAL IN VITRO EM CÉLULAS DE
CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DA LITERATURA**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Mariana Maciel de Oliveira.

MARINGÁ – PR

2023

FOLHA DE APROVAÇÃO
MATHEUS ALEXANDRE ALMEIDA BERTI

MOLÉCULAS COM CAPACIDADE ANTITUMORAL IN VITRO EM CÉLULAS DE
CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DA LITERATURA

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em _____ da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em _____, sob a orientação do Prof. Dr. (Titulação e nome do orientador).

Aprovado em: ____ de _____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

MOLÉCULAS COM CAPACIDADE ANTITUMORAL IN VITRO EM CÉLULAS DE CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DA LITERATURA

Matheus Alexandre Almeida Berti, Amanda Vilela Locateli, Mariana Maciel de Oliveira

RESUMO

O câncer de mama é o mais frequente no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), e tem impacto social, econômico e emocional significativo. Além disso, é o mais frequente em todas as regiões brasileiras. Por ser uma doença sistêmica, a quimioterapia é recomendada em quase 100% dos casos de câncer de mama. Esse tratamento tem por objetivo destruir as células cancerosas através da administração de agentes químicos antitumorais que impedem o crescimento e multiplicação dessas células, mas acaba afetando também as células saudáveis, gerando vários efeitos adversos. Somado a isso, a resistência aos quimioterápicos demonstra a urgência da descoberta de novos fármacos antitumorais. Deste modo, o objetivo desta revisão integrativa foi sintetizar as moléculas antitumorais avaliadas *in vitro* nos últimos 2 anos com potencial aplicação no tratamento quimioterápico do câncer de mama, evidenciando a necessidade de se encontrar novas moléculas efetivas e com menor potencial de gerar efeitos adversos.

Palavras-chave: quimioterapia; atividade antitumoral; células MCF-7.

MOLECULES WITH IN VITRO ANTITUMORAL CAPACITY IN BREAST CANCER CELLS: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent in the world, according to the World Health Organization (WHO), and has a significant social, economic and emotional impact. Moreover, it is the most frequent in all brazilian regions. Because it is a systemic disease, chemotherapy is recommended in almost 100% of breast cancer cases. This treatment aims to destroy cancer cells through the administration of antitumor chemical agents that prevent the growth and multiplication of these cells. However, its also affect healthy cells, generating several adverse effects. In addition, the resistance to chemotherapy demonstrates the urgency of the discovery of new antitumor drugs. Therefore, the objective of this integrative review was to synthesize the antitumor molecules evaluated *in vitro* in the last 2 years with potential application in the chemotherapy treatment of breast cancer, highlighting the need to find new effective molecules with less potential to generate adverse effects.

Keywords: chemotherapy; antitumoral activity; MCF-7 cells.

1 INTRODUÇÃO

O câncer se caracteriza pelo crescimento caótico das células que invadem tecidos e órgãos. Pacientes que possuem essa enfermidade tem sua rotina alterada devido a adaptação dos cuidados e tratamentos especiais que são necessários nesse caso. O câncer de mama, assim como os outros tipos de câncer, tem impacto social e econômico significativo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, atualmente o câncer de mama é o mais frequente no mundo, superando o câncer de pulmão que manteve essa posição durante duas décadas. Em 2020, o número de casos registrados no mundo foi de 19,3 milhões. Esse tipo de câncer tem maior incidência entre as mulheres, no entanto, também acomete homens (1% dos casos) (INCA, 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2021).

O câncer de mama feminino ocupa a primeira posição mais frequente em todas as regiões brasileiras, sendo o risco estimado maior nas regiões sudeste e sul e menor na região nordeste e norte. No Brasil, entre os anos de 2010 e 2018, foram registrados 133.050 óbitos em mulheres com idade superior a 30 anos, sendo 17.436 em 2018 - com maior percentual em mulheres acima de 70 anos, seguida das mulheres brancas na faixa de 50 a 59 anos, com escolaridade menor que 8 anos. Já em 2019, foram registradas 18.295 mortes em decorrência do câncer de mama, sendo 18.068 mulheres e 227 homens. Conforme dados do INCA, no Brasil, estima-se que 66.280 novos casos de câncer de mama para cada ano de 2020 até 2022 (BRASIL, 2020; INCA, 2020).

O desenvolvimento do câncer de mama está relacionado a diversos fatores de risco ambientais, hormonais e genéticos. Dentre os fatores ambientais, destacam-se: obesidade e sobrepeso, principalmente após menopausa, sedentarismo, consumo de drogas, consumo de bebida alcoólica e exposição frequente a radiações ionizantes. Com relação aos fatores hormonais, estão: menarca antes dos 12 anos, não ter tido filhos, primeira gravidez após os 30 anos, não ter amamentado, menopausa após os 55 anos e ter feito reposição hormonal pós-menopausa (principalmente por mais de 5 anos). Além disso, os principais fatores genéticos são: história familiar de câncer de mama e ovário (principalmente em parentes de primeiro grau antes dos 50 anos) e alterações genéticas. É importante evidenciar que a presença de um ou mais desses fatores não significa que a mulher terá necessariamente a doença (INCA, 2020; SILVA; RIUL, 2011).

O diagnóstico de câncer de mama é uma notícia devastadora que causa grande impacto na vida das pessoas. Um diagnóstico tardio requer tratamentos invasivos que provocam grande sofrimento para as mulheres, como a mastectomia, que mutila o órgão que é o grande

símbolo da feminilidade. Segundo o INCA, são estratégias para a detecção precoce do câncer de mama o diagnóstico precoce, que compreende pessoas com sinais e/ou sintomas iniciais da doença, e o rastreamento, que consiste na aplicação de exames em uma determinada população sem sinais e sintomas sugestivos de câncer, com o objetivo de prevenção (CAIN et al., 2017; INCA, 2020).

O rastreamento do câncer de mama é realizado por meio do exame de mamografia e pode ser oportunístico, quando é oferecido a mulheres que chegam nas unidades de saúde oportunamente, ou organizado, quando ocorre o convite formalmente às mulheres na faixa etária alvo para os exames periódicos. O Ministério da Saúde preconiza que a mamografia deve ser realizada entre os 50 e 69 anos de idade, pelo menos uma vez a cada dois anos em mulheres que não possuam fatores de risco. Já para as mulheres acima de 35 anos que pertençam a grupos de alto risco, o exame deve ser anual. Em contrapartida à posição adotada pelo Ministério da Saúde, a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam que o rastreamento a partir da realização de mamografia deve ser feito anualmente a partir dos 40 anos de idade em mulheres assintomáticas, visando a detecção precoce. De acordo com os dados da Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (Vigitel), no conjunto das 27 cidades, capitais e Distrito Federal, a frequência de realização de mamografia nos últimos dois anos em mulheres entre 50 e 69 anos de idade foi de 76,9% em 2019, sendo que as maiores frequências foram registradas em Vitória (84,7%), Salvador (83,3%) e Campo Grande (82,4%); e as menores em Macapá (64,7%), Rio Branco (66,3%) e Boa Vista (67,5%). Além disso, também foi documentado que a frequência de realização do exame aumentou com a escolaridade, variando de 71,8%, no estrato de até oito anos de escolaridade, a 86,8%, no estrato de 12 anos ou mais (AZEVEDO et al., 2019; INCA, 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2019; VIGITEL, 2020).

No diagnóstico precoce evidencia-se a importância da educação da mulher e dos profissionais de saúde para reconhecer os sinais e sintomas que compreendem o câncer de mama, os principais são: qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos, nódulos mamários em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual, nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho em mulheres adultas de qualquer idade, descarga papilar sanguinolenta unilateral, lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos, presença de linfadenopatia axilar, retração na pele da mama e mudança no formato do mamilo (INCA, 2020).

Nos últimos anos ocorreram diversos avanços na abordagem em relação ao câncer de mama, buscando sempre cirurgias menos mutilantes. O tratamento ideal varia conforme suas características biológicas, o avanço da doença e as condições do paciente, como idade, comorbidades, período menopausal e preferências. O tratamento do câncer de mama pode ser dividido em local (cirurgia e radioterapia) e sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica). Ainda, o tratamento varia de acordo com o estadiamento da doença. Nos estádios I e II, fases iniciais do câncer de mama, a conduta é a cirurgia, que pode ser conservadora ou mastectomia parcial ou total. No estágio III, em que os pacientes possuem tumores maiores que 5 cm, recomenda-se tratamento sistêmico para opção inicial, e no estágio IV, onde ocorre metástase, ou seja, espalhamento para outros órgãos, e a conduta é buscar o equilíbrio entre o controle da doença e o possível aumento de sobrevida (INCA, 2020).

A função da quimioterapia é destruir células cancerosas com o objetivo de impedir seu crescimento e multiplicação, podendo ser administrada de diversas formas, tanto antes da cirurgia (terapia neoadjuvante) ou após (terapia adjuvante). Atualmente a terapia neoadjuvante vem ganhando destaque nas formas de abordagem dos oncologistas. Esse método é favorável para a regressão de tumores de cânceres de mama sintomáticos em estágio loco-regional. Apesar de não prolongar a sobrevida em comparação com a quimioterapia adjuvante (realizada após a cirurgia), a quimioterapia neoadjuvante favorece a cirurgia conservadora da mama, reduzindo a necessidade de mastectomia e dissecação dos linfonodos axilares e, portanto, garantindo a manutenção do símbolo de feminilidade (CAIN et al., 2013; KING; MORROW, 2015).

Apesar da importância e necessidade da quimioterapia, esse tratamento também afeta tecidos saudáveis, gerando vários efeitos adversos, como náuseas, vômitos, mucosite, mielossupressão, imunossupressão, alterações na pele, alopecia, alterações na autoestima, alterações sociais e emocionais, fadiga e distúrbios do sono, sendo os dois últimos os mais frequentes. A fadiga é um dos efeitos adversos mais angustiantes para os pacientes, porque piora a qualidade do sono e compromete a qualidade de vida, favorecendo sintomas depressivos (FERREIRA; FRANCO, 2017; SILVA et al., 2019).

Além disso, têm-se observado na clínica resistência a quimioterápicos amplamente utilizados, como o tamoxifeno, o que pode levar à recorrência ou metástase do câncer de mama e, eventualmente, resultando em morte do paciente (LIU et al., 2020). Tendo em vista a importância da quimioterapia para a realização de cirurgias conservadoras de mama, a efetividade do tratamento e a necessidade de encontrar novos fármacos antitumorais com menor risco de efeitos adversos ou com capacidade de superar a resistência adquirida de

fármacos já utilizados, a presente revisão identificou as potenciais moléculas antitumorais estudadas *in vitro* nos últimos 2 anos para o tratamento do câncer de mama.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho objetivou revisar os estudos sobre atividade antitumoral *in vitro* de moléculas sintéticas e naturais em linhagens de células tumorais da mama MCF-7 publicados na literatura, com potencial aplicação na quimioterapia do câncer de mama. A partir desta revisão, foi realizada uma síntese das moléculas encontradas, sendo estas classificadas com relação à atividade antitumoral: presente ou ausente. Além disso, foi possível descrever os resultados encontrados de modo a permitir uma visualização do avanço de estudos nessa área.

3 MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura referente às novas moléculas com potencial atividade antitumoral *in vitro* em células de câncer de mama MCF-7 no período de 15/01/2022 a 17/03/2022. Os critérios de inclusão foram: artigos científicos publicados nos últimos 2 anos (2020 e 2021), nas bases de dados eletrônicas PUBMED e Science Direct, publicados na íntegra, com resultados de substâncias isoladas, naturais ou sintéticas, sem restrição de idioma. Os termos utilizados na busca foram “breast cancer”, “anticancer agent” e “MCF-7”. Os critérios de exclusão foram: artigos sem acesso na íntegra, que foram publicados fora do período selecionado, artigos de revisão, artigos relativos à radioterapia, relativos à nanocarreadores, estudos que analisavam moléculas já utilizadas na clínica, que não fossem específicos para câncer de mama, que não analisassem moléculas antitumorais, que apresentavam dados de misturas de substâncias e estudos *in vivo* ou *in silico*. Os artigos selecionados foram avaliados e os resultados discutidos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram localizados 3.420 artigos e selecionados 43 estudos. Foram excluídos artigos incompletos (1904), artigos não-específicos para câncer de mama (226), artigos referentes às moléculas amplamente utilizadas na clínica (43), artigos que não analisavam moléculas

antitumorais (195), análises de extratos (214), estudos *in vivo* (157), estudos *in silico* (7), artigos relacionados à radioterapia (22), artigos de revisão (544) e estudos sobre nanocarreadores (63). Os resultados dos artigos selecionados foram resumidos no quadro abaixo (Quadro 1).

Quadro 1. Autores, ano, métodos e resultados das pesquisas selecionadas.

Autores	Ano de publicação	Métodos	Resultados
Wang et al.	2021	Foram realizados ensaios da atividade da lactose desidrogenase, atividade da caspase-3, formação de colônias, citometria de fluxo, <i>MicroArray</i> e <i>Western blotting</i> e em células MCF-7 resistentes a 4-hidroxitamoxifeno (4-OHT) tratadas com paeoniflorina (Pae) em diferentes concentrações.	Pae (100 µg/mL) inibe a viabilidade, aumenta a apoptose e inibe a resistência à 4-OHT em células MCF-7 através da regulação da via miR-15b/FOXO1/CCND1/β-catenina.
Collins et al.	2021	Células de câncer de mama SKBR3, HCC1954, MCF-7, T47D, CAMA-1 e CAL-51 foram tratadas com lapatinibe, afatinibe e neratinibe isolados ou associados ao trastuzumab e pertuzumab e analisado o perfil dos níveis de proteínas relacionadas ao HER2/EGFR por <i>Western blotting</i> .	Isoladamente, afatinibe e neratinibe são inibidores mais potentes da proliferação do que lapatinibe em todas as linhagens celulares examinadas. Entretanto, em combinação a pertuzumab, lapatinibe aumentou o número de células que se ligaram ao fármaco, enquanto o afatinib e o neratinib aumentaram a resistência ao composto. Associado ao

			trastuzumab, o lapatinib aumentou a sensibilidade de células MCF-7 e células T47D para o fármaco, enquanto afatinibe e o neratinibe reduziram significativamente a porcentagem de células sensíveis para a molécula.
Xing et al.	2021	Células MCF-7 foram tratadas com ulinastatina ou com inibidor de ulinastatina + proteína ERK. A atividade da ulinastatina foi determinada por coloração de 5-etinil-2'-desoxiuridina (EdU) e ensaios de coloração Hoechst 33258. Os níveis de ERK, FOXO3 e miRNA foram medidos por meio de RT-PCR e <i>Western blotting</i> .	A ulinastatina isolada ou associada ao inibidor de ERK promovem apoptose e inibem a proliferação das células MCF-7, sendo o sinergismo mais efetivo que a molécula isolada.
Luparello et al.	2021	Células MCF-7 foram tratadas com três compostos derivados de carbazol PK9320, PK9323 e PK083 e analisadas por <i>Western blotting</i> para histona fosfo- γ H2AX, Alkaline Comet Assay e <i>MeSAP PCR</i> .	PK9320 e PK9323 são potenciais compostos anticancerígenos, enquanto o PK083 não obteve uma ação antitumoral eficiente.

Steifensand et al.	2021	Células MCF-7 e T47D foram tratadas com 4-OHT associado a terapia com inibidor de glutaminase CB-839 e/ou 2-Desoxi-D-glicose (2-DG) e comparadas com subtipos celulares MCF-7 e T47D resistentes a 4-OHT tratadas com a mesma terapia	Tratamentos combinados de 2-DG e CB-839 ou a combinação 2-DG/4-OHT/CB-839 foram efetivos nas células resistentes a 4-OHT.
Akinyele; Wallace	2021	Células MCF-7 e MDA-MB-231 foram tratadas com 0,05 mM, 0,5 mM e 5 mM de α -difluorometilornitina (DFMO) e analisadas por ensaios de quantificação de DFMO intracelular, formação de colônias, polissomas e <i>Western Blotting</i> .	Nas concentrações de 0,05 mM e 0,5 mM, somente colônias MCF-7 foram afetadas. No entanto, a 5 mM ambas as formações de colônias MCF-7 e MDA-MB-231 foram inibidas.
Wang et al.	2021	Células MCF-7 resistentes a tamoxifeno (TAM) foram tratadas com tetrandrina (TET) e TAM. A apoptose das células foi medida por ELISA e a autofagia por coloração fluorescente Enzo <i>autophagy detection</i> kit. Outros marcadores de autofagia e apoptose foram avaliados por <i>Immunoblotting</i>	A associação de TET e TAM inibe o crescimento celular e aumenta a apoptose de forma mais eficaz que a monoterapia de TAM, sendo TET um potencial fármaco para células resistentes à tamoxifeno.

Zajdel et al.	2021	Células MCF-7, T47D e MDA-MB-231 foram cultivadas por 24 horas, posteriormente tratadas por paclitaxel com ou sem lapatinib. A atividade metabólica foi mensurada pelo método Resazurin. A viabilidade, a citotoxicidade e a apoptose foram analisadas por ApoTox-Glo <i>Triplex Assay</i> . A resistência ao paclitaxel foi medida por <i>Multi-Drug Resistance Assay Kit</i> (Calcein-AM).	Lapatinib é um candidato ao tratamento do câncer de mama HER-2 negativo combinado ao paclitaxel (PTX), ao inibir a resistência e melhorar a absorção celular de PTX.
Markowicz-Piasecka et al.	2021	Foram realizados ensaios de captação intracelular, viabilidade por WST-1, morfologia, apoptose, geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), cicatrização e análise do ciclo celular em células MCF-7 e MDA-MB-231 tratadas com metformina e seus derivados.	Todos os derivados tiveram melhor captação intracelular comparadas ao composto original. O composto 8 teve melhor atividade citotóxica em células MDA-MB-231, enquanto os compostos 6-10 foram os mais efetivos em células MCF-7.
Rezano et al.	2021	Células MCF-7 e MDA-MB-231 foram tratadas por até 72 h com diferentes concentrações de sinvastatina ou sinvastatina associada a doxorrubicina ou	Sinvastatina se mostrou uma molécula tóxica e induziu a apoptose de forma dose e tempo-dependentes em ambas as linhagens celulares. Observou-se efeito sinérgico na combinação

		somente doxorrubicina. A citotoxicidade foi analisada por ensaio MTT e o mecanismo de morte celular elucidado por coloração azul de triptano.	de sinvastatina e doxorrubicina nas células MCF-7, entretanto, nas células MDA-MB-231 o efeito foi antagônico.
Malka et al.	2021	Olaparib e seus derivados isolados ou associados ao inibidor de RAD51 (Cpd1) foram testados em células de câncer de mama triplo negativo (TNBC), MDA-MB-468, HCC1937 e MDA-MB-436, e em células não TNBC, ZR75-1, MCF-7 e MDA-MB-453. Foram realizados ensaios de viabilidade MTT, microscopia de Imunofluorescência γ H2AX/RAD51 e análise de <i>Western Blotting</i> .	A associação de olaparib e Cpd1 não foi mais efetiva que olaparib isolado. No entanto, os derivados apresentaram boa atividade antitumoral e têm o potencial de quebrar os mecanismos de resistência ao tratamento com olaparib.
Cipolleti et al.	2021	Células MCF-7 e Y537S foram tratadas por 3 e 7 dias com Clotrimazol ou Fenticonazol e analisadas por <i>Western Blotting</i> , polarização de fluorescência e coloração com iodeto de propídio. Posteriormente, foi testado o sinergismo dessas moléculas a cada 15 minutos	Tanto Clotrimazol ou Fenticonazol apresentaram atividades antitumorais isoladas e sinergismo com palbociclibe ou abemaciclibe em células MCF-7 e Y537S, porém Fenticonazol apresentou mais sensibilidade nas células tumorais e possui baixa toxicidade em células epiteliais

		<p>durante 5 dias na linhagem celular Y537S com palbociclibe ou abemaciclibe. Em esferóides de células tumorais Y537S 3D, Clotrimazol ou Fenticonazol foram testadas durante 7 dias e o número de esferóides foi quantificado usando software freeware Image J.</p>	<p>normais. Nos esferóides de células tumorais Y537S 3D, somente Fenticonazol foi efetivo como molécula antitumoral.</p>
Andreidesz et al.	2021	<p>Células MDA-MB-231 e MCF-7 foram tratadas durante 24 h ou 48 h com 1, 2,5, 5 ou 10 μM de Brometo de hexadecil difenilfosfônio (HO-5114), sua viabilidade foi determinada por ensaio de sulforrodamina B (SRB) e o tipo de morte celular determinada por citometria de fluxo. Foi realizado ensaio de formação de colônias com as mesmas linhagens celulares para avaliar a capacidade de proliferação em concentrações de 50, 75, 100 ou 250 nM de HO-5114 por sete dias, e então as colônias foram coradas e contadas.</p>	<p>HO-5114 reduziu a viabilidade em ambas as linhagens celulares de forma dose-dependente e tempo-dependente, sendo que reduziu a viabilidade a menos de 10% na concentração 10 μM. O fármaco reduziu eficazmente a formação de colônias de uma forma dependente da concentração em ambas as linhas celulares, sendo MDA-MB-231 mais sensível. 250 nM HO-5114 erradicou completamente as células MDA-MB-231, enquanto permitiu a sobrevivência de cerca de 10 colônias de células MCF-7.</p>

Markowicz-Piasecka et al.	2021	<p>A captação celular de Ganciclovir (GCV) e seu derivado (composto 1) foi avaliada em células MCF-7 e MDA-MB-231 em uma faixa de concentração de 1–200 μM. Posteriormente, células MCF-7 foram tratadas com metotrexato (MTX) associado aos compostos estudados por 24 h e sua viabilidade foi determinada por ensaio WST-1, além de coradas com iodeto de propídio (PI) e anexina V (AV) para determinar análise da apoptose por citometria de fluxo. Para avaliar a biocompatibilidade dos compostos isolados ou associados ao MTX e seu potencial para uso em humanos, os efeitos sobre os parâmetros básicos de coagulação, a hemólise em eritrócitos e sua viabilidade em células endoteliais (HUVEC) foram analisados por coagulômetro (CoagChrom-3003 Bio-Ksel, Grudziądz, Polônia), suspensão de glóbulos</p>	<p>Ambos as moléculas aumentaram a captação celular de MTX; GCV em 21 vezes e composto 1 em 13 vezes. Nas células MCF-7, MTX combinado a GCV ou ao composto 1 resultou em menor viabilidade celular em comparação com os tratamentos únicos. Nem o GCV, nem o composto 1 afetaram significativamente parâmetros de hemostasia, além de serem pouco citotóxicos para as células HUVEC. Por outro lado, GCV e composto 1 isolados aumentaram a hemólise. Associado a MTX, a GCV não resultou em mudanças significativas na porcentagem de hemólise.</p>
---------------------------	------	---	---

		vermelhos (RBC) e ensaio ensaio WST-1, respectivamente.	
Kim et al.	2021	Células MCF-7 e epiteliais mamárias humanas normais (HMEC) foram tratadas com hexóxido de arsênio (AS6) em concentrações de 0, 0,5, 10, 50, 100 e 200 μ M e foram monitoradas quanto à viabilidade em 24 h e 48 h com o ensaio WST. Além disso, foram realizados ensaios de citotoxicidade, PCR quantitativo, ensaios de quantificação de mRNA e <i>Western blotting</i> .	AS6 é uma potencial molécula antitumoral segura com baixa toxicidade em células normais a determinadas concentrações. Em concentrações entre 0,1 e 1 μ M induziram a parada do ciclo celular e a apoptose em células MCF7, mas não em HMEC.
Dawood et al.	2021	Piridina-3-carbonitrila e seus derivados foram avaliados em células MCF-7 e MDA-MB 231 por meio de ensaios de viabilidade MTT, capacidade vasodilatadora, apoptose, parada do ciclo celular e regulação positiva de caspase-3.	A maioria dos derivados não exerceu atividade citotóxica. Entretanto, os compostos 3d, 3g e 3i exibiram boa atividade citotóxica, especialmente em células MCF-7, sendo o composto 3d o mais efetivo na linhagem MDA-MB 231.
Lebelo et al.	2021	A atividade citotóxica do estradiol sulfamoiado, sulfamato de 2-etil-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (ESE-ona), isolado ou	ESE-ona teve sua atividade citotóxica favorecida pela associação de tiron, DMTU ou trolox e aumentou significativamente a morte

		associado a tiron, DMTU ou trolox foi analisada em células MCF-7 e MDA-MB-231 por 24 h e 48 h por citometria de fluxo, ensaios de potencial de membrana mitocondrial e de atividade antioxidante	celular no tratamento de 48 h em ambas as linhagens celulares.
Chojnacki et al.	2021	N-hidroxipropilTBBi, 2MeTBBi e seus derivados foram administrados de 3,125 a 200 μ M em 24 h, 48 h e 72 h em células MCF-7 e MDA-MB-231. A viabilidade das duas linhagens celulares foi avaliada usando ensaio MTT e a indução de apoptose foi analisada por <i>Western blotting</i> , microscopia de contraste de fase e por citometria de fluxo.	Todos os compostos testados diminuíram significativamente após 24 h a viabilidade das células MCF-7 e MDA-MB-231, exceto os compostos 3d e 6d. Não houve correlação tempo-dependente nos compostos testados, exceto no composto 5. Compostos metilados (4 a 6c) foram mais citotóxicos para ambas as linhagens celulares do que os compostos de 1 a 3c.
Muttiah et al.	2021	Foram realizados ensaios MTT de viabilidade, em células MCF-7 após tratamento com zerumbone nas concentrações de 200, 175, 150, 125, 100, 75, 50 e 25 μ g/ml ou paclitaxel (controle positivo) na faixa de 1 a 8 μ g/ml por 6, 12, 24, 48 e 72 h, além de ensaios de	Zerumbone apresentou um valor de concentração inibitória de 50% (IC_{50}) mais alto em comparação com o paclitaxel, mas sua atividade anticancerígena é paralela ao paclitaxel. Células MCF-7 foram inibidas de forma mais eficaz no tratamento com 48 h. Zerumbone não teve atividade

		apoptose (48 h), ciclo celular, EROs (48h), fragmentação de DNA e citocinas. Também foi testado a citotoxicidade de zerumbone em ensaios de viabilidade em uma linha celular epitelial não tumorigênica (MCF10A).	citotóxica significativa nas células MCF10A.
Tanaka; Tsuneoka	2021	Células MCF-7 e MCF10A foram tratadas com ácido gálico, epigallocatequina galato (EGCG) e propil galato (PG) e realizados ensaios de proliferação, RNA total e PCR quantitativo, <i>immunoblotting</i> , quantificação de EROs e ChIP Assay.	A proliferação de células MCF-7 foi eficazmente reduzida após serem tratadas com ácido gálico, PG ou EGCG a uma concentração de 50 μ M por 48 h, mas células MCF10A não foram afetadas.
Aguilar-Morales et al.	2021	Derivados de 1,5-disubstituted tetrazole-1,2,3-triazole foram obtidas a partir de uma sequência de reações e posteriormente testadas em células MCF-7 e a proliferação celular quantificada por corante de cristal violeta em solução salina tamponada com fosfato.	Os compostos sintetizados, particularmente 13f e 13l, são potenciais compostos anticancerígenos e exibiram um grau moderado de inibição da proliferação celular de células MCF-7.

Mokhtar et al.	2021	Derivados de 4,6,7,8-tetrahydroquinolin-5(1H)-ona (4a-l) foram sintetizados e submetidos ao ensaio de viabilidade celular MTT contra a linhagem celular MCF-7. Os compostos mais eficazes foram avaliados quanto a citotoxicidade em células normais (WI38).	Os compostos 4b, 4j, 4k e 4e apresentaram ação anticancerígena promissora em células MCF-7 e pouca citotoxicidade em células normais (WI38).
Samanta; Sarkar	2021	Foram realizados ensaios de viabilidade, morfologia, apoptose e necrose, extração de RNA e análise de RT-PCR, migração de células, invasão Transwell, detecção de EROs intracelular, <i>Western Blotting</i> e quantificação de citocromo C em células MCF-7 expostas à Quinacrina por 24 h e 48 h.	A viabilidade e a capacidade de migração das células expostas à Quinacrina diminuíram de forma dose-dependente e tempo-dependente, sendo a viabilidade reduzida a 52 % na maior concentração testada (20 μ M) em 48 h.
Misra et al.	2020	Foram sintetizados novos derivados de pirimidina, quinazolina e 1,5-benzoadizepina, os quais foram submetidos a ensaio de parada do ciclo celular em células MCF-7. Além disso, interações ligante-receptor em HER-2 foram analisadas por <i>software</i> de modelagem molecular <i>Autodock</i> 4.2.6.	Todos os compostos de teste inibiram a proliferação de forma eficaz dose-dependente, sendo o 2-(metiltio)-4-fenil-3-(2-fenilquinazolin-4-il)-1H-benzo[b][1,4]diazepina (composto C) com melhor resultado em ação antitumoral.

Jin et al.	2020	Experimentos de cultura de células foram realizados para explorar o efeito de LCL161 combinado com Inibidores de Caspase (CI) na proliferação de células MCF-7 resistentes à cisplatina.	LCL161 combinado com CI promove a apoptose de células de câncer de mama resistentes à cisplatina pela regulação de múltiplas vias.
Bashmail et al.	2020	Análise de viabilidade celular via ensaio sulfarodamina-B e avaliação do efeito de citotoxicidade de timoquinona (TQ) ou associado a paclitaxel (PTX). Análise por citometria de fluxo do ciclo, apoptose e autofagia. Análise da expressão gênica de autofagia. Análise de expressão gênica EMT. Análise de <i>Western Blotting</i> e detecção de sinais de apoptose.	O TQ sozinho mostrou efeitos citotóxicos/antiproliferativos significativamente mais fracos em comparação ao PTX. O TQ combinado com PTX resultou em diminuição da potência de PTX.
Ihraiz et al.	2020	Avaliação do efeito do tratamento combinado de inibidores da bomba de prótons (IBPs) e agentes anticancerígenos em células MCF-7, MDA-MB-231 e T47D.	IBPs inibiram o crescimento de MDA-MB-231, MCF7 e T47D de maneira dependente.
Maqbool et al.	2020	Avaliação dos efeitos moleculares e anti-	A combinação sinérgica de DpC com TAM potencializou a

		proliferativos de tiossemicarbazona (DpC) e TAM e sua combinação em células MDA-MB-453, MDA-MB-231 e MCF-7 por meio de <i>Western blotting</i> , imunofluorescência e ensaios de formação de colônias.	inibição da proliferação celular, podendo ser uma nova estratégia terapêutica promissora para superar a resistência ao TAM.
Li et al.	2020	A medição da viabilidade celular foi realizada pelo ensaio MTT. Citometria de fluxo com coloração PI, coloração DAPI e microscopia eletrônica foram usados para analisar os modos de morte celular. Além disso, <i>Western blotting</i> , transfecção de siRNA, ensaio de ATP e microscopia de fluorescência foram usados para determinar o mecanismo de morte celular MCF-7 induzida por BNHKA.	BNHKA induziu morte celular por apoptose, necroptose e autofagia em células MCF-7, e a microscopia eletrônica confirmou esses resultados.

Duarte et al.	2020	Os efeitos citotóxicos doxorrubicina (DOX) e paclitaxel (PTX) isoladamente e em combinação com vários antimaláricos na linhagem de células tumorais MCF-7 foram avaliados. Diferentes concentrações em uma razão fixa foram adicionadas às células cultivadas e incubadas por 48 h. A viabilidade celular foi avaliada usando ensaios MTT e SRB. O sinergismo foi avaliado pelo método Chou-Talalay.	Mefloquina, artesunato e cloroquina nas concentrações de seus IC ₅₀ demonstram atividade anticancerígena. Em combinação, quase todos os antimaláricos demonstram maior capacidade do que DOX e PTX sozinhos para diminuir a viabilidade celular em concentrações de IC ₅₀ e menores que suas IC ₅₀ . A combinação de cloroquina, artesunato e mefloquina com DOX e PTX foi efetiva. A combinação de DOX e mefloquina após 48 h de incubação demonstrou a maior citotoxicidade contra células MCF-7, e a combinação de DOX e artesunato foi a mais eficiente.
Muler et al.	2020	Avaliação da viabilidade celular em MCF-7 e SKBr3 tratadas com ICI 182.780, G-1 e rapamicina por ensaio MTT. Investigação do fluxo de autofagia e posterior análise via microscopia de fluorescência.	Viabilidade celular em MCF-7, após 48 h, ICI 182.780 e rapamicina levaram à diminuição da proliferação celular enquanto G-1 não alterou a viabilidade. Em contraste, ICI 182.780 e G-1 não diminuíram a viabilidade celular das células SKBr3.
Abdallah et al.	2020	Células MCF-7 foram tratadas com LY294002 (LY) isolado ou associado a TAM e avaliadas quanto à	LY e TAM foram mais eficientes em sinergia do que quando tratados separadamente. O efeito citotóxico sinérgico de

		citotoxicidade por ensaio MTT, análise de apoptose via citometria de fluxo, coloração de imunofluorescência para confirmar a apoptose, PCR quantitativo real, avaliação do ciclo celular e <i>Immunoblotting</i> para identificação da alteração da expressão de proteínas do ciclo celular.	LY e TAM é alcançado pela indução da apoptose e distribuição do ciclo celular, o que pode ajudar na reversão da resistência do MCF-7 células para TAM e diminuir a toxicidade de LY.
Ciaffaglione et al.	2020	Ensaio SRB de citotoxicidade foram realizados em células MCF-7 e MDA-MB-231 tratadas com derivados de imidazol	O análogo mais potente e seletivo (5a) apresentou citotoxicidade moderada contra células de câncer de mama MCF-7 no ensaio SRB ($IC_{50} = 47,36 \pm 6,8 \mu M$).
Badran et al.	2020	Foram realizados ensaios de viabilidade celular por meio do ensaio MTT e por fluorescência (FACS), investigação de apoptose – análise de apoptose por citometria de fluxo, análise apoptótica por detecção de condensação nuclear por microscopia, análise do ciclo celular e PCR quantitativo em tempo real em células MCF-7 tratadas com aripiprazol.	O aripiprazol inibe a proliferação celular na linha MCF-7 de forma dependente da concentração. Houve aumento da condensação nuclear na linha de células MCF-7. A droga inibiu a progressão do ciclo celular, aumentou a expressão de genes pró-apoptóticos, e diminuiu a expressão de genes antiapoptóticos.

Nurhayati et al.	2020	Hesperetina (HST) isolada ou associada a DOX foi avaliada em células MCF-7 quanto à efeitos citotóxicos por ensaio MTT, modulação do ciclo celular e apoptose por citometria de fluxo, efeito da migração por ensaio de cicatrização de feridas por raspagem. <i>Western blotting</i> foi realizado para examinar o nível de expressão de proteínas, HER2 e Rac1.	A combinação de HST e DOX induziu parada do ciclo celular, apoptose, diminuiu a expressão de HER2, Rac1, MMP9 e a migração celular. Com isso, Hst pode ter o potencial de ser desenvolvido como um agente co-quimioterapêutico combinado com DOX para células de câncer de mama com superexpressão de HER2.
Kiyomi et al.	2020	A ação antitumoral de TET e cefarantina (CEP) foram comparadas em sistemas 3D das linhas celulares MDA-MB-231 e MCF-7 positivo para HER-2 a partir da determinação da inibição da viabilidade celular e avaliação da apoptose.	CEP e TET suprimiram a viabilidade celular e induziram apoptose, e as células MDA-MB-231 exibiram maior sensibilidade aos efeitos supressores de TET e CEP. Além disso, o maior período de tratamento pode melhorar a exposição às drogas, uma vez que as drogas requerem mais tempo para penetrar o suficiente nos esferóides.
Bissoli; Muscari	2020	Tratamento com α -Mangostin isolado ou associado à DOX em esferóides de MCF-7, bem como avaliação da viabilidade, morfologia,	5 μ g/ml (12,2 μ M) de α -mangostin por 48 h provocou diminuição de 40% na viabilidade celular. Quando combinado a DOX, na concentração 5 μ g/ml de α -

		ensaio de atividade de RALDH e RT-PCR de isoenzimas ALDH.	Mangostin, o IC ₅₀ da DOX diminuiu seis vezes.
Bellat et al.	2020	Salinomicina (Sal) e dasatinib (Das) foram utilizados de forma combinada em células MDA-MB-468, MDA-MB-231 e MCF-7 e analisadas pela determinação da toxicidade induzida pela combinação de drogas, imagem de fluorescência e citometria de fluxo para estudo da cinética da produção de EROs, uso de técnicas genômicas e proteômicas e <i>Western Blotting</i> para analisar os efeitos sinérgicos da combinação das drogas.	A combinação de drogas mostrou maior potência contra MDA-MB-468, MDA-MB-231 e MCF-7. A combinação de drogas exibiu sinergismo através da supressão horizontal de múltiplas vias, possivelmente através de uma promoção da parada do ciclo celular na fase G1/S.
Marinelli et al.	2020	Células HR + HER2 - MCF-7 foram silenciadas para o gene de Retinoblastoma (Rb) e Ribociclib (Rib) foi administrado em esquema sequencial ou concorrente com a Everolimus (Eve). Posteriormente, foi realizada análise da viabilidade celular via ensaio MTT e análise citofluorimétrica do tratamento com Rib ou Eve	O tratamento sequencial não produziu um aumento significativo da citotoxicidade, comparado ao Rib sozinho. O co-tratamento aumentou a citotoxicidade em comparação com Rib sozinho, além disso, reduziu a porcentagem de células nas fases S e G2/M e induziu apoptose. Rib desencadeou senescência e Eve reverteu completamente esse

		isoladamente ou combinados nas células MCF-7 e em HR - HER2 - BT-549.	efeito em células de tipo selvagem Rb. Rib mostrou efeitos independentes de Rb.
Al Shareef HF	2020	Utilização de células MCF-7 e análise através da síntese de bases de Schiff, avaliação da atividade citotóxica in vitro através do ensaio de SRB e coloração da ligação ao DNA para detecção morfológica de células viáveis, apoptóticas e necróticas.	Dentre os derivados de pirazol, bipyridina, <i>N</i> -amida e bases de Schiff, o composto 7c apresentou melhor atividade do que o próprio fármaco padrão. Enquanto outros compostos, como o composto 3, são equipotentes com o medicamento padrão. Compostos 2, 4, 6, 7a, 7b e 7d mostraram atividades esperadas, mas menores do que a referência.
Mohammadian et al.	2020	Tratamento da linhagem de células MCF-7 com DOX e NVP-AUY922. Analisadas através da investigação do padrão de inibição via ensaio MTT após exposição contínua a NVP-AUY922 e DOX para determinar a dose-resposta.	Efeitos inibitórios dose-dependentes foram apresentados com o aumento das doses de ambas as drogas em tratamentos únicos. A regulação positiva da caspase 3 e a regulação negativa do mRNA do VEGF foram observadas em combinações duplas de NVP-AUY922 e DOX versus tratamentos simples.
Sharaky et al.	2020	Foram utilizadas células MCF7, T47D, MDA-MB e LCC2 e posteriormente analisadas por: síntese e caracterização de KM6,	KM6 é promissor para BC resistentes a ER + e TAM com muitos mecanismos antitumorais e polifarmacológicos potenciais.

		avaliação biológica pelo ensaio de toxicidade. Avaliação da atividade da quinase VEGF. Avaliação do nível de VEGF. Eletroforese em gel de agarose. Análise de <i>Western Blotting</i> e zimografia de gelatina.	
Wińska et al.	2020	Células MDA-MB-231 e MCF-7 foram tratadas com 5-fluorouracil (5-FU) com CX-4945 ou 14B (4,5,6,7-tetrabromo-1-(3-bromopropil)-2-metil-1H-benzimidazol) e analisadas por: ensaio MTT, modelo Chou-Talalay, citometria de fluxo para avaliação do efeito na viabilidade celular das combinações de drogas. Também foi realizada avaliação da ativação de quinases FAK, p38 MAPK e ERK1/2 e a expressão de marcadores pró-apoptóticos em MDA-MB-231 por <i>Western Blotting</i> e observação da rede de actina via microscopia confocal.	Ocorreu efeito sinérgico no MDA-MB-231 após tratamento com ambas as combinações de 5-FU com 14B ou CX-4945, enquanto a combinação de 5-FU e 14B evocou um efeito antagônico em MCF-7.

Uma das dificuldades de se encontrar novos fármacos com potencial de utilização na clínica é a alta toxicidade, tanto em células cancerígenas quanto em células normais. Alguns compostos selecionados foram testados também em células normais e apresentaram baixa

toxicidade, sendo seletivos para células cancerígenas de mama, indicando que é uma molécula segura. Markowicz-Piasecka et al. (2021), mostraram que Ganciclovir (GCV) e seu derivado (*Compound 1*) melhoram a captação de Metotrexato e melhoram seus efeitos apoptóticos em células cancerígenas de mama, mas não afetaram significativamente a viabilidade de células endoteliais (HUVEC) nas concentrações de 1-200 μM , e não afetaram fatores de coagulação. No entanto, ambos os compostos induziram a hemólise em alta concentração (100 μM), sendo o derivado mais agressivo. Em associação de Metotrexato, o efeito hemolítico do derivado foi atenuado, e do Ganciclovir não foi significativo, sendo a combinação de Metotrexato e Ganciclovir segura (MARKOWICZ-PIASECKA et al., 2021).

Com relação ao hexóxido de arsênio (AS6), Kim et al. (2021) demonstraram que em células MCF-7 AS6 regulou positivamente vias apoptóticas e negativamente o ciclo celular e mediadores de reparo do DNA até 1 μM . Por outro lado, em células epiteliais normais de mama (HMEC) suprimiu genes envolvidos na apoptose e ativou genes envolvidos na progressão do ciclo celular e do reparo do DNA. No ensaio WST, o tratamento por 72 h com 1 μM de AS6 aumentou a viabilidade em HMEC para 278%, enquanto reduziu a viabilidade em MCF-7 para 27%, o que demonstra a seletividade da molécula para as células cancerígenas nessa concentração (KIM et al., 2021).

Barathan et al. (2021), avaliaram zerumbone (nas concentrações de 200, 175, 150, 125, 100, 75, 50 e 25 $\mu\text{g/ml}$) comparativamente ao paclitaxel como controle positivo (nas concentrações de 1 a 8 $\mu\text{g/ml}$) por 6, 12, 24, 48 e 72 h em células MCF-7 e células normais de mama MCF10A (Figura 2). Zerumbone diminuiu a viabilidade das células MCF-7 de forma dose-dependente, inibindo 20% das células em sua concentração mais baixa (25 $\mu\text{g/ml}$) e quase 50% na concentração mais elevada (200 $\mu\text{g/ml}$) após 72 h de tratamento. Zerumbone não obteve efeito citotóxico significativo em células MCF10A, o que reforça suas propriedades seletivas para células cancerígenas e sua potencial segurança (MUTTIAH, 2021).

Outro estudo também analisou células MCF-7 e células normais MCF10A, mas com o tratamento de ácido gálico, epigallocatequina galato (EGCG) e propil galato (PG). As células MCF-7 e MCF10A foram tratadas por 48 h com ácido gálico, PG ou EGCG a uma concentração de 50 μM , e analisadas por ensaio de proliferação celular direta CyQUANT. EGCG foi a molécula mais efetiva para a inibição da proliferação de células MCF-7, seguida do ácido gálico e PG, respectivamente. Nenhuma das moléculas afetou significativamente as células MCF10A, evidenciando sua segurança (TANAKA; TSUNEOKA, 2021).

Um dos desafios da quimioterapia para câncer de mama é a resistência a fármacos atualmente disponíveis na clínica. O tamoxifeno (TAM) é um fármaco amplamente utilizado na clínica há mais de 40 anos, que reduz significativamente a mortalidade de pacientes acometidos pelo câncer de mama. Infelizmente, a resistência ao medicamento é uma das barreiras ao tratamento efetivo, sendo que 30% dos pacientes têm recorrência local ou metástase à distância, mesmo tendo um benefício terapêutico inicial (WANG et al., 2021). Algumas moléculas selecionadas foram estudadas sinergicamente ao TAM para vencer sua resistência. No estudo de Maqbool et al., existe uma resistência ao tamoxifeno no câncer de mama ER- positivo, e a combinação sinérgica de DpC com tamoxifeno foi altamente efetiva, potencializando a inibição da proliferação celular e se mostrando uma estratégia terapêutica promissora. Ademais, Wang et al. (2021) testou tetandrina como uma estratégia para vencer a resistência à TAM, e mostrou resultados importantes ao inibir o crescimento celular de células MCF-7 TAM resistentes de forma mais eficaz que TAM isolado. Da mesma forma, no estudo de Abdallah et al (2020), LY294002 em sinergia com TAM se mostrou mais eficiente, revertendo a resistência de MCF-7 para TAM e diminuindo a toxicidade de LY294002 para células não cancerígenas. Além disso, Wang et al. (2021) trataram células de câncer de mama resistentes a 4-hidroxitamoxifeno (4-OHT), MCF-7/4-OHT e T47D/4-OHT, com 100 µg/mL de paeoniflorina e 4 µM e 8 µM de 4-OHT, e superaram a resistência à 4-OHT, além de terem demonstrado que a paeoniflorina não afeta células normais MCF10A, sendo uma estratégia terapêutica promissora.

De forma semelhante, Steifensand et al. (2021) mostrou que o tratamento combinado de 4-OHT, inibidor de glutaminase CB-839 e 2-Desoxi-D-glicose (2-DG) diminui de forma eficaz a viabilidade de células MCF-7 resistentes a TAM e células T47D resistentes à TAM, em comparação ao tratamento isolado dessas três moléculas ou à associação dupla. Além disso, nas linhagens não-resistentes de MCF-7 e T47D, as combinações CB-839 e 2-DG ou a associação dos 3 compostos obteve melhor resultado na diminuição da viabilidade que as substâncias isoladas e as associações 4-OHT/CB-839 ou 4-OHT/2-DG.

O paclitaxel (PTX) é um fármaco utilizado na clínica como monoterapia ou combinado a outros medicamentos anticancerígenos, e tem alta eficácia no tratamento do câncer de mama inicial e no câncer de mama metastático. Entretanto, o insucesso de tratamentos com PTX está relacionado à resistência, que pode ser causada pela remoção ativa da droga da célula pelo aumento da atividade de transportadores de membrana da família ABC (SAMAAN et al., 2019). Zadjel et al. (2021) demonstraram que lapatinib tem a capacidade de reduzir a atividade destes transportadores e, por isso, apesar de ineficiente de

forma isolada, pode reverter a resistência ao PTX e aumentar sua eficiência, reduzindo a viabilidade de células MCF-7, T47D e MDA-MB-231 se comparado a PTX sozinho. Em contrapartida, Bashmail et al (2020), testaram a timoquinona como estratégia para vencer a resistência à PTX, e demonstraram que a timoquinona isolada apresenta efeitos antiproliferativos mais fracos quando comparado ao PTX, e quando combinados há diminuição da ação antitumoral de paclitaxel.

Lapatinib também foi estudado por Collins et al. (2020), mas nesta ocasião, como estratégia para reverter a resistência ao pertuzumab e ao trastuzumab. Neste estudo, lapatinib aumentou significativamente o número de células que se ligaram ao pertuzumab e aumentou a sensibilidade ao trastuzumab em células MCF-7 e T47D. Esses dados mostram que lapatinib é uma molécula promissora no tratamento conjunto à fármacos já utilizados na clínica em células tumorais resistentes.

5 CONCLUSÃO

O presente trabalho mostrou que existem diversos estudos sobre a atividade antitumoral *in vitro* de substâncias sintéticas e naturais em linhagens de células tumorais da mama. Várias dessas substâncias apresentam potencial aplicação na quimioterapia do câncer de mama, pois além de possuírem atividade antitumoral *in vitro*, muitas também apresentaram boa seletividade para células cancerígenas de mama, indicando que podem ser seguras. No entanto, novos estudos, como o *in vivo*, ainda são necessários para comprovar a eficácia e a segurança dessas substâncias. Além disso, muitas substâncias avaliadas têm potencial sinérgico com fármacos já utilizados na clínica, mas que têm demonstrado resistência, sendo uma estratégia interessante para o tratamento do câncer de mama resistente. Portanto, a pesquisa de novos fármacos é uma ferramenta importante para o desenvolvimento de tratamentos efetivos e mais seguros para os pacientes com câncer de mama.

REFERÊNCIAS

ABDALLAH, Mohamed; EL-READI, Mahmoud; ALTHUBITI, Mohammad; ALMAIMANI, Riyad; ISMAIL, Amar; IDRIS, Shakir; REFAAT, Bassem; ALMALKI, Waleed; BABAKR, Abdullatif; MUKHTAR, Mohammed. Tamoxifen and the PI3K Inhibitor: ly294002

synergistically induce apoptosis and cell cycle arrest in breast cancer mcf-7 cells. **Molecules**, v. 25, n. 15, p. 3355, 24 jul. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25153355>.

AGUILAR-MORALES, Cesia; ARAUJO-HUITRADO, Jorge; LÓPEZ-HERNÁNDEZ, Yamilé; CONTRERAS-CELEDÓN, Claudia; ISLAS-JÁCOME, Alejandro; GRANADOS-LÓPEZ, Angelica; SOLORIO-ALVARADO, Cesar; LÓPEZ, Jesús; CHACÓN-GARCÍA, Luis; CORTÉS-GARCÍA, Carlos. A One-Pot Six-Component Reaction for the Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazol-1,2,3-Triazole Hybrids and Their Cytotoxic Activity against the MCF-7 Cell Line. **Molecules**, v. 26, n. 20, p. 6104, 10 out. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26206104>.

AKINYELE, Oluwaseun; WALLACE, Heather. Characterising the Response of Human Breast Cancer Cells to Polyamine Modulation. **Biomolecules**, v. 11, n. 5, p. 743, 17 maio 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/biom11050743>.

ANDREIDESZ, Kitti; SZABO, Aliz; KOVACS, Dominika; KOSZEGI, Balazs; VANTUS, Viola; VAMOS, Eszter; ISBERA, Mostafa; KALAI, Tamas; BOGNAR, Zita; KOVACS, Krisztina. Cytostatic Effect of a Novel Mitochondria-Targeted Pyrroline Nitroxide in Human Breast Cancer Lines. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 9016, 20 ago. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22169016>.

AZEVEDO, Amanda; RAMOS, Amanda; GONÇALVES, Ana; SOUZA, Camila; BATISTA, Gabriela; SILVA, Roberta; LOYOLA, Edilaine. O conhecimento de mulheres acerca do rastreamento do câncer de mama e suas implicações. **Revista de Medicina**, 98, n. 3, p. 187-193, 22 jul. 2019. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i3p187-193>.

BADRAN, Adnan; TUL-WAHAB, Atia; ZAFAR, Humaira; MOHAMMAD, Nayab; IMAD, Rehan; KHAN, Mariam; BAYDOUN, Elias; CHOUDHARY, Iqbal. Antipsychotics drug aripiprazole as a lead against breast cancer cell line (MCF-7) in vitro. **Plos One**, v. 15, n. 8, 3 ago. 2020. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0235676>.

BASHMAIL, Hanan; ALAMOUDI, Aliaa; NOORWALI, Abdulwahab; HEGAZY, Gehan; AJABNOOR, Ghada; AL-ABD, Ahmed. Thymoquinone Enhances Paclitaxel Anti-Breast Cancer Activity via Inhibiting Tumor-Associated Stem Cells Despite Apparent Mathematical Antagonism. **Molecules**, v. 25, n. 2, p. 426, 20 jan. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25020426>.

BELLAT, Vanessa; VERCHÈRE, Alice; ASHE, Sally; LAW, Benedict. Transcriptomic insight into salinomycin mechanisms in breast cancer cell lines: synergistic effects with dasatinib and induction of estrogen receptor β . **Bmc Cancer**, v. 20, n. 1, 16 jul. 2020. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07134-3>.

BISSOLI, Irene; MUSCARI, Claudio. Doxorubicin and α -Mangostin oppositely affect luminal breast cancer cell stemness evaluated by a new retinaldehyde-dependent ALDH assay in MCF-7 tumor spheroids. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 124, p. 109927, abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109927>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em:

<https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf>. Acesso em: 1 maio. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Boletim Epidemiológico. Mortalidade por câncer de mama no Brasil: 2010-2018**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/novembro/20/boletim_epidemiologico_svs_45.pdf>. Acesso em: 1 maio. 2021.

CAIN, Henry; MACPHERSON, Iain; BERESFORD, Mark; PINDER, S.E.; PONG, J.; DIXON, John. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: treatment considerations and common debates in practice. **Clinical Oncology**, v. 29, n. 10, p. 642-652, out. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.06.003>.

CHOJNACKI, Konrad; WIŃSKA, Patrycja; KARATSAI, Olena; KORONKIEWICZ, Mirosława; MILNER-KRAWCZYK, Małgorzata; WIELECHOWSKA, Monika; RĘDOWICZ, Maria; BRETNER, Maria; BOROWIECKI, Paweł. Synthesis of Novel Acyl Derivatives of 3-(4,5,6,7-Tetrabromo-1H-benzimidazol-1-yl)propan-1-ols—Intracellular TBBi-Based CK2 Inhibitors with Proapoptotic Properties. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6261, 10 jun. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126261>.

CIAFFAGLIONE, Valeria; INTAGLIATA, Sebastiano; PITTALÀ, Valeria; MARRAZZO, Agostino; SORRENTI, Valeria; VANELLA, Luca; RESCIFINA, Antonio; FLORESTA, Giuseppe; SULTAN, Ameera; GREISH, Khaled. New Arylethanolimidazole Derivatives as HO-1 Inhibitors with Cytotoxicity against MCF-7 Breast Cancer Cells. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, p. 1923, 11 mar. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21061923>.

CIPOLLETTI, Manuela; BARTOLONI, Stefania; BUSONERO, Claudia; PARENTE, Martina; LEONE, Stefano; ACCONCIA, Filippo. A New Anti-Estrogen Discovery Platform Identifies FDA-Approved Imidazole Anti-Fungal Drugs as Bioactive Compounds against ER α Expressing Breast Cancer Cells. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 2915, 13 mar. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22062915>.

COLLINS, Denis; MADDEN, Stephen; GAYNOR, Nicola; ALSULTAN, Dalal; GAL, Marion; EUSTACE, Alex; GATELY, Kathy; HUGHES, Clare; DAVIES, Anthony; MAHGOUB, Thamir. Effects of HER Family-targeting Tyrosine Kinase Inhibitors on Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity in HER2-expressing Breast Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 27, n. 3, p. 807-818, 1 fev. 2021. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2007>.

DAWOOD, Dina; SROUR, Aladdin; SALEH, Dalia; HUFF, Kelley; GRECO, Francesca; OSBORN, Helen. New pyridine and chromene scaffolds as potent vasorelaxant and anticancer agents. **Rsc Advances**, v. 11, n. 47, p. 29441-29452, 2021. <http://dx.doi.org/10.1039/d1ra04758b>.

DUARTE, Diana; VALE, Nuno. New Trends for Antimalarial Drugs: synergism between antineoplastics and antimalarials on breast cancer cells. **Biomolecules**, v. 10, n. 12, p. 1623, 1 dez. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/biom10121623>.

FERREIRA, Rebeca. FRANCO, Laura. EFEITOS COLATERAIS DECORRENTES DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NO CÂNCER DE MAMA: revisão bibliográfica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v.15, n.2, 2017. <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v15i2.3759>.

IHRAIZ, Worood; AHRAM, Mamoun; BARDAWEEL, Sanaa. Proton pump inhibitors enhance chemosensitivity, promote apoptosis, and suppress migration of breast cancer cells. **Acta Pharmaceutica**, v. 70, n. 2, p. 179-190, 16 jan. 2020. <http://dx.doi.org/10.2478/acph-2020-0020>.

JIN, Gongshen; WANG, Kangwei; LIU, Yonghong; LIU, Xianhu; ZHANG, Xiaojing; ZHANG, Hao. Proteomic Level Changes on Treatment in MCF-7/DDP Breast Cancer Drug-Resistant Cells. **Anti-Cancer Agents In Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 6, p. 687-699, abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.2174/1871520620666200213102849>.

KIM, Donguk; PARK, Na Yeon; KANG, Keunsoo; CALDERWOOD, Stuart; CHO, Dong-Hyung; BAE, Ill Ju; BUNCH, Heeyoun. Arsenic hexoxide has differential effects on cell proliferation and genome-wide gene expression in human primary mammary epithelial and MCF7 cells. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 12 fev. 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-82551-3>.

KING, Tari; MORROW, Monica. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 12, n. 6, p. 335-343, 7 abr. 2015. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.63>.

KIYOMI, Anna; MIYAKAWA, Risako; MATSUMOTO, Juri; YAMAZAKI, Kyouusuke; IMAI, Shinobu; YUAN, Bo; HIRANO, Toshihiko; SUGIURA, Munetoshi. Potent antitumor activity of cepharanthine against triple-negative breast cancer spheroids compared with tetrandrine. **Oncology Letters**, v. 20, n. 6, 6 out. 2020. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2020.12191>.

LEBELO, Maphuti; JOUBERT, Anna; VISAGIE, Michelle. Dysregulation of Catalase by a Sulphamoylated Estradiol Analogue Culminates in Antimitotic Activity and Cell Death Induction in Breast Cancer Cell Lines. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 622, 25 jan. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26030622>.

LI, Hong-Mei; LI, Bohan; MA, Hui; SUN, Xiaolong; ZHU, Meilin; DAI, Yiqun; MA, Tao; HUO, Qiang; WU, Cheng-Zhu. Bishonokiol A Induces Multiple Cell Death in Human Breast Cancer MCF-7 Cells. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, v. 21, n. 4, p. 1073-1080, 1 abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2020.21.4.1073>.

LUPARELLO, Claudio; CRUCIATA, Ilenia; JOERGER, Andreas; OCASIO, Cory; JONES, Rhiannon; TAREQUE, Raysa; BAGLEY, Mark; SPENCER, John; WALKER, Martin; AUSTIN, Carol. Genotoxicity and Epigenotoxicity of Carbazole-Derived Molecules on MCF-7 Breast Cancer Cells. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3410, 26 mar. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22073410>.

MALKA, Matthews; EBERLE, Julia; NIEDERMAYER, Kathrin; ZLOTOS, Darius; WIESMÜLLER, Lisa. Dual PARP and RAD51 Inhibitory Drug Conjugates Show Synergistic and Selective Effects on Breast Cancer Cells. **Biomolecules**, v. 11, n. 7, p. 981, 3 jul. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/biom11070981>.

MAQBOOL, Sundus; LIM, Syer; PARK, Kyung; HANIF, Rumeza; RICHARDSON, Des; JANSSON, Patric; KOVACEVIC, Zaklina. Overcoming tamoxifen resistance in oestrogen receptor-positive breast cancer using the novel thiosemicarbazone anti-cancer agent, DpC. **British Journal Of Pharmacology**, v. 177, n. 10, p. 2365-2380, 12 fev. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.14985>.

MARINELLI, Oliviero; ROMAGNOLI, Emanuela; MAGGI, Federica; NABISSI, Massimo; AMANTINI, Consuelo; MORELLI, Maria Beatrice; SANTONI, Matteo; BATTELLI, Nicola; SANTONI, Giorgio. Exploring treatment with Ribociclib alone or in sequence/combination with Everolimus in ER+HER2-Rb wild-type and knock-down in breast cancer cell lines. **Bmc Cancer**, v. 20, n. 1, 19 nov. 2020. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07619-1>.

MARKOWICZ-PIASECKA, Magdalena; HUTTUNEN, Johanna; MONTASER, Ahmed; ADLA, Santosh; AURIOLA, Seppo; LEHTONEN, Marko; HUTTUNEN, Kristiina. Ganciclovir and Its Hemocompatible More Lipophilic Derivative Can Enhance the Apoptotic Effects of Methotrexate by Inhibiting Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 14, p. 7727, 20 jul. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22147727>.

MARKOWICZ-PIASECKA, Magdalena; SADOWSKI, Karol; HUTTUNEN, Johanna; SIKORA, Joanna; HUTTUNEN, Kristiina. Incorporation of Sulfonamide Moiety into Biguanide Scaffold Results in Apoptosis Induction and Cell Cycle Arrest in MCF-7 Breast Cancer Cells. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 5642, 26 maio 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22115642>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. 2020. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil**. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 4 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. 2020. **Câncer de mama – Versão para Profissionais da Saúde**. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude>>. Acesso em: 4 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. 2021. **Deteção precoce**. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/acoes-de-controle/deteccao-precoce>>. Acesso em: 3 maio. 2021.

MISRA, Apoorva; KISHORE, Dharma; VERMA, Ved; DUBEY, Sunil; CHANDER, Subhash; GUPTA, Neha; BHAGYAWANT, Sameer; DWIVEDI, Jaya; ALOTHMAN, Zeid; WABAIDUR, Saikh Mohammad. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of pyrimidine and quinazoline derivatives of 1,5-benzodiazepine as potential anticancer

agents. **Journal of King Saud University - Science**, v. 32, n. 2, p. 1486-1495, mar. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jksus.2019.12.002>.

MOHAMMADIAN, Mahshid; FEIZOLLAHZADEH, Sadegh; MAHMOUDI, Reza; MILANI, Attabak Toofani; REZAPOUR-FIROUZI, Soheila; DOUNA, Bahareh. Hsp90 Inhibitor; NVP-AUY922 in Combination with Doxorubicin Induces Apoptosis and Downregulates VEGF in MCF-7 Breast Cancer Cell Line. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 21, n. 6, p. 1773-1778, 1 jun. 2020. <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2020.21.6.1773>.

MOKHTAR, Mohamed; ALGHAMDI, Khadijah; AHMED, Nesreen; BAKHOTMAH, Dina; SALEH, Tamer. Design and green synthesis of novel quinolinone derivatives of potential anti-breast cancer activity against MCF-7 cell line targeting multi-receptor tyrosine kinases. **Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 1, p. 1453-1470, 1 jan. 2021. <http://dx.doi.org/10.1080/14756366.2021.1944126>.

MULER, Mari; ANTUNES, Fernanda; GUARACHE, Gabriel; OLIVEIRA, Rafaela; URESHINO, Rodrigo; BINCOLETTTO, Claudia; PEREIRA, Gustavo; SMAILI, Soraya. Effects of ICI 182,780, an ER α and ER β antagonist, and G-1, a GPER agonist, on autophagy in breast cancer cells. **Einstein, São Paulo**, v. 18, 2020. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020ao4560.

MUTTIAH, Barathan; VELLASAMY, Kumutha Malar; IBRAHIM, Zaridatul; MARIAPPAN, Vanitha; HOONG, See; VADIEVLU, Jamuna. Zerumbone mediates apoptosis and induces secretion of proinflammatory cytokines in breast carcinoma cell culture. **Iranian Journal Of Basic Medical Sciences**, v. 24, n. 11, nov. 2021. <http://dx.doi.org/10.22038/ijbms.2021.58573.13012>.

NURHAYATI, Ika; KHUMAIRA, Annisa; ILMAWATI, Gagah; MEIYANTO, Edy; HERMAWAN, Adam. Cytotoxic and Antimetastatic Activity of Hesperetin and Doxorubicin Combination Toward Her2 Expressing Breast Cancer Cells. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, v. 21, n. 5, p. 1259-1267, 1 maio 2020. <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2020.21.5.1259>.

REZANO, Andri; RIDHAYANTI, Firda; RANGKUTI, Athaya; GUNAWAN, Taufik; A WINARNO, Gatot Nyarumenteng; WIJAYA, Indra. Cytotoxicity of Simvastatin in Human Breast Cancer MCF-7 and MDA-MB-231 Cell Lines. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, v. 22, n. 1, p. 33-42, 1 fev. 2021. <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2021.22.s1.33>.

SAMANTA, Angela; SARKAR, Angshuman. Altered expression of ERK, Cytochrome-c, and HSP70 triggers apoptosis in Quinacrine-exposed human invasive ductal carcinoma cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 139, p. 111707, jul. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111707>.

SHARAKY, Marwa; KAMEL, Marwa; AZIZ, Marwa; OMRAN, Mervat; RAGEH, Monira; ABOUZID, Khaled; SHOUMAN, Samia. Design, synthesis and biological evaluation of a new thieno[2,3-d]pyrimidine-based urea derivative with potential antitumor activity against tamoxifen sensitive and resistant breast cancer cell lines. **Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 1, p. 1641-1656, 1 jan. 2020. <http://dx.doi.org/10.1080/14756366.2020.1804383>.

SHAREEF, Hossa. Synthesis of some novel 2-(3-cyano -6-(thiophen- 2-yl)-4,4'- bipyrindin-2-yloxy)acetohydrazide derivatives: assessment of their cytotoxic activity. **Bmc Chemistry**, v. 14, n. 1, 2 jun. 2020. <http://dx.doi.org/10.1186/s13065-020-00692-4>.

SILVA, Pamella.; RIUL, Sueli. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 64, n. 6, p. 1016-1021, dez. 2011. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672011000600005>.

SILVA, Pamina; CRUZ, Lóris; NASCIMENTO, Talita; GOZZO, Thais. Qualidade do sono e fadiga em mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 9, 2019. <http://dx.doi.org/10.5902/2179769232732>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. **Câncer de mama se tornou a forma mais comum da doença no mundo, alerta OMS**. 2021. Disponível em: <<https://www.sbmastologia.com.br/noticias/oms-cancer-de-mama-supera-o-de-pulmao-e-se-torna-o-mais-comum/>>. Acesso em: 10 fev. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Nota Oficial - **Informações distorcidas da mamografia nas redes sociais**. 2019. Disponível em: <<https://www.sbmastologia.com.br/noticias/nota-oficial-informacoes-distorcidas-da-mamografia-nas-redes-sociais/>>. Acesso em: 3 maio. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. **Sociedades brasileiras recomendam mamografia a partir dos 40 anos**. 2017. Disponível em: <<https://www.sbmastologia.com.br/noticias/sociedades-medicais-brasileiras-recomendam-mamografia-anual-a-partir-dos-40-anos/>>. Acesso em: 3 maio. 2021.

STEIFENSAND, Friederike; GALLWAS, Julia; BAUERSCHMITZ, Gerd; GRÜNDKER, Carsten. Inhibition of Metabolism as a Therapeutic Option for Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Cells. **Cells**, v. 10, n. 9, p. 2398, 12 set. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/cells10092398>.

TANAKA, Yuji; TSUNEOKA, Makoto. Gallic Acid Derivatives Propyl Gallate and Epigallocatechin Gallate Reduce rRNA Transcription via Induction of KDM2A Activation. **Biomolecules**, v. 12, n. 1, p. 30, 25 dez. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/biom12010030>.

WANG, Yanhong; WANG, Qian; LI, Xibei; LUO, Gongwen; SHEN, Mou; SHI, Jia; WANG, Xueliang; TANG, Lu. Paeoniflorin Sensitizes Breast Cancer Cells to Tamoxifen by Downregulating microRNA-15b via the FOXO1/CCND1/ β -Catenin Axis. **Drug Design, Development And Therapy**, v. 15, p. 245-257, jan. 2021. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s278002>.

WANG, Yuntao; YUE, Wei; LANG, Haiyan; DING, Xiaoqing; CHEN, Xinyi; CHEN, Haiyan. Resuming Sensitivity of Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Cells to Tamoxifen by Tetrandrine. **Integrative Cancer Therapies**, v. 20, p. 153473542199682, jan. 2021. <http://dx.doi.org/10.1177/1534735421996822>.

WIŃSKA, Patrycja; KARATSAI, Olena; STANISZEWSKA, Monika; KORONKIEWICZ, Mirosława; CHOJNACKI, Konrad; RĘDOWICZ, Maria. Synergistic Interactions of 5-Fluorouracil with Inhibitors of Protein Kinase CK2 Correlate with p38 MAPK Activation and FAK Inhibition in the Triple-Negative Breast Cancer Cell Line. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6234, 28 ago. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21176234>.

XING, Zeyu; WANG, Xin; LIU, Jiaqi; LIU, Gang; ZHANG, Menglu; FENG, Kexin; WANG, Xiang. Effects of Ulinastatin on Proliferation and Apoptosis of Breast Cancer Cells by Inhibiting the ERK Signaling Pathway. **Biomed Research International**, v. 2021, p. 1-6, 30 jul. 2021. <http://dx.doi.org/10.1155/2021/9999268>.

ZAJDEL, Alicja; NYCZ, Joanna; WILCZOK, Adam. Lapatinib enhances paclitaxel toxicity in MCF-7, T47D, and MDA-MB-321 breast cancer cells. **Toxicology In Vitro**, v. 75, p. 105200, set. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105200>.