



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**TALIA RABELO OLIVEIRA**

***M<sub>0</sub>*-CBP<sub>3</sub>-PepIII ALTERA O PERFIL PROTEÔMICO DE CÉLULAS DE  
CÂNCER GÁSTRICO, INDUZ A FORMAÇÃO DE POROS NA MEMBRANA E O  
ACÚMULO EXCESSIVO DE ROS**

**FORTALEZA**

**2026**

TALIA RABELO OLIVEIRA

*M*<sub>0</sub>-CBP<sub>3</sub>-PepIII ALTERA O PERFIL PROTEÔMICO DE CÉLULAS DE  
CÂNCER GÁSTRICO, INDUZ A FORMAÇÃO DE POROS NA MEMBRANA E O  
ACÚMULO EXCESSIVO DE ROS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia oncológica. Orientador: Prof. Dr. Pedro Filho Noronha De Souza.

FORTALEZA

2026

TALIA RABELO OLIVEIRA

*M*<sub>0</sub>-CBP<sub>3</sub>-PepIII ALTERA O PERFIL PROTEÔMICO DE CÉLULAS DE  
CÂNCER GÁSTRICO, INDUZ A FORMAÇÃO DE POROS NA MEMBRANA E O  
ACÚMULO EXCESSIVO DE ROS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia oncológica. Orientador: Prof. Dr. Pedro Filho Noronha de Souza.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Pedro Filho Noronha da Silva (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Roberto Cesar Pereira de Lima Junior  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Morgana Maria de Oliveira Barboza  
Universidade Christus (UNICHRISTUS)

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço, inicialmente, a Deus, por toda a força, amparo e auxílio concedidos em todos os momentos dessa caminhada. Sem Ele nada disso teria se concretizado, pois, diversas vezes pensei em desistir quando o cansaço bateu a porta.

Agradeço à minha família, que esteve ao meu lado me apoiando, incentivando e sustentando emocionalmente nos momentos mais difíceis. Em especial, agradeço à minha mãe, Maria Liduína, ao meu pai, Luiz Eduardo, e aos meus irmãos, Junior, Ana Herica e Eduarda, pelo amor, compreensão e apoio constantes.

Aos meus sobrinhos, Luiz Nathan e Ana Regina, deixo meu agradecimento especial pelas alegrias, risadas e momentos de leveza proporcionados entre as pausas da escrita e das análises de dados, tornando essa jornada mais humana e acolhedora.

Agradeço ao meu orientador, Pedro Filho, pela orientação dedicada, pela escuta atenta e pelo apoio em todos os momentos, sempre disposto a ajudar na resolução dos desafios que surgiram ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço à minha amiga Catarine e Isadora pelo apoio incondicional durante toda essa jornada. Sua presença, incentivo e bom humor foram fundamentais para que eu não desanimasse, ajudando-me sempre a enxergar o lado positivo das situações.

Aos meus colegas de laboratório, agradeço por todo o suporte, ensinamentos e colaboração ao longo do meu processo de aprendizado, especialmente a Daiane Maria e Emerson Lucena, que contribuíram significativamente para a construção do conhecimento adquirido nesses anos.

Por fim, agradeço aos órgãos de fomento, à CAPES, ao laboratório Farmagen e à professora Raquel, pela receptividade, apoio institucional e pelas oportunidades concedidas, que foram essenciais para a realização deste trabalho.

*“Fazei tudo por Amor. Assim não há coisas pequenas: tudo é grande. A perseverança nas pequenas coisas, por Amor, é heroísmo.”*

*— São Josemaria Escrivá, Caminho, n. 813.*

## RESUMO

Os peptídeos derivados de plantas têm se destacado devido à possibilidade de modificações estruturais e toxicidade seletiva. A *Moringa oleifera* deu origem ao peptídeo *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII, que foi sintetizado para uma maior seletividade. Inicialmente, foi investigada com função antimicrobiana e antifúngica, portanto, os resultados promissores levaram a análises acerca de seu potencial antitumoral. Neste estudo, avaliou-se a atividade contra células de adenocarcinoma gástrico (AGS) de câncer gástrico, demonstrando baixa toxicidade em células normais de mucosa gástrica (MNP-01). Buscou-se compreender o mecanismo de ação do peptídeo sintético. Inicialmente, realizou-se a análise de citotoxicidade para determinação do valor de IC<sub>50</sub>, logo em seguida, analisou-se a integridade de membrana, acúmulo de espécies reativas de oxigênio, alterações morfológicas por microscopia eletrônica de varredura e análise proteômica. A análise proteômica revelou que o peptídeo modulou proteínas envolvidas na proliferação, metabolismo, organização do citoesqueleto, resposta ao estresse, reparo celular e resistência a fármacos. Observou-se redução na expressão de proteínas pró-tumorais, importantes para o desenvolvimento e sobrevivência do câncer, enquanto algumas proteínas supressoras apresentaram aumento na abundância. O peptídeo promoveu maior vulnerabilidade das células ao estresse oxidativo, um mecanismo importante na lise da célula tumoral. Na proteômica, destacou-se a redução de proteínas altamente associadas com resistência a diversas terapias, como CLIC1 e HNRNPC, que a diminuição está relacionada com a perda de resistência à cisplatina, oxaliplatina e vincristina. Por outro lado, proteínas foram aumentadas em sua abundância, como a TXNL1 que contribuiu para a redução de resistência à cisplatina. Os resultados apontam para um efeito antitumoral gástrico, com um mecanismo de ação múltiplo, envolvendo aumento da permeabilidade da membrana, formação de poros e desequilíbrio em diversas vias intracelulares, sugerindo ser um potencial candidato terapêutico, isoladamente ou em combinação com fármacos convencionais. Portanto, estudos futuros deverão esclarecer detalhadamente seus efeitos sobre apoptose, migração, invasão tumoral, vias de sinalização celular envolvidas, aprofundar nas proteínas encontradas neste estudo, para compreender suas funções na biologia tumoral e a possível da interação do *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII com fármacos convencionais.

**Palavras-chave:** Peptídeo. Câncer gástrico. Proteômica. Estresse oxidativo  
Permeabilidade de membrana.

# **MO-CBP3-PepIII ALTERS THE PROTEOMIC PROFILE OF GASTRIC CANCER CELLS, INCUCES MEMBRANE PORE FORMATION, AND EXCESSIVE ROS ACCUMULATION.**

## **ABSTRACT**

Plant-derived peptides have gained prominence due to the possibility of structural modifications and selective toxicity. *Moringa oleifera* gave rise to the peptide Mo-CBP3-PepIII, which was synthesized to achieve greater selectivity. Initially, it was investigated for its antimicrobial and antifungal activities; therefore, the promising results led to further analyses regarding its antitumor potential. In this study, its activity against gastric adenocarcinoma cells (AGS) was evaluated, demonstrating low toxicity toward normal gastric mucosal cells (MNP-01). The mechanism of action of the synthetic peptide was investigated. First, cytotoxicity analysis was performed to determine the IC<sub>50</sub> value, followed by the evaluation of membrane integrity, accumulation of reactive oxygen species, morphological alterations by scanning electron microscopy, and proteomic analysis. Proteomic profiling revealed that the peptide modulated proteins involved in proliferation, metabolism, cytoskeletal organization, stress response, cellular repair, and drug resistance. A reduction in the expression of pro-tumoral proteins essential for cancer development and survival was observed, while an increase in the abundance of some tumor suppressor proteins was detected. The peptide promoted increased cellular vulnerability to oxidative stress, an important mechanism in tumor cell lysis. Proteomic analysis highlighted a reduction in proteins highly associated with resistance to several therapies, such as CLIC1 and HNRNPC, whose downregulation is related to decreased resistance to cisplatin, oxaliplatin, and vincristine. Conversely, some proteins showed increased abundance, including TXNL1, which contributed to reduced resistance to cisplatin. These findings indicate a gastric antitumor effect with a multifaceted mechanism of action, involving increased membrane permeability, pore formation, and dysregulation of multiple intracellular pathways, suggesting that Mo-CBP3-PepIII is a promising therapeutic candidate, either alone or in combination with conventional drugs. Therefore, future studies should further elucidate its effects on apoptosis, migration, tumor invasion, and associated signaling pathways, as well as deepen the investigation of the proteins identified in this study to better

understand their roles in tumor biology and the potential interaction of Mo-CBP3-PepIII with conventional chemotherapeutic agents.

**Keywords:** Peptide. Gastric cancer. Proteomics. Oxidative stress. Membrane permeability.mem

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Características do câncer.....	22
Figura 2 - Estrutura tridimensional do peptídeo Mo-CBP3-PepIII (sequência AIQRCC), destacando resíduos Ala-1, Ile-2 e Arg-4.....	32
Figura 3 - Mecanismo de ação proposto para AMPs e bactérias.....	34
Figura 4 - Análise de mecanismo de ação do $M_0$ -CBP <sub>3</sub> -PepIII por meio de IP e FITC-Dextran.....	45
Figura 5 - Avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) em células AGS tratadas com $M_0$ -CBP <sub>3</sub> -PepIII.....	46
Figura 6 - Imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) de amostras analisadas.....	47
Figura 7 - Análise do perfil proteômico associadas às proteínas diferencialmente expressas.....	48
Figura 8 - Análise do perfil proteômico e vias GO associadas às proteínas diferencialmente expressas.....	50
Figura 9 - Análise funcional e rede das proteínas exclusivas do grupo controle negativo.....	52
Figura 10 - Análise funcional e rede das proteínas exclusivas do grupo tratado com $M_0$ -CBP <sub>3</sub> -PepIII.....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACP-02	<i>Adenocarcinoma gástrico difuso primário da região da cárdia</i>
ACP-03	<i>Adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal da região antral</i>
AGS	<i>Adenocarcinoma Gástrico</i>
AGP-01	<i>Adenocarcinoma gástrico intestinal metastático</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALA	<i>Alanina</i>
AMPs	<i>Antimicrobial Peptides</i>
APD3	<i>Antimicrobial Peptide Database</i>
BP	<i>Biological Process</i>
CAMP	<i>Collection of Antimicrobial Peptides</i>
CC	<i>Cellular Component</i>
CDH1	<i>Cadherin 1</i>
CG	<i>Câncer Gástrico</i>
CN	<i>Controle Negativo</i>
C-PAMP	<i>Computational Prediction of Antimicrobial Peptides</i>
DADP	<i>Database of Anuran Defence Peptides</i>
DCFH-DA	<i>2',7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato</i>
FITC - DEXTRANA	<i>Dextrana conjugada ao isotiocianato de fluoresceína</i>
DES	<i>Dissecção Endoscópica da Submucosa</i>
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DMSO	<i>Dimetilsulfóxido</i>
EROs	<i>Espécies Reativas de Oxigênio</i>
GO	<i>Gene Ontology</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
IC <sub>50</sub>	<i>Concentração Inibitória de 50%</i>
IDH	<i>Instituto de Desenvolvimento Humano</i>
INCA	<i>Instituto Nacional de Câncer</i>
IP	<i>Iodeto de Propídio</i>
LFQ	<i>Label-Free Quantification</i>
MF	<i>Molecular Function</i>
MNP-01	<i>Células gástricas não tumorais</i>
MS	<i>Mass Spectrometry</i>
NAG	<i>N-acetil-D-glicosamina</i>

PBS	<i>Phosphate-Buffered Saline</i>
REM	<i>Ressecção Endoscópica da Mucosa</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species (Espécies Reativas de Oxigênio)</i>
SBF	<i>Soro Bovino Fetal</i>
SPs	<i>Synthetic Peptides</i>
TC	<i>Tomografia Computadorizada</i>
TNM	<i>Tumor-Nódulo-Metástase</i>
TRAT	<i>Tratamento</i>
UICC	<i>União Internacional para o Controle do Câncer</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
pH	Potencial de Hidrogênio
≤	Menor ou igual que
≥	Maior ou igual que
Da	Dalton
μg	Microgramas
mL	Mililitros
μg. mL <sup>-1</sup>	Microgramas por mililitros
μL/min	Microlitros por minuto
μM	Micro molar
U/mL	Unidades por mililitros
°C	Graus Celsius
mM	Mili molar
g	Aceleração gravitacional
h	Horas
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
nm	Nanômetros
®	Marca registrada
m/z	Relação Massa carga
ppm	Partes por milhão

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	16
<b>1. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>19</b>
1.1 Câncer.....	19
1.2 Câncer Gástrico.....	22
1.3 Reposicionamento de peptídeos antimicrobianos como Terapia contra o Câncer.....	25
1.3.1 Peptídeos naturais.....	25
1.3.2 Peptídeos sintéticos.....	26
1.3.3 Mecanismo de ação.....	29
<b>2. HIPÓTESE.....</b>	<b>32</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>32</b>
3.1. Objetivo Geral.....	32
3.2. Objetivos específicos.....	32
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>33</b>
4.1 Obtenção dos peptídeos derivados da proteína Mo-CBP3.....	33
4.2 Cultivo Celular.....	33
4.3 Avaliação da Citotoxicidade e determinação por $CI_{50}$ .....	34
4.4 Avaliação da integridade de membrana.....	35
4.5 Indução de espécies reativas de oxigênio (ROS).....	35
4.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	36
4.7 Extração de proteínas para análise proteômica.....	36
4.8 Digestão de proteínas.....	37
4.9 Análise proteômica.....	37
4.10 Análise de dados.....	38
4.11 Análise estatística.....	38
<b>5.RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
5.1 Citotoxicidade do peptídeo sintético em linhagens gástricas.....	39
5.2 MO-CBP3-PepIII promove aumento da permeabilidade de membrana em células AGS.....	40
5.3 Mo-CBP3-PepIII induz estresse oxidativo em células AGS.....	41
5.4 Mo-CBP3-PepIII induz alterações morfológicas em células AGS.....	42
5.5 Tratamento com Mo-CBP3-PepIII alterou o perfil proteico das células AGS.....	43
5.6 Proteínas exclusivas do grupo controle associadas à progressão tumoral foram suprimidas com o tratamento do Mo-CBP3-PepIII.....	47
5.7 Proteínas exclusivas do grupo tratado com Mo-CBP3-PepIII apresentam um aumento de proteínas supressoras do câncer.....	48
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>49</b>
6.1 Avaliação da citotoxicidade revela potente atividade do Mo-CBP3-PepIII em	

células AGS.....	49
6.2 Mo-CBP3-PepIII induz aumento da permeabilidade da membrana plasmática em células AGS.....	51
6.3 Mo-CBP3-PepIII desencadeia estresse oxidativo em células gástricas tumorais.....	52
6.4 Mo-CBP3-PepIII induziu alterações morfológicas marcantes nas células AGS.	53
6.5 Comportamento das proteínas compartilhadas após o tratamento com Mo-CBP3-PepIII.....	54
6.6 Proteínas exclusivas do grupo controle associadas à progressão tumoral foram suprimidas com o tratamento do Mo-CBP3-PepIII.....	58
6.6.1 Proteínas associadas à proliferação celular.....	59
6.6.2 Proteínas do metabolismo energético.....	61
6.6.3 Proteínas do remodelamento do citoesqueleto.....	62
6.6.4 Proteínas envolvidas em reparo de DNA.....	65
6.6.5 Proteínas envolvidas na resposta ao estresse.....	66
6.6 Proteínas exclusivas do grupo tratado com Mo-CBP3-PepIII apresentam um aumento de proteínas supressoras do câncer.....	68
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>69</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>71</b>

## INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado por uma doença em que algumas células do organismo, ao sofrerem mutações genéticas, passam a se multiplicar de forma descontrolada. Sua evolução ocorre por meio do crescimento celular desordenado, que pode levar à formação de tumores malignos, com potencial de invasão e disseminação para outros tecidos. Quando essa expansão atravessa os vasos sanguíneos e alcança a corrente sanguínea, adentrando a outros órgãos e tecidos, ocorre a metástase, desenvolvendo assim novos sítios tumorais (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2021). Essa multiplicação envolve diversos fatores genéticos e epigenéticos, que contribuem para a heterogeneidade e complexidade da doença. O acúmulo progressivo de mutações ao longo das sucessivas divisões celulares favorece o desenvolvimento e a disseminação de características celulares malignas. (SÁNCHEZ, 2013; SAMERI *et al.*, 2021).

Em 2022, o número de novos casos de câncer no mundo foram de 20 milhões, com 9,7 milhões de mortes. No câncer gástrico foram estimados aproximadamente 968.350 e cerca de 659.853 mortes atribuídas a essa neoplasia, estabelecendo-a como o quinto tipo de câncer, tanto em incidência como em mortalidade (BRAY *et al.*, 2024). No entanto, para o triênio 2026 - 2028, para o Brasil são esperados 704 mil novos casos de câncer diagnosticados conforme o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2026).

Devido à alta taxa de mortalidade, muitos estudos têm se concentrado no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas visando aperfeiçoar os tratamentos e melhorar a sobrevivência dos pacientes. Os fármacos convencionais, costumam causar muitos efeitos indesejáveis, atingindo células saudáveis devido à baixa seletividade, o que dificulta ainda mais o tratamento (CASTAÑEDA *et al.*, 2022).

Nesse contexto, diversas moléculas passaram a ser investigadas como alvos terapêuticos, entre elas os peptídeos, que se destacam por sua ampla distribuição em diferentes organismos, como diversas bactérias, plantas, vírus, fungos e parasitas (GORDON *et al.*, 2005; BAHAR *et al.*, 2025). Dentre esses, os peptídeos antimicrobianos têm ganhado atenção no campo do reposicionamento terapêutico, devido às suas propriedades bioativas, como ação antimicrobiana, anticâncer e imunomoduladoras (SOUZA *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2021).

Seu mecanismo de ação ocorre por meio da interação com membranas que apresentam carga negativa. Os microrganismos possuem membranas ricas em fosfolípidios aniônicos, como fosfatidilglicerol, cardiolipina e fosfatidilserina, componentes que conferem caráter negativo. De modo semelhante, a membrana de célula tumoral apresenta carga negativa devido à presença de moléculas aniônicas, incluindo fosfatidilserina, mucinas O-glicosiladas, gangliosídeos sialilados e sulfato de heparano (SCHWEIZER et al., 2009; DI SOMA et al., 2020)

Em contraste, a seletividade dos peptídeos está relacionada à ausência dessas moléculas na membrana de células normais, que é predominantemente composta por fosfolípidios zwitteriônicos neutros e esteróis. Além disso, a elevada presença de colesterol nas membranas celulares animais dificulta a interação e a inserção desses peptídeos (PARCHEBAFI et al., 2022).

Nesse cenário, o reposicionamento de peptídeos antimicrobianos sintéticos - *synthetic antimicrobial peptides* (SAMPs) derivado de peptídeos naturais, têm despertado interesse na pesquisa terapêutica, especialmente no campo do tratamento do câncer (SOUZA et al., 2020; TAN et al., 2021; WON et al., 2006). A modificação de seus componentes estruturais permite que os SAMPs sejam desenvolvidos para interagir seletivamente com células tumorais, aumentando sua eficácia e reduzindo a toxicidade com células saudáveis (TAN et al., 2021).

Diante disso, os SAMPs se tornam uma ferramenta no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas contra o câncer, preservar propriedades adicionadas no parágrafo anterior. Portanto, a busca por novos peptídeos sintéticos com propriedades antitumorais que superem as limitações dos peptídeos naturais traz novas perspectivas para terapias mais eficazes e menos tóxicas (SINHA; SHUKLA, 2019; LEI et al., 2019).

Nesse contexto, a planta *Moringa oleifera* apresentou em sua semente a proteína *Mo-CBP<sub>3</sub>* (*Chitin-Binding Protein 3*), a partir da qual foi desenhado o peptídeo *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII*, que tem apresentado ação como agente anticâncer, embora seu mecanismo de ação ainda não esteja completamente esclarecido no câncer (OLIVEIRA et al., 2019). Estudos anteriores, conduzidos com microrganismos, já evidenciam sua capacidade de atuar sobre a integridade de membranas celulares. Considerando as semelhanças estruturais destes microrganismos com a membrana da célula tumoral, acredita-se que esse peptídeo

possa exercer efeito citotóxico também contra essas células tumorais (OLIVEIRA et al., 2019; AMARAL et al., 2021).

Disto isto, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do peptídeo *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* em células de adenocarcinoma gástrico (AGS), investigando sua ação citotóxica, aspectos relacionados à sua seletividade e seus mecanismos de ação através da análise da integridade da membrana, indução de espécies reativas de oxigênio e avaliação de morfologia por microscopia eletrônica de varredura, a fim de compreender com maior precisão os efeitos celulares induzidos pelo peptídeo.

Além disso, a análise proteômica foi empregada como abordagem para investigar alterações no perfil proteico celular, uma vez que mudanças na expressão de proteínas constituem importantes indicadores de desregulação de processos celulares essenciais, como proliferação, metabolismo, resposta ao estresse e mecanismos de morte celular, contribuindo para a elucidação do mecanismo de ação antitumoral do *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII*. Desta forma, este trabalho busca contribuir com o avanço na busca por novas alternativas contra o câncer gástrico.

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 Câncer

O câncer é uma doença complexa que envolve diversos fatores genéticos e epigenéticos, sendo moduladas por fatores ambientais, podendo afetar diferentes órgãos do organismo. Seu desenvolvimento ocorre por meio de um crescimento desordenado de células e pela invasão de órgãos e tecidos do corpo. Dito isto, o câncer se destaca pelo seu crescimento desorganizado, repressão dos mecanismos de morte celular e pela angiogênese, onde vasos sanguíneos são formados auxiliando o desenvolvimento da metástase, permitindo a passagem de células cancerígenas para outros órgãos (SAMERI *et al.*, 2021).

O crescimento das células normais do organismo ocorre de forma controlada: elas se multiplicam e morrem em uma única camada, respeitando um limite de crescimento. No entanto, as células cancerígenas se proliferam desordenadamente e formam agrupamentos. Em vez de seguirem o ciclo natural de morte celular, continuam crescendo e se espalhando. Essa alteração na proliferação é um dos fatores que diferencia as células saudáveis das cancerosas (INCA, 2011).

Para que o câncer se desenvolva, é necessário ocorrerem múltiplas mutações genéticas. Dentre os fatores envolvidos, os riscos intrínsecos se referem a mutações espontâneas inevitáveis, causadas por erros aleatórios na replicação do material genético. Essas mutações aleatórias e inevitáveis fazem parte do processo de envelhecimento e da natureza de replicação do DNA. Portanto, existem fatores que não são intrínsecos e que se dividem em duas categorias principais: fatores exógenos, como agentes cancerígenos, vírus e elementos relacionados ao estilo de vida (como tabagismo, atividade física e dieta); e fatores endógenos que estão associados às características individuais (como imunidade, metabolismo e resposta a danos no DNA), influenciando no controle do crescimento celular e da integridade do genoma (WU *et al.*, 2018).

A transformação de células normais em células tumorais se dá pela sequência de mutações somáticas, que são inevitáveis. Tudo começa com mutações nos tecidos normais desde a primeira divisão e que se acumulam à medida que vão envelhecendo (ABASCAL *et al.*, 2021; HERMS; JONES, 2023). Algumas dessas mutações não vão alterar o comportamento celular e se mantêm neutras, já outras podem aumentar a capacidade de multiplicação de uma célula. Se uma célula com

mutação adquire maior aptidão competitiva em relação à célula normal, isso aumenta a possibilidade da formação de um clone e supera as células normais, levando as transformações tumorais (FOWLER et al., 2022; HERMS; JONES, 2023).

Após o surgimento das mutações somáticas clonais, ocorre a expansão daquele clone. Durante essa expansão, novas mutações podem surgir em células individuais desse clone, originando os subclones. Essas mutações subclonais surgem tardiamente na tumorigênese e, quando restritas a regiões do tumor, contribuem para a heterogeneidade intratumoral que aumenta a progressão do câncer (RAMON et al., 2020).

Além disso, o câncer pode ser categorizado segundo a sua origem, sendo carcinomas, sarcomas ou leucemias (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2021). Os carcinomas se originam de células do epitélio, como os tecidos que revestem os órgãos e a própria pele. Já os sarcomas se originam das células dos tecidos conjuntivos. Alguns exemplos são os osteossarcomas e angiossarcomas. Por fim, as leucemias têm origem nas células sanguíneas da medula óssea. Existem alguns tipos de leucemias, classificadas conforme os glóbulos brancos afetados, podendo ser mieloides ou linfoides (FLETCHER C.D, 2014; RIBEIRO FILHO *et al.*, 2017).

O desenvolvimento do câncer ocorre em vários processos. Atualmente, reconhece-se que existem três estágios do câncer: iniciação, promoção e progressão. A iniciação ocorre quando as células sofrem mutações que levam a uma ou mais alterações celulares, geralmente permanentes, seja de forma natural ou devido à exposição a agentes cancerígenos. Na promoção, as células transformadas podem, por um tempo, não apresentar potencial tumoral, até que sua proliferação seja estimulada pelo contato com fatores externos, causando um desequilíbrio no organismo. Por fim, na progressão, as células passam a crescer de forma descontrolada, e as mudanças recorrentes dão origem a células tumorais. Essas células invadem tecidos e formam tumores. À medida que o tumor cresce, as células continuam sofrendo mutações, o que aumenta a heterogeneidade do câncer e sua complexidade (DEVI, 2004; LIU et al., 2015).

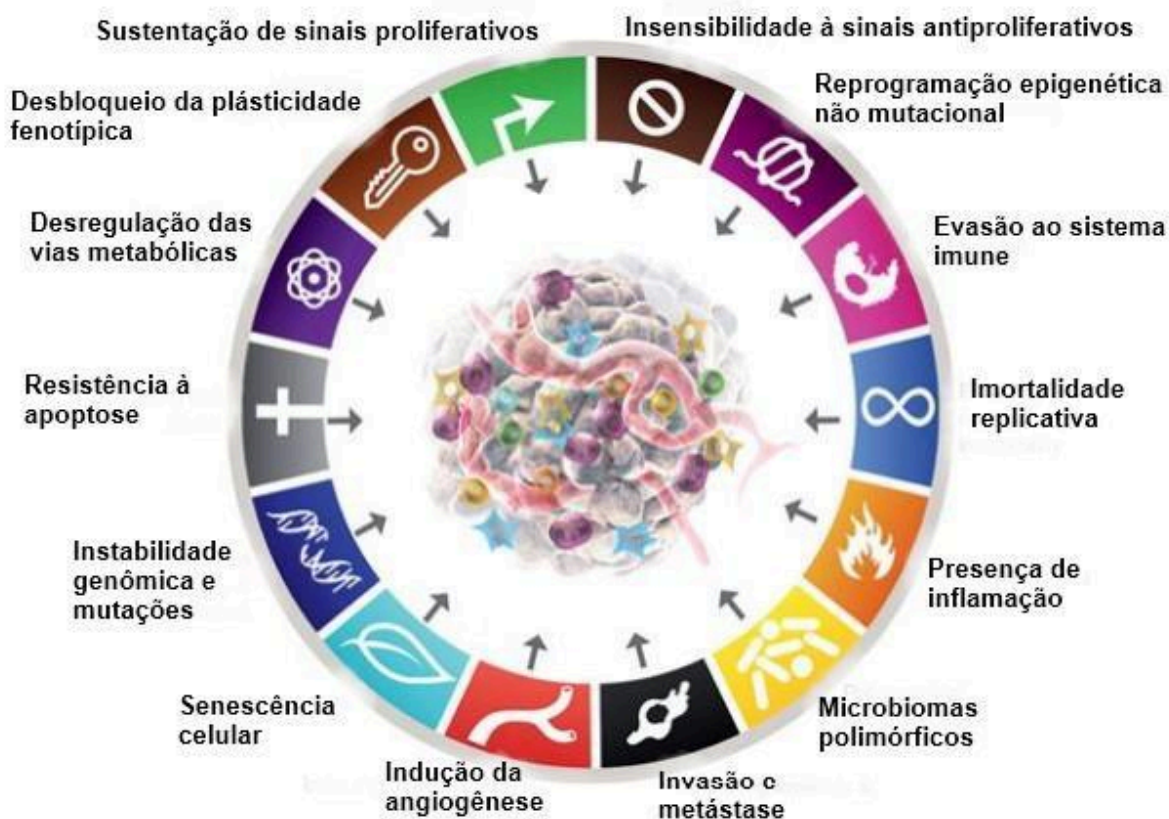
Para que o processo de tumorigênese ocorra, são necessárias alterações genéticas que incluem a ativação de oncógenes, a inativação de genes supressores de tumor e defeitos em genes responsáveis pela manutenção da estabilidade genômica, resultando em instabilidade genética. Visto que, são necessárias múltiplas mutações para ocorrer um desequilíbrio que pode levar ao câncer. Os

mecanismos envolvidos nesses desequilíbrios promovem o aumento da proliferação por meio da ativação de sinais de crescimento, inibição da apoptose e falha nos pontos de controle do ciclo celular, resultando na multiplicação descontrolada das células. Além disso, as mutações podem ser somáticas, ocorrendo em células do corpo e não são herdadas, ou germinativas, que acontecem nas células formadoras de gametas e podem ser transmitidas para os descendentes (VOGELSTEIN e KINZLER, 2004).

As características do câncer têm evoluído ao longo dos anos e muitos estudos são realizados para compreender os mecanismos relacionados ao desenvolvimento e progressão tumoral. Assim, Hanahan & Weinberg descreveram seis características essenciais para o desenvolvimento do câncer, como autossuficiência em sinais de crescimento, evasão à morte celular, insensibilidade a sinais inibitórios de crescimento, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada, invasão de tecidos e metástase (HANAHAN & WEINBERG, 2000).

Em 2011, foram adicionadas quatro novas características, incluindo a reprogramação metabólica e evasão do sistema imunológico e dois mecanismos facilitadores: a instabilidade genômica e a inflamação tumoral. Recentemente, novas dimensões foram incorporadas, chegando a quatorze características que apresentam aspectos como transdiferenciação celular, reprogramação epigenética não mutacional, influência do microbioma e células senescentes. Todos esses estudos ajudam na compreensão das múltiplas facetas do câncer e continuam a aprofundar o entendimento dos mecanismos que promovem o crescimento tumoral (HANAHAN & WEINBERG, 2011; HANAHAN, 2022). Na figura 1 estão ilustradas todas as marcas associadas às características comuns a todos os cânceres e que

contribuem para diferentes tipos de tumores.



**Figura 1** - Características do câncer  
 Fonte: Adaptado de HANAHAN (2022).

## 1.2 Câncer Gástrico

O câncer gástrico (CG) é uma enfermidade que acomete milhares de pessoas anualmente em todo o mundo. Trata-se da quinta malignidade mais diagnosticada globalmente, desconsiderando o câncer de pele não melanoma. Devido ao seu avanço silencioso e ao diagnóstico tardio, é considerada a quinta causa de mortalidade, totalizando cerca de 10 milhões de mortes em 2022 (BRAY *et al.*, 2024).

A incidência do câncer gástrico é aproximadamente duas vezes maior em homens (15,8/100 mil) do que em mulheres (7,0/100 mil), segundo a ASIR. Globalmente, as maiores taxas concentram-se na Ásia Oriental, associadas a hábitos alimentares ricos em sal e fatores genéticos, enquanto África e América do Norte apresentam menores índices (KONG *et al.*, 2025). No Brasil, estimam-se cerca de 22.530 mil novos casos anuais no triênio 2026–2028, sendo a quinta neoplasia mais prevalente (INCA, 2026). A incidência é maior em regiões com menor IDH,

como Norte e Nordeste. No Ceará, ocupa a terceira posição geral, sendo o segundo mais incidente entre homens e o sexto entre mulheres (INCA, 2026).

A carcinogênese gástrica é um processo multifatorial, no qual a infecção crônica por *Helicobacter pylori* desempenha um papel central. Uma infecção crônica da mucosa gástrica leva ao desenvolvimento da gastrite atrófica e metaplasia intestinal, aumentando o risco de surgimento de CG. Diversos fatores de virulência contribuem para esse processo, incluindo a citotoxina associada ao gene A (CagA), a citotoxina vacuolizante A (VacA), além da produção de urease e presença de flagelos bacterianos, os quais favorecem a colonização, sobrevivência e dano tecidual na mucosa gástrica (SMYTH et al., 2020; DUAN et al., 2025).

Além da infecção bacteriana, outros fatores de risco contribuem para o surgimento do CG. Dietas ricas em sal e nitrito, mais presentes em alimentos conservados, podem aumentar o risco da doença, especialmente quando envolvidos com *H. pylori*. Além disso, o tabagismo e fatores do próprio hospedeiro, como genes relacionados à resposta inflamatória, como as interleucinas e fatores de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) podem diminuir a secreção de ácido gástrico, favorecendo a colonização bacteriana e contribuindo para a carcinogênese gástrica (CORREA, 2013; SILVA et al., 2024).

Do ponto de vista histológico, aproximadamente 95% dos casos de CG correspondem ao adenocarcinoma, que apresenta elevada heterogeneidade biológica (ABENGOZAR et al., 2021). Devido à heterogeneidade do CG e a sua detecção tardia, diversos sistemas de classificação foram desenvolvidos ao longo dos anos. Entre eles, destacam-se as divisões histológicas propostas por Laurén (1965), que divide os adenocarcinomas gástricos em dois subtipos principais: intestinal e difuso (LAURÉN, 1965).

O tipo intestinal é caracterizado pela formação de estruturas glandulares e é considerado um tipo mais diferenciado (SMYTH et al., 2020). Esse tipo está mais presente em indivíduos mais velhos, especialmente no sexo masculino, e está associado a fatores ambientais, como a infecção por *H. pylori*. Seu prognóstico é mais favorável, pois seu desenvolvimento mais organizado permite um diagnóstico precoce, o que o torna menos agressivo (MACHLOWSKA et al., 2020).

No tipo difuso, as células apresentam pouca coesão entre si e baixo grau de diferenciação. Seu desenvolvimento ocorre por meio da infiltração de células emanel de sinete na mucosa gástrica, que vão substituindo o tecido normal. Essas

células se difundem de forma desorganizada pelo estroma, sem formar estruturas glandulares bem definidas, característica marcante desse subtipo (LAURÉN, 1965; SARRIUGARTE LASARTE et al., 2021). Afeta homens e mulheres de forma semelhante, com maior frequência em pacientes mais jovens, e está associado a um pior prognóstico e menores taxas de sobrevida. Entre os fatores genéticos envolvidos, destaca-se a mutação do gene *CDH1*, responsável por codificar a proteína de adesão celular, a E-caderina que possui a função de supressor tumoral (CHEN et al., 2016; MA et al., 2016; SITARZ et al., 2018).

Clinicamente, nas fases iniciais, o CG costuma ser assintomático, o que dificulta o diagnóstico precoce. Quando os sintomas se tornam evidentes, como disfagia, perda de peso, anemia, sangramento gastrointestinal e vômitos, a doença já se encontra em estágio avançado (JOSHI; BADGWELL, 2021). A endoscopia digestiva alta com biópsia constitui o padrão-ouro diagnóstico, sendo complementada por ultrassonografia endoscópica, REM, DES e exames de imagem como TC e FDG-PET/TC para estadiamento (HAMADA et al., 2021; GERTSEN et al., 2021).

O tratamento do CG varia conforme o estágio da doença. Em casos localizados, a ressecção cirúrgica é o padrão terapêutico, podendo ser associada à quimioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante para reduzir recidiva (GUAN et al., 2023). Em doença avançada, a quimioterapia baseada em fluoropirimidinas combinadas a agentes platínicos permanece como primeira linha, com alternativas como paclitaxel, docetaxel e irinotecano em linhas subsequentes. Mais recentemente, terapias-alvo e imunoterapias, incluindo inibidores de checkpoint imunológico direcionados a PD-1 e CTLA-4, têm ampliado as opções terapêuticas, especialmente em pacientes com biomarcadores específicos (PANAHI ZADEH et al., 2025).

Apesar desses avanços, a elevada heterogeneidade tumoral, a toxicidade associada aos tratamentos convencionais e a resistência terapêutica ainda representam desafios. Nesse cenário, torna-se fundamental a busca por novas estratégias terapêuticas mais seletivas e eficazes, abrindo espaço para o desenvolvimento de abordagens inovadoras, como o uso de peptídeos sintéticos com potencial antitumoral no câncer gástrico (DI SOMA et al., 2020).

### 1.3 Reposicionamento de peptídeos antimicrobianos como Terapia contra o Câncer

#### 1.3.1 Peptídeos naturais

Com o avanço das pesquisas científicas, diversos estudos focaram na investigação de produtos naturais, devido à presença de compostos biologicamente ativos e ao potencial terapêutico de suas moléculas. Dentre esses compostos, destacam-se os peptídeos, que são moléculas formadas por pequenas cadeias de 5 a 50 aminoácidos unidas por ligações peptídicas. Devido à sua diversidade estrutural e funcional, esses peptídeos apresentam papéis importantes em processos fisiológicos, atuando como hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento e agentes antimicrobianos (MACHADO *et al.*, 2004; MARTINI; TAGLIAZUCCHI, 2023).

Com o aumento constante da resistência bacteriana, a busca por novos antibióticos vem se tornando um grande desafio. Por isso, os peptídeos antimicrobianos – *Antimicrobial peptides* (AMPs), que atuam como elementos de defesa do hospedeiro, têm se destacado. Esses AMPs apresentam estruturas  $\alpha$ -helicoidais catiônicas, com cargas positivas e são anfífilos, ou seja, possuem regiões hidrofílicas e hidrofóbicas. Essas características facilitam a interação com as membranas bacterianas, que apresentam carga negativa devido à presença de fosfolipídios aniônicos, como fosfatidilglicerol, cardiolipina e fosfatidilserina. Essa interação causa danos à membrana celular, alterando seu potencial eletroquímico e permitindo a entrada de moléculas maiores, levando, eventualmente, à morte celular (LEI *et al.*, 2019; DI SOMA *et al.*, 2020; PATIL *et al.*, 2022).

Dito isto, os peptídeos vêm ganhando destaque como promissores candidatos terapêuticos, uma vez que estão presentes em quase todos os organismos vivos. Essas moléculas apresentam aplicações amplas, podendo atuar como agentes antidiabéticos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, antimicrobianos, antitrombótico, antioxidantes, como opioides e até antitumorais, pois a carga negativa da membrana de células tumorais favorece a interação com peptídeos catiônicos. Apesar do potencial terapêutico, os peptídeos naturais possuem algumas limitações, como toxicidade, suscetibilidade à degradação por enzimas do hospedeiro, baixa seletividade e hidrossolubilidade indesejada, o que compromete sua viabilidade para aplicações a longo prazo. Nesse contexto, novas estratégias vêm sendo exploradas

para potencializar e ampliar as aplicações dos peptídeos na saúde (CAPECCHI *et al.*, 2021; PATIL *et al.*, 2022).

### 1.3.2 Peptídeos sintéticos

Devido às limitações dos peptídeos naturais, como a baixa seletividade e sua vulnerabilidade à degradação, surgiram os peptídeos sintéticos – *Synthetic peptides* (SPs), uma alternativa promissora. Esses peptídeos podem ser projetados de forma estratégica, permitindo uma maior especificidade e eficácia terapêutica ao direcioná-los para alvos específicos. O desenho desses peptídeos permite a imitação de regiões ativas de proteínas, influenciando processos biológicos. As modificações químicas aumentam sua diversidade e resistência à degradação, melhorando seu uso para as aplicações terapêuticas (GROß *et al.*, 2016; LEI *et al.*, 2019; SOUZA *et al.*, 2020).

Esses peptídeos desenhados são conhecidos como Peptídeos antimicrobianos sintéticos - *Synthetic antimicrobial peptides* (SAMPs). O desenvolvimento dessas moléculas a partir de sequências de AMPs naturais possuem dois objetivos principais: o primeiro é isolar a parte que contém a atividade antimicrobiana; o segundo é eliminar os trechos que possuem os efeitos indesejados, como a toxicidade (LIMA *et al.*, 2021). Todo esse processo ocorre por ferramentas de bioinformática, que permite a modulação dessas sequências peptídicas para o desenvolvimento direcionado de peptídeos sintéticos. (LAU; DUNN, 2018; ZHANG *et al.*, 2022).

No entanto, com o auxílio de bancos especializados e modelos estatísticos, possibilita-se desenvolver sequências e aprimorar as já existentes. Dentre os bancos de dados mais utilizados nesse processo estão o DADP (*Database of Anuran Defence Peptides*), APD3(*Antimicrobial Peptide Database*) e o CAMP (*Collection of Antimicrobial Peptides*), que reúnem informações sobre peptídeos com atividades antimicrobiana, antioxidante, e auxiliam na identificação, previsão e modificação das atividades desses peptídeos. Esses recursos possibilitam uma visão mais ampla do desenho de peptídeos, podendo prever o comportamento das moléculas e guiar a produção dos peptídeos de forma mais eficaz (RONCEVIC *et al.*, 2019; WANG G *et al.*, 2021; GAWDE *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2024).

Logo, os peptídeos antimicrobianos passaram a ser investigados também por seu potencial antitumoral, sendo reposicionados e modificados por desenhos

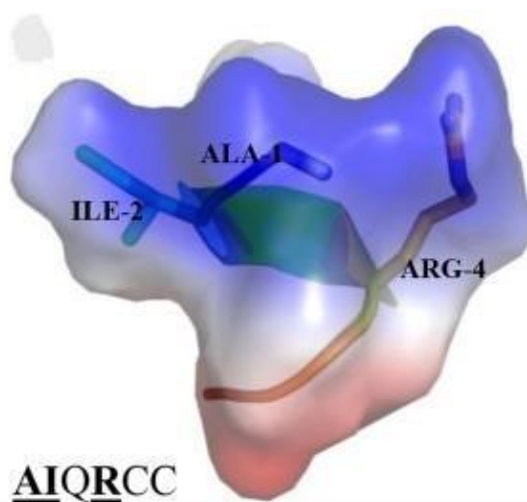
sintéticos, para gerar moléculas peptídicas eficazes contra o câncer. Diante do aumento dos mecanismos de resistência apresentados pelas células cancerígenas às terapias convencionais, esse reposicionamento dos AMPs oferece uma nova perspectiva no tratamento do câncer. Como esses peptídeos têm como alvo as membranas celulares, estudos indicam que seu mecanismo é a formação de poros nessas estruturas, alterando a sua permeabilidade e levando à morte celular. Embora esse processo possa ser mais demonstrado nas bactérias, há evidências de que o mesmo pode ocorrer em células cancerígenas, por conta das semelhanças entre as membranas bacterianas e tumorais (JAFARI *et al.*, 2022; KORDI *et al.*, 2023; BENFIELD *et al.*, 2024; ZARE – ZARDINI *et al.*, 2024).

Recentemente, a aplicação de peptídeos sintéticos no tratamento do CG tem recebido atenção crescente. Estudos apontam que esses compostos apresentam atividade citotóxica seletiva contra linhagens celulares desse tipo de tumor, oferecendo uma alternativa inovadora diante das limitações das terapias tradicionais. Um exemplo é o peptídeo antimicrobiano catiônico GW-H1, investigado como potencial agente terapêutico contra CG. Esse peptídeo foi testado em células de adenocarcinoma gástrico humano (AGS). Os resultados demonstraram que o composto GW-H1 apresentou o menor valor da concentração inibitória 50 (IC<sub>50</sub>) entre os peptídeos avaliados, mostrando uma forte atividade citotóxica. Além disso, após 24 horas de tratamento, observou-se a indução de apoptose nas células tumorais (PAN *et al.*, 2015).

Outros estudos também destacam diversos peptídeos com ações citotóxicas em relação ao CG. Um exemplo é a melitina, um peptídeo antimicrobiano derivado do veneno da abelha, com concentrações baixas já se observou uma inibição na proliferação, migração e invasão em células AGS (MAHMOODZADEH *et al.*, 2015; SOLIMAN *et al.*, 2019; HUANG *et al.*, 2021). Nesse contexto, o interesse por novos peptídeos com ação anticancerígena tem crescido, inclusive em nosso grupo de pesquisa, que vem investigando diferentes sequências com efeitos antineoplásicos. Destaca-se o peptídeo sintético Mo-CBP3-PepIII, derivado da planta *Moringa oleifera*, desenvolvido a partir da proteína Mo-CBP3 (*Chitin-Binding Protein 3*), isolada das sementes, o qual demonstrou capacidade de estimular a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e aumentar a permeabilidade da membrana em células de *candida* e *Staphylococcus aureus*, sem demonstrar toxicidade ou atividade hemolítica em células humanas *in vitro* (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

O peptídeo sintético *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII demonstrou resultados em estudos iniciais voltados para microrganismos, como fungo do gênero *Candida* e bactérias de cepas sensíveis, incluindo a *Staphylococcus aureus*. Além de sua potente atividade antimicrobiana, destaca-se a resistência à digestão por pepsina e outras enzimas proteolíticas presentes no ambiente intestinal. Essa característica reforça seu potencial para administração oral em terapias futuras (OLIVEIRA *et al.*, 2019)

O *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII possui a sequência de aminoácidos AIQRCC (Alanina, Isoleucina, Glutamina, Arginina, Cisteína, Cisteína) (Figura 2), combinando regiões hidrofóbicas (A, I), polares (Q) e catiônicas (R). Apresenta massa molecular de 692,85 kDa, carga líquida positiva de +1 e 66% de aminoácidos hidrofóbicos, características que favorecem sua interação com membranas celulares. A carga positiva possibilita a atração eletrostática pela superfície de carga negativa, devido à presença dos fosfolipídios aniônicos (OLIVEIRA *et al.*, 2019; AMARAL *et al.*, 2021; BEZERRA *et al.*, 2022).



**Figura 2** - Figura 2. Estrutura tridimensional do peptídeo *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII (sequência AIQRCC), destacando resíduos Ala-1, Ile-2 e Arg-4

**Fonte:** Adaptado de Oliveira *et al.*, (2019)

Embora a atividade anticancerígena do *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII ainda não tenha sido explorada, estudos com outros peptídeos antimicrobianos sugerem que mecanismos semelhantes podem ser eficazes contra as células cancerígenas, tornando essa sequência peptídica promissora para novas investigações em relação à terapia oncológica. Portanto, o reposicionamento terapêutico do peptídeo sintético torna-se relevante devido à sua capacidade de atuar em microrganismos resistentes a

drogas, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Candida* spp., por meio de mecanismos físicos de ação que contornam a resistência a antibióticos ou antifúngicos convencionais (OLIVEIRA et al., 2019). Seu efeito se baseia na perda da integridade da membrana, podendo também ser eficiente contra células tumorais, por conta da semelhança estrutural das membranas que será melhor detalhado adiante (GOMES et al., 2023).

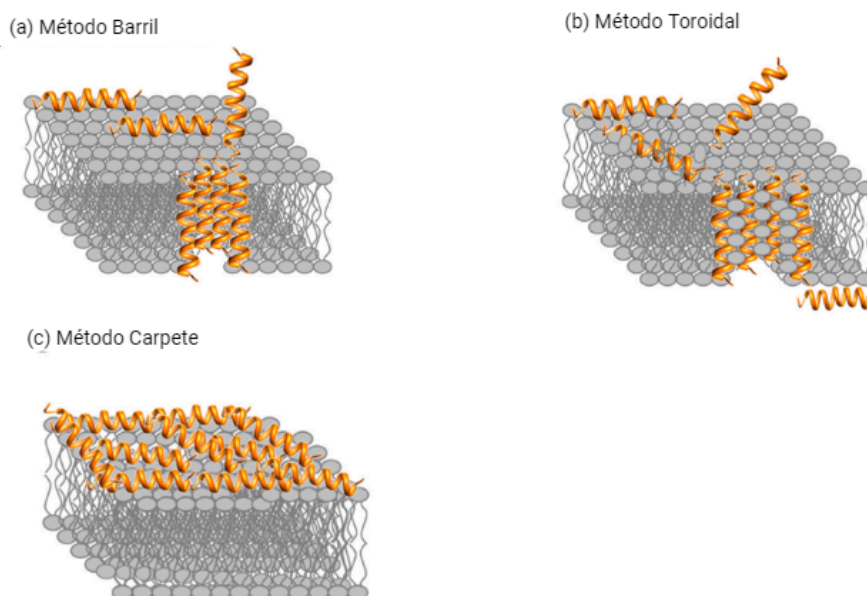
### 1.3.3 Mecanismo de ação

A membrana celular desempenha uma função de extrema importância na proteção das células, atuando como barreira física seletiva. Os peptídeos precisam atravessar essa membrana e alcançar o ambiente intracelular. É necessário que a cadeia peptídica tenha algumas características para a que ocorra a interação com a membrana, como a carga líquida positiva, hidrofobicidade que atuam nessa atração inicial (OLIVEIRA et al., 2019).

Para a entrada do peptídeo na bicamada lipídica é necessário propriedades estruturais como helicidade (forma de espiral da cadeia peptídica), anfipaticidade (são as duas faces do peptídeo, a hidrofóbica que tem afinidade com lipídeos e hidrofílica que interage com água e cargas negativas) e a capacidade de autoassociação (é a capacidade de se agrupar ou formar agregados com os peptídeos do mesmo tipo). Esses aspectos permitem que o peptídeo desorganize a estrutura da membrana, facilitando sua inserção e entrada no meio intracelular (OLIVEIRA et al., 2019; PETKOV et al., 2019; LIMA et al., 2021; MORETTA et al., 2021).

Devido ao seu aspecto anfipático, o peptídeo possui regiões com cargas positivas e negativas. Essa parte carregada positivamente permite a interação com a região negativa da membrana. A carga líquida desses peptídeos é possibilitada pela presença de aminoácidos catiônicos, como lisina, arginina e histidina, no caso do Mo-CBP3-PepIII a presença do aminoácido arginina confere essa carga catiônica que atrai as membranas negativas. Estudos demonstram que a carga positiva e hidrofóbica dos peptídeos influencia diretamente na desestruturação da membrana, como peptídeos com muita carga positiva, possuem uma maior afinidade com as membranas que tem muitos fosfolipídeos aniônicos e a hidrofobicidade permite a fácil inserção na bicamada lipídica (LIU e DEBER, 1997; AKBARI et al., 2018; CIUMAC et al., 2019; TACKECHI-HARAYA et al., 2022).

Além da interação inicial da membrana, as cadeias peptídicas podem agir de outras maneiras, através desses 3 modelos que desestruturam a membrana: de barril, toroidal e carpete. No modelo Barril, os peptídeos tendem a formar poros na membrana, através da sua inserção perpendicular e a organização lado a lado que interagem entre si formando uma abertura membranar. No tipo carpete os peptídeos se acumulam na superfície da membrana, causando uma desestabilização estrutural geral desta membrana, este não está ligado com formação de poros. Por fim, o método toroidal, os peptídeos interagem com a membrana, na porção carregada de fosfolipídeos, formando assim os poros (KUMAR *et al.*, 2018; BOGDANOVA *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2021). Na figura 3 estão ilustrados os modos de permeabilização da membrana lipídica por peptídeos - Método Barril, Toroidal e Carpete.



**Figura 3** - Mecanismo de ação de peptídeos antimicrobianos (AMPs), mostrando a interação com a invólucro e a formação de poros.

**Fonte:** Adaptado de KUMAR *et al.*, 2018.

Diversos constituintes da membrana celular, como os polímeros N-acetil-D-glicosamina (NAG),  $\beta$ -glucanos e quitina, são alvos dos peptídeos (MAGANA *et al.*, 2020; AMARAL *et al.*, 2021). Além disso, a membrana bacteriana apresenta níveis elevados de fosfolipídios aniônicos, como fosfatidilglicerol, cardiolipina e fosfatidilserina, os quais conferem carga negativa à superfície celular. De forma semelhante, células cancerígenas também exibem alterações na membrana plasmática, incluindo a externalização de fosfatidilserina, além da

presença de mucinas O-glicosiladas, gangliosídeos sialilados e sulfatos de heparano, que contribuem para o aumento da carga negativa da membrana tumoral (DI SOMA *et al.*, 2020).

A seletividade dos peptídeos está relacionada à composição das membranas de células normais, que apresentam menor quantidade de fosfolipídios aniônicos, maior teor de colesterol e predominância de fosfolipídios zwitteriônicos neutros e esteróis, mantendo a membrana eletricamente neutra e menos suscetível à ação desses peptídeos (PARCHEBAFI *et al.*, 2022). Quando essa molécula atravessa a membrana e chegam ao ambiente intracelular podem afetar funções vitais, como os processos de replicação e transcrição de material genético e podem inibir a atividade de enzimas importantes no metabolismo (Li *et al.*, 2022). Vários estudos vêm mostrando também um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, levando a alterações oxidativas. Esse desequilíbrio afeta todo o funcionamento celular, porém ainda requer novas investigações (MORAVEJ *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2021).

## 2. HIPÓTESE

O tratamento com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII em células AGS tem potencial de modular o proteoma celular e afetar processos relacionados à proliferação, metabolismo e integridade celular, fornecendo informações sobre sua ação antitumoral.

## 3. OBJETIVO

### 3.1. Objetivo Geral

Avaliar o potencial anticâncer do peptídeo *Mo*-CBP3-pepIII, derivado da proteína *Mo*-CBP3, em diferentes linhagens celulares de câncer gástrico *in vitro*, visando compreender sua ação e seu potencial como molécula antitumoral.

### 3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a citotoxicidade de quatro peptídeos derivados de *Mo* - *CBP*<sub>3</sub> em diferentes linhagens gástricas e selecionar, com base na menor IC<sub>50</sub>, o peptídeo mais promissor e a linhagem celular com maior sensibilidade ao peptídeo para os experimentos posteriores;
- Verificar a integridade da membrana plasmática de células tratadas com o peptídeo *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII, por meio de ensaios com iodeto de propídio e dextrana-FITC;
- Investigar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) induzida pelo peptídeo, por meio do marcador fluorescente DCFH-DA;
- Avaliar alterações morfológicas celulares decorrentes do tratamento com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII, através de microscopia eletrônica de varredura (MEV);
- Analisar as alterações no perfil proteômico de células AGS tratadas com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII em comparação com células não tratadas, a fim de identificar proteínas diferencialmente expressas e compreender os possíveis mecanismos de ação envolvidos na resposta ao peptídeo.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Obtenção dos peptídeos derivados da proteína Mo-CBP3

Os peptídeos sintéticos usados neste estudo foi *Mo* – CBP<sub>3</sub>-Pepl (CPAIQRCC) e *Mo* – CBP<sub>3</sub>-PepIII (AIQRCC) desenhado a partir da proteína vegetal *Mo* - CBP<sub>3</sub> purificada das sementes de *M. oleifera* (OLIVEIRA et al., 2019). Adicionalmente, foram utilizados os peptídeos RcAlb-Pepl (AKLIPTIAL) e RcAlb-PepII (SLRGCC), desenhados a partir da proteína vegetal Rc-2S-Alb uma albumina de reserva isolada das sementes de *Ricinus communis* (DIAS et al., 2021), utilizando a ferramenta de acesso livre Computational Prediction of Antimicrobial Peptides (C-PAmP) (OLIVEIRA et al., 2019; DIAS et al., 2020).

O desenho racional dos peptídeos foi realizado *in silico* pelos respectivos autores, considerando características estruturais e físico-químicas associadas à atividade biológica, como composição de aminoácidos, carga líquida, hidrofobicidade e potencial anfipático, com auxílio de ferramentas computacionais de predição, incluindo a Antimicrobial Peptide Database (APD), *in silico* Antimicrobial peptide predictor (iAMPpred), Cell Penetrating Peptides (CellPPD), Peptide Cutter (ExpASY) e Half-life prediction tool (HLP) (OLIVEIRA et al., 2019; DIAS et al., 2020).

A síntese dos peptídeos derivados da proteína *Mo* - CBP3 foi realizada pela empresa SynPeptide Co. Ltd (Xangai, China) (OLIVEIRA et al., 2019), enquanto os derivados da proteína Rc-2S-Alb foram sintetizados pela GenOne (São Paulo, Brasil) (DIAS et al., 2020). Os peptídeos apresentaram grau de pureza superior a 95%, confirmado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em fase reversa, e caracterizados por espectrometria de massa (MS).

### 4.2 Cultivo Celular

As linhagens celulares utilizadas nesse estudo foram AGP-01, ACP-02, ACP-03, AGS e MNP-01 (célula gástrica não tumoral) adquiridas no banco celular do Laboratório de Farmacogenética do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará. A linhagem AGS é derivada de adenocarcinoma gástrico humano (BARRANCO et al., 1983). AGP-01 foi estabelecida a partir de adenocarcinoma gástrico intestinal metastático (ascite). ACP-02 é proveniente de adenocarcinoma gástrico difuso primário da região da cárdia, enquanto ACP-03 deriva de adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal da

região antral (LEAL et al., 2009). A linhagem MNP-01 corresponde a células gástricas não tumorais (MAUÉS et al., 2018; MESQUITA et al., 2018), utilizada como controle para avaliação da seletividade do tratamento.

As células foram cultivadas em meio *Dulbecco's Meio de Eagle modificado* (DMEM; Gibco®), suplementado com 10% de Soro Bovino Fetal (Gibco®) e 1% de solução penicilina-estreptomicina (Invitrogen®) (5000 U/mL e 5000 µg/mL). A cultura foi mantida em estufa umidificada a 37°C com 5% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). O monitoramento da cultura foi realizado por meio de microscópio invertido (Leica DMIL LED), observando a morfologia e a confluência celular. O crescimento celular foi monitorado pelo microscópio até chegar a uma confluência de 80%.

Após as células atingirem o crescimento desejado, foram lavadas com solução tampão fosfato (*Phosphate buffered saline*, PBS) e dissociadas do fundo do poço utilizando tripsina-EDTA a 0,5%, cuja ação, posteriormente, foi neutralizada com a adição de meio DMEM. Uma fração das células é então transferida para novo frasco com meio de cultura fresco, garantindo a continuidade e manutenção da linhagem celular (MESQUITA et al., 2024).

### **4.3 Avaliação da Citotoxicidade e determinação por CI<sub>50</sub>**

A avaliação da citotoxicidade do *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII foi realizada por meio do ensaio de viabilidade celular utilizando o reagente Alamar Blue, com incubação de 72 horas (RAMBERSAD, 2012). As células AGS, ACP-02, ACP-03 e AGP-01 foram semeadas em placas de 96 poços (3x10<sup>3</sup>) e tratadas com quatro diferentes peptídeos sintéticos (*Mo* - CBP<sub>3</sub> - PepI, *Mo* - CBP<sub>3</sub> - PepIII, *RcAlb*-PepI e *RcAlb*-PepII) em concentrações decrescentes (400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,35 µg/mL), para determinação da concentração inibitória de 50% (CI<sub>50</sub>). Após 72 horas de incubação com os peptídeos, o Alamar Blue (MERCK ®) foi adicionado aos poços e as placas foram incubadas conforme as instruções do fabricante. A viabilidade celular foi estimada por fluorescência, com leitura realizada em espectrofotômetro nos comprimentos de onda de 555 nm excitação e 596 nm emissão.

Como controle negativo, utilizou-se Dimetilsulfóxido (DMSO) na concentração final de 0,01% por poço. Os valores de CI<sub>50</sub> foram determinados por curvas concentração-resposta geradas no GraphPad Prism®, e os intervalos de confiança (95%) e coeficiente de determinação (R<sup>2</sup>) foram calculados.

#### 4.4 Avaliação da integridade de membrana

A linhagem AGS foi cultivada em placas de 96 poços, na densidade de  $0,3 \times 10^4$  células por poço, e incubadas por 24 horas. Em seguida, os poços foram tratados em triplicata com o peptídeo Mo-CBP3-PepIII, na concentração correspondente à sua  $CI_{50}$  (50µg/mL). Como controle negativo, utilizou-se DMSO em uma concentração considerada não tóxica (0,01%). Após a três lavagens dos poços com PBS 10%, as células foram destacadas com tripsina-EDTA (0,25%) e a reação foi neutralizada com o meio DMEM. As amostras foram então coletadas, e o *pellet* celular foi ressuspensão no escuro com iodeto de propídio (10 µg/mL) por 30 minutos, em temperatura ambiente e protegido da luz (OLIVEIRA et al., 2019). A suspensão celular foi transferida para placas apropriadas e analisada em um leitor multimodo Cytation 3 (BioTek®), com filtros de fluorescência ajustados para excitação em 535 nm e emissão em 617 nm.

No mesmo experimento, as células foram incubadas com 10 µM de dextrana de 6 kDa conjugada com isotiocianato de fluoresceína (FITC, dextran-FITC) por 30 minutos, à temperatura ambiente e protegido da luz. Assim como no ensaio com IP, as células foram lavadas três vezes com PBS 1X antes da leitura. A fluorescência foi registrada com comprimento de onda de excitação de 490 nm e emissão de 520 nm (OLIVEIRA et al., 2019).

#### 4.5 Indução de espécies reativas de oxigênio (ROS)

As células foram semeadas em placas de 96 poços na densidade de  $0,3 \times 10^4$  células por poço e mantidas em incubação por 24 horas. Após esse período, os poços foram tratados em triplicata com o peptídeo Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII, na concentração equivalente à sua  $CI_{50}$  (50µg/mL). O DMSO na concentração de 0,01%, foi utilizado como controle negativo. Após a remoção do meio, os poços foram lavados três vezes com PBS 1X, e as células foram desprendidas com solução de tripsina-EDTA (0,25%). A digestão foi interrompida com meio DMEM, seguido por centrifugação da suspensão celular. O *pellet* obtido foi ressuspensão em solução de 2,3,-diacetato de diclorofluoresceína (DCFH-DA, 10 µM) (DIAS et al., 2020) e incubado por 30 minutos, protegido da luz, e temperatura ambiente. Em seguida, a suspensão foi transferida para uma nova placa a fim de realizar as leituras de fluorescência em um leitor multimodal Cytation 3 (BioTek®), com excitação em 480 nm e emissão em 525 nm.

#### 4.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As células cancerígenas não tratadas e tratadas com peptídeos foram processadas e avaliadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), utilizando um protocolo experimental baseado no método proposto por Staniszewska et al.(2013). As células foram cultivadas em placas de 96 poços, na densidade de  $0,3 \times 10^4$  células por poço. Após 24 horas de incubação, os poços foram tratados com Mo-CBP3-PepIII na concentração correspondente à sua  $CI_{50}$  (50  $\mu\text{g/mL}$ ) por 24 horas. Ao término do tratamento, o meio foi descartado, os poços lavados três vezes com PBS 1X, e as células foram dissociadas com tripsina-EDTA (0,25%) por 5 minutos. A digestão foi neutralizada com meio DMEM, e as células foram transferidas para microtubos de 2 mL. Posteriormente, foram lavadas três vezes com PBS 1X e fixadas com glutaraldeído a 1% (v/v) em tampão fosfato de sódio 0,15 M, pH 7,2, por 16 horas. O protocolo seguiu com a desidratação gradual das amostras em concentrações crescentes de etanol (30%, 50%, 70%, 100%, v/v), com incubação de 10 min em cada solução. Entre as trocas, as células foram centrifugadas a 1500 x g por 5 min, com descarte do sobrenadante e adição da próxima concentração de etanol. Após a desidratação em etanol, foi realizada a secagem química utilizando hexametildissilazano (HMDS): inicialmente com solução de 50% HMDS diluído em etanol por 10 min, seguida por uma etapa final com HMDS 100%, também por 10 min, com centrifugação ao final de cada passo. As células desidratadas foram depositadas em lamínulas e metalizadas utilizando o equipamento Emitech-Q150TES (Quorum Technologies, Lewes, Inglaterra). A análise morfológica foi conduzida em um microscópio eletrônico de varredura (Quanta 450 FEG, FEI, Waltham, MA), com magnificação de 20.000x.

#### 4.7 Extração de proteínas para análise proteômica

As células foram cultivadas em placas de 6 poços, com uma densidade de  $8,0 \times 10^5$  células por poço, sendo mantidas por 24 horas para aderência e estabilização. Após esse período, foram expostas ao peptídeo Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII na concentração equivalente à sua  $CI_{50}$  (50  $\mu\text{g/mL}$ ), com tempo de incubação adicional de 24 horas. Para o grupo controle, foi adicionado dimetilsulfóxido (DMSO) a 0,01%. A incubação ocorreu em estufa com atmosfera controlada a 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub>.

Finalizado o tratamento, as células foram destacadas utilizando solução de tripsina-EDTA (0,25%) por 15 minutos. O processo de dissociação foi interrompido

com meio DMEM, seguido por três lavagens com tampão de acetato de sódio 50 mM, pH 5,2, e centrifugação a  $5000 \times g$  por 5 minutos, sob temperatura de  $10^\circ\text{C}$ .

A extração de proteoma seguiu a metodologia proposta por Branco et al. (2022), com pequenas adaptações. As células foram congeladas em tampão de acetato de sódio 50 mM (pH 5,2), submetidas à sonicação por 60 minutos, recongeladas e novamente sonicadas por igual período. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a  $10.000 \times g$  por 10 minutos a  $4^\circ\text{C}$ . O sobrenadante obtido, contendo as proteínas solúveis, foi coletado e teve sua concentração determinada por espectrofotometria, utilizando o Kit Qubit Protein Assay (ThermoFisher).

#### **4.8 Digestão de proteínas**

As amostras proteicas foram inicialmente reduzidas com 10 mM de ditioneitol (DTT) por 1 hora a  $37^\circ\text{C}$  em banho seco. Na sequência, realizou-se a alquilação com iodoacetamida (IAA) a 15 mM, incubando por 30 minutos na mesma temperatura. Após esses tratamentos,  $100\ \mu\text{g}$  de proteínas foram submetidas à digestão com tripsina  $20\ \text{ng}/\mu\text{L}$  por 17 horas a  $37^\circ\text{C}$ , protegidas da luz. Os peptídeos obtidos foram purificados por dessalinização utilizando um sistema a vácuo acoplado a colunas de extração em fase sólida (SPE) contendo C18. Em seguida, os peptídeos foram secos em concentrador de vácuo SpeedVac (Concentrator Plus), redissolvidos em solução de ácido fórmico a 0,1% e posteriormente quantificados com o kit Qubit Protein Assay (ThermoFisher), para posterior análise proteômica.

#### **4.9 Análise proteômica**

Peptídeos previamente dessalinizados ( $1\ \mu\text{g}$ ) foram introduzidos em um sistema de cromatografia líquida de ultra eficiência (UHPLC, Thermo Scientific), acoplado a uma coluna capilar de fase reversa C18 (PICOCHIP®), com  $75\ \mu\text{m}$  de diâmetro interno e  $15\ \mu\text{m}$  na extremidade. O sistema estava conectado a um espectrômetro de massas do tipo Q Exactive Plus Orbitrap (Thermo Scientific). A separação cromatográfica dos peptídeos ocorreu ao longo de 145 minutos, utilizando um gradiente binário composto pelo solvente A (0,1% de ácido fórmico em água ultrapura) e solvente B (0,1% de ácido fórmico em acetonitrila), com fluxo constante de  $0,300\ \mu\text{L}/\text{min}$ .

#### 4.10 Análise de dados

Os dados de espectrometria de massas foram analisados com o software PatternLab. A identificação das proteínas usou o banco UniProt, com FDR (False Discovery Rate) controlado em 1%, e considerou modificações fixas e variáveis. A quantificação foi feita por *Label-Free Quantification* (LFQ), exigindo critérios mínimos de espectros e peptídeos. Aplicou-se o princípio da máxima parcimônia para reduzir redundâncias.

Um diagrama de Venn foi utilizado para comparar os grupos controle e tratado. As proteínas diferencialmente expressas foram selecionadas com base no fold change e na significância estatística, considerando como referência o estudo de Souza et al. (2025). Foram classificadas como supereguladas as proteínas com *fold change* > 1,5 ( $p < 0,05$ ) e como subreguladas aquelas com *fold change* < 0,5 ( $p < 0,05$ ). (SOUZA et al., 2025). A plataforma STRING foi usada para mapear interações entre proteínas, e a anotação funcional foi feita no R Studio, incluindo análises do enriquecimento do Gene Ontology (GO) e a construção de um *Volcano Plot* para destacar proteínas com maior impacto estatístico e biológico.

#### 4.11 Análise estatística

Os dados foram avaliados quanto à normalidade pelos testes de Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov, para definir se eram paramétricos ou não. Resultados paramétricos foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) e analisados por ANOVA One-Way ou Two-Way para medidas repetidas (citotoxicidade e permeabilidade da membrana), seguidos do teste de Tukey (post-hoc). Para o ROS, aplicou-se o teste t de Student. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados no software GraphPad Prism, versão 8.0 (San Diego, CA, EUA). Considerou-se estatisticamente significativo um valor de p inferior a 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## 5.RESULTADOS

### 5.1 Citotoxicidade do peptídeo sintético em linhagens gástricas

Para analisar o efeito citotóxico, foi realizado o ensaio de viabilidade celular Alamar Blue após 72 horas de exposição aos peptídeos sintéticos *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepI, *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII, *RcAlb*-PepI e *RcAlb*-PepII. Os ensaios foram conduzidos em quatro linhagens celulares de adenocarcinoma gástrico (AGP-01, ACP-02, ACP-03 e AGS) e em uma linhagem não tumoral (MNP-01). Os valores de CI<sub>50</sub> foram determinados por meio de curvas concentração-resposta, correspondendo às concentrações necessárias para reduzir em 50% a viabilidade celular de cada linhagem avaliada (Tabela 1).

**Tabela 1.** Valores de CI<sub>50</sub> (µg/mL) e intervalos de confiança (IC 95%) obtidos após 72 horas de tratamento com os peptídeos sintéticos em linhagens celulares tumorais e não tumoral gástrica.

Linhagens Celulares	CI <sub>50</sub> (µg/mL)			
	<i>Mo</i> - CBP <sub>3</sub> - PepI	<i>Mo</i> - CBP <sub>3</sub> - PepIII	<i>RcAlb</i> -PepI	<i>RcAlb</i> -PepII
AGP-01	77.55 (55.41 - 108.5)	88.18 (72.39 - 107.4)	53.87 (36.48 - 79.55)	107.9 (88.28 - 131.8)
ACP-02	146.6 (123.1 - 174.7)	119.8 (96.14 - 149.2)	68.98 (46.85 - 101.6)	75.48 (59.79 -95.29)
ACP-03	89.06 (78.23 - 101.4)	83.44 (71.30 - 97.66)	57.00 (36.01 - 90.24)	87.80 (61.31 - 125.7)
AGS	88.73 (83.94 - 93.79)	<b>50.36</b> (40.11 - 63.22)	66.96 (50.93 - 88.04)	64.06 (56.95 - 72.05)
MNP-01	101.9 (83.79 - 124.0)	125.1 (104.3 - 150.0)	105.2 (93.22 - 118.6)	133.3 (110.0 - 161.5)

IC [95%]: intervalo de confiança de 95%, IC50: concentração inibitória média máxima.

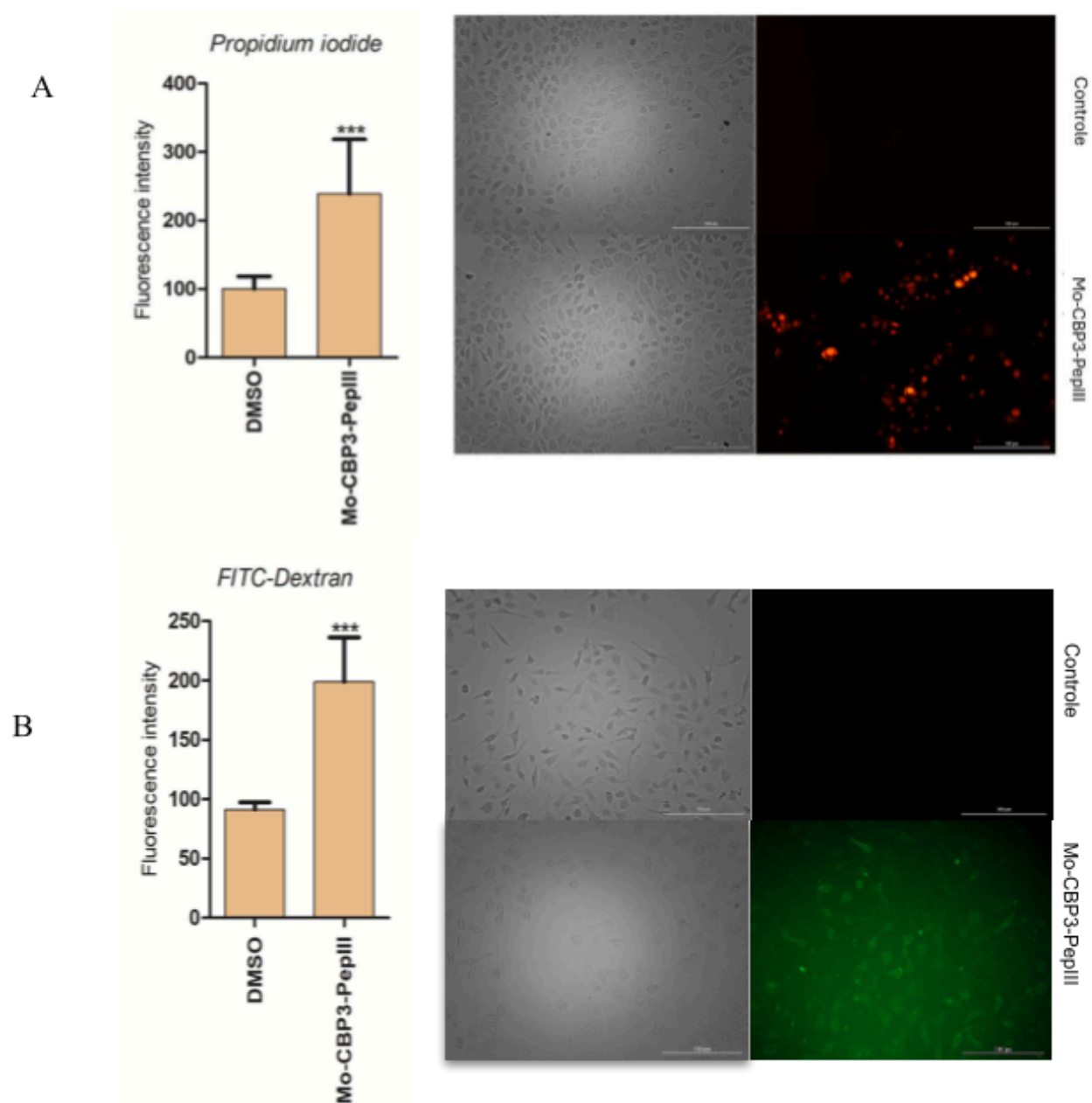
O peptídeo *Mo* – CBP<sub>3</sub> - PepIII apresentou maior atividade citotóxica na linhagem AGS, com valor de CI<sub>50</sub> de 50,36 µg/mL. Para a linhagem gástrica não

tumoral MNP-01, o valor de  $CI_{50}$  observado foi de 125,1  $\mu\text{g/mL}$ . Com base nesses resultados, foi calculado o índice de seletividade (IS), que apresentou valor de 2,48 para o Mo-CBP3-PepIII. Para possibilitar a comparação com o controle positivo descrito na literatura, os valores de  $CI_{50}$  expressos em  $\mu\text{g/mL}$  foram convertidos para  $\mu\text{M}$ . Após a conversão, o Mo-CBP3-PepIII apresentou  $CI_{50}$  de 72,7  $\mu\text{M}$  na linhagem AGS e 180,6  $\mu\text{M}$  na linhagem MNP-01.

## **5.2 $Mo\text{-}CBP_3\text{-}PepIII$ promove aumento da permeabilidade de membrana em células AGS**

Investigou-se o impacto do *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* sobre a integridade da membrana plasmática de células AGS utilizando os marcadores fluorescentes iodeto de propídio (IP), que indica aumento na permeabilidade de membrana, e FITC-Dextran, marcador que indica a formação de poros. A análise de fluorescência com IP revelou um aumento significativo na intensidade de fluorescência nas células tratadas com *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* em comparação ao controle tratado com DMSO, sugerindo comprometimento da permeabilidade da membrana. As imagens confirmam a entrada do marcador em diversas células do grupo tratado, indicando aumento na permeabilidade da membrana induzida pelo peptídeo (Figura 4A).

De forma complementar, o ensaio com FITC-Dextran também demonstrou aumento expressivo da fluorescência nas células tratadas com o peptídeo, reforçando o resultado observado com IP. A captação intracelular de FITC-Dextran, um marcador de grande peso molecular (6 kDa), indica alterações na permeabilidade da membrana plasmática, permitindo a passagem de moléculas com o tamanho de até 6kDa (Figura 4B). Em conjunto, esses resultados indicam que o *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII*, compromete a barreira seletiva da membrana.

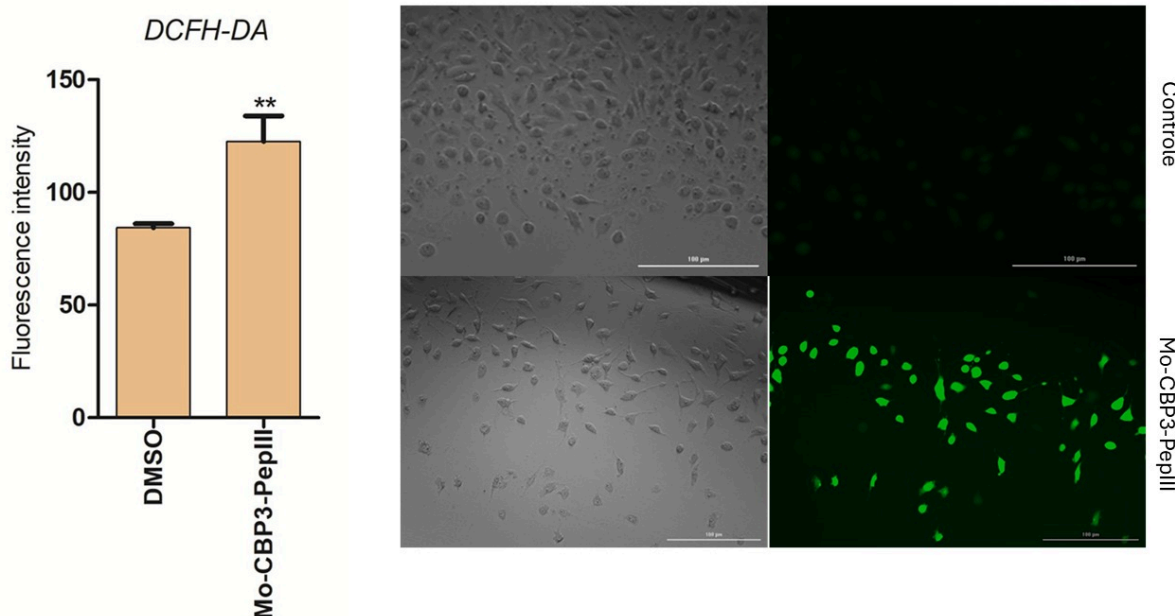


**Figura 4 - Análise de mecanismo de ação do Mo-CBP3-PepIII por meio de IP e FITC-Dextran.** (A) Aumento da captação de iodeto de propídeo (IP) após tratamento com Mo-CBP3-PepIII indica dano à membrana. (B) Maior internalização de FITC-dextran (6kDa) nas células tratadas sugere aumento da permeabilidade. Imagens de fluorescência, representados por desvio padrão. Diferenças significativas: \* $P < 0,05$ ; \*\*\* $P < 0,001$ .

### 5.3 Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII induz estresse oxidativo em células AGS

A produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) foi avaliada através do corante fluorescente DCFH-DA. O tratamento com Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII resultou em aumento significativo na fluorescência em comparação ao controle tratado com DMSO ( $p < 0,01$ ), indicando o acúmulo de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e sugerindo o estresse oxidativo (LAM et al., 2020). Esse aumento também foi observado nas

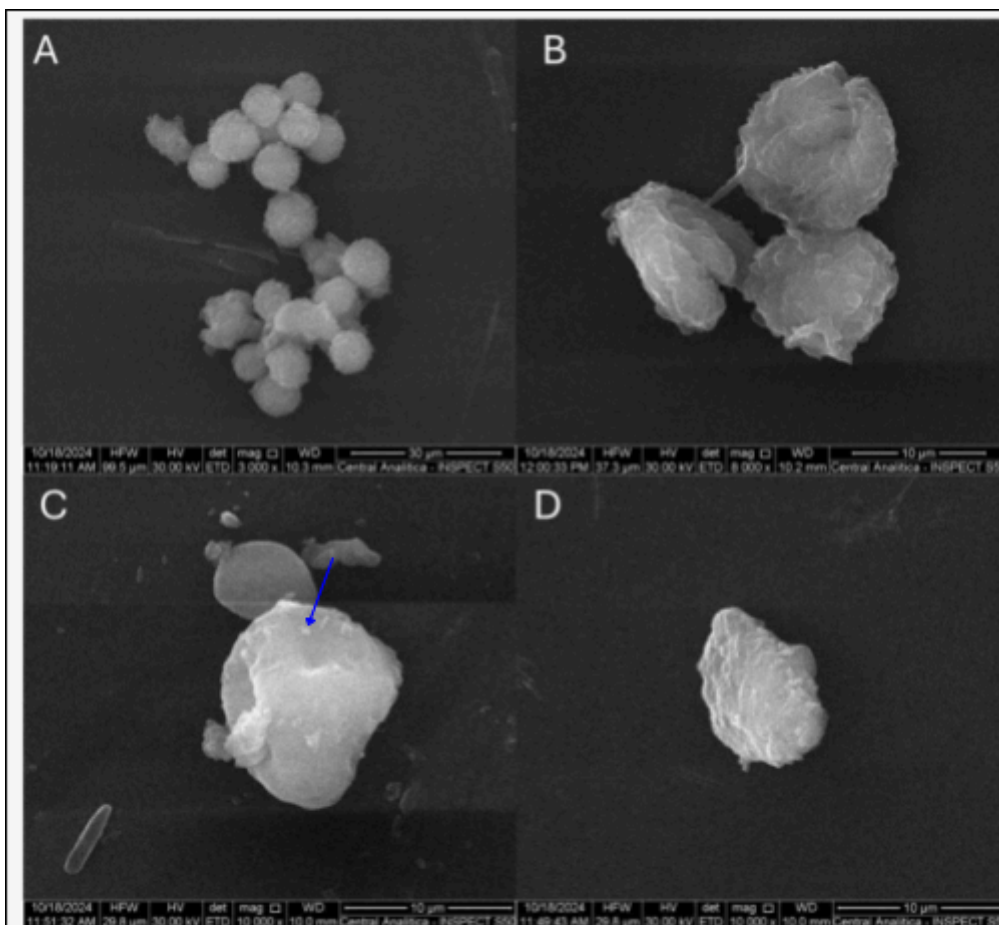
imagens de microscopia de fluorescência, que evidenciaram maior intensidade de fluorescência verde nas células tratadas (Figura 5).



**Figura 5 - Avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) em células AGS tratadas com Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII.** Quantificação da intensidade de fluorescência mostrou aumento significativo da produção de EROs no grupo tratado em comparação ao controle DMSO. Imagens representativas de microscopia de fluorescência evidenciam maior emissão de fluorescência verde nas células tratadas, indicando maior estresse oxidativo. Escala: 100µm. Dados representados como média ± desvio padrão.

#### 5.4 Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII induz alterações morfológicas em células AGS

As alterações morfológicas induzidas pelo tratamento das células AGS com o peptídeo Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII foram avaliadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV). As imagens foram obtidas em diferentes magnificações, permitindo a análise tanto do padrão geral de agrupamento celular quanto de detalhes da superfície celular (Figura 6). Na Figura 6A, observa-se um agrupamento de células com morfologia esférica e organização compacta, características compatíveis com células AGS controle. Em contraste, as células tratadas com o Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII apresentaram alterações morfológicas, incluindo aumento na rugosidade da superfície celular, perdendo seu aspecto liso, contínuo e homogêneo (Figura 6B e D), depressões na estrutura celular (Figura 6C), e perda do contorno celular, indicando os primeiros sinais de comprometimento da integridade e aumento da permeabilidade da membrana plasmática.



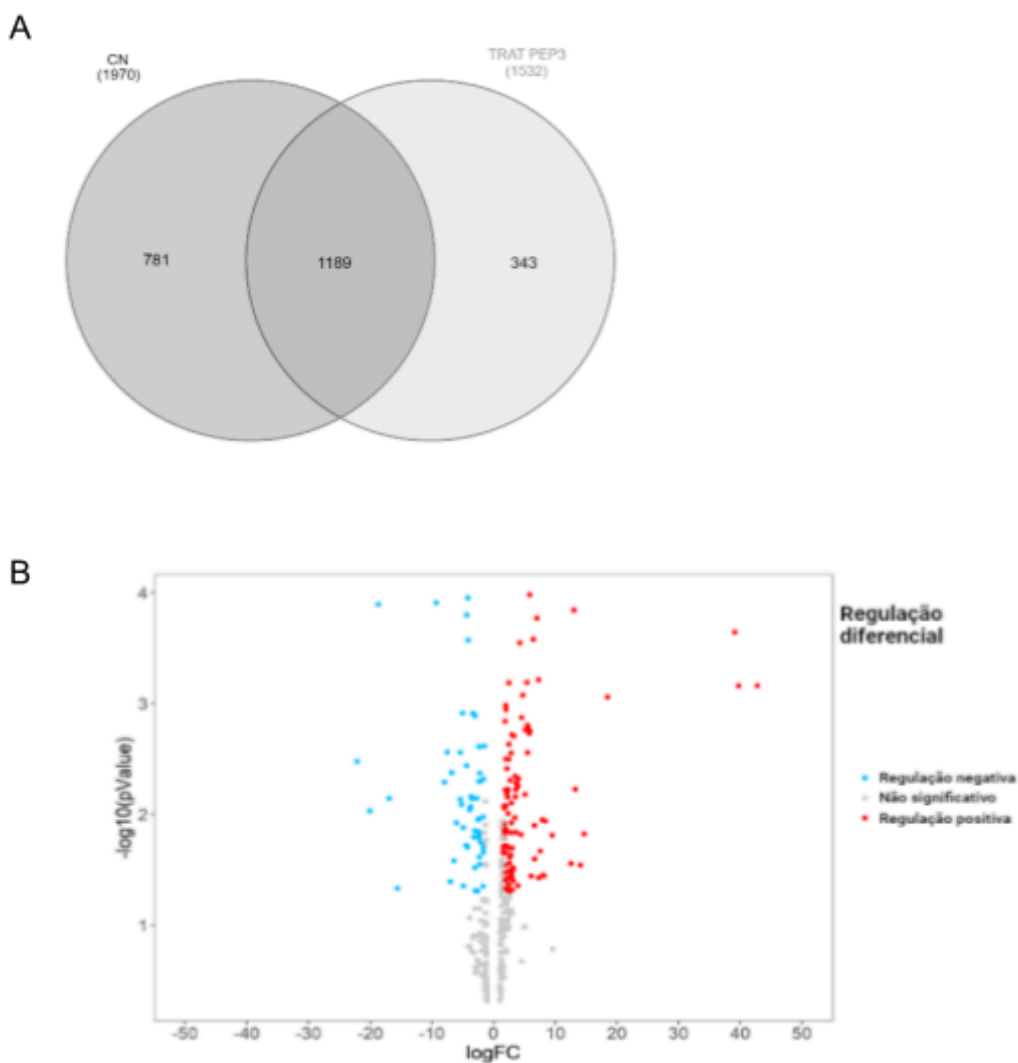
**Figura 6 -** *Imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) de amostras analisadas. (A) Células controle sob aumento de 3.000×, evidenciando agrupamento celular com morfologia esférica, superfície lisa e organização compacta. (B) Células com tratamento, em ampliação de 8.000×, apresentando a perda da superfície lisa e a presença de rugosidades e contornos bem definidos, sugerindo início de alterações morfológicas. (C) Célula tratada visualizada em 10.000×, com alterações morfológicas aparentes, presença de estruturas menores associadas e contornos irregulares. Presença de bolhas na superfície, como visualizado na seta azul (D) Células tratadas em 10.000×, evidenciando rugosidade e possível comprometimento da integridade estrutural.*

### 5.5 Tratamento com *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* alterou o perfil proteico das células AGS

Para compreender melhor o efeito do *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* sobre as células, foi realizada uma análise proteômica com objetivo de avaliar alterações no perfil de proteínas das células AGS. Na Figura 7A, o diagrama de Venn apresenta as proteínas exclusivas detectadas no grupo controle (CN) e no grupo tratado com *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII*, bem como as proteínas compartilhadas em ambos os grupos, revelando alterações no perfil proteico após o tratamento. No total, foram detectadas 3502 proteínas. Destas, 1970 proteínas foram identificadas no grupo CN, enquanto 1532 proteínas foram detectadas no grupo tratado com *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII*. Na intersecção entre os dois grupos, foram identificadas 1189 proteínas compartilhadas. Em relação às proteínas exclusivas, 781 proteínas foram detectadas apenas no CN

e não foram identificadas após o tratamento com o peptídeo. Esses dados sugerem que o *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII foi capaz de reduzir abaixo do nível de detecção da máquina uma ampla gama de proteínas, que podem estar associadas à interrupção de vias essenciais para a sobrevivência.

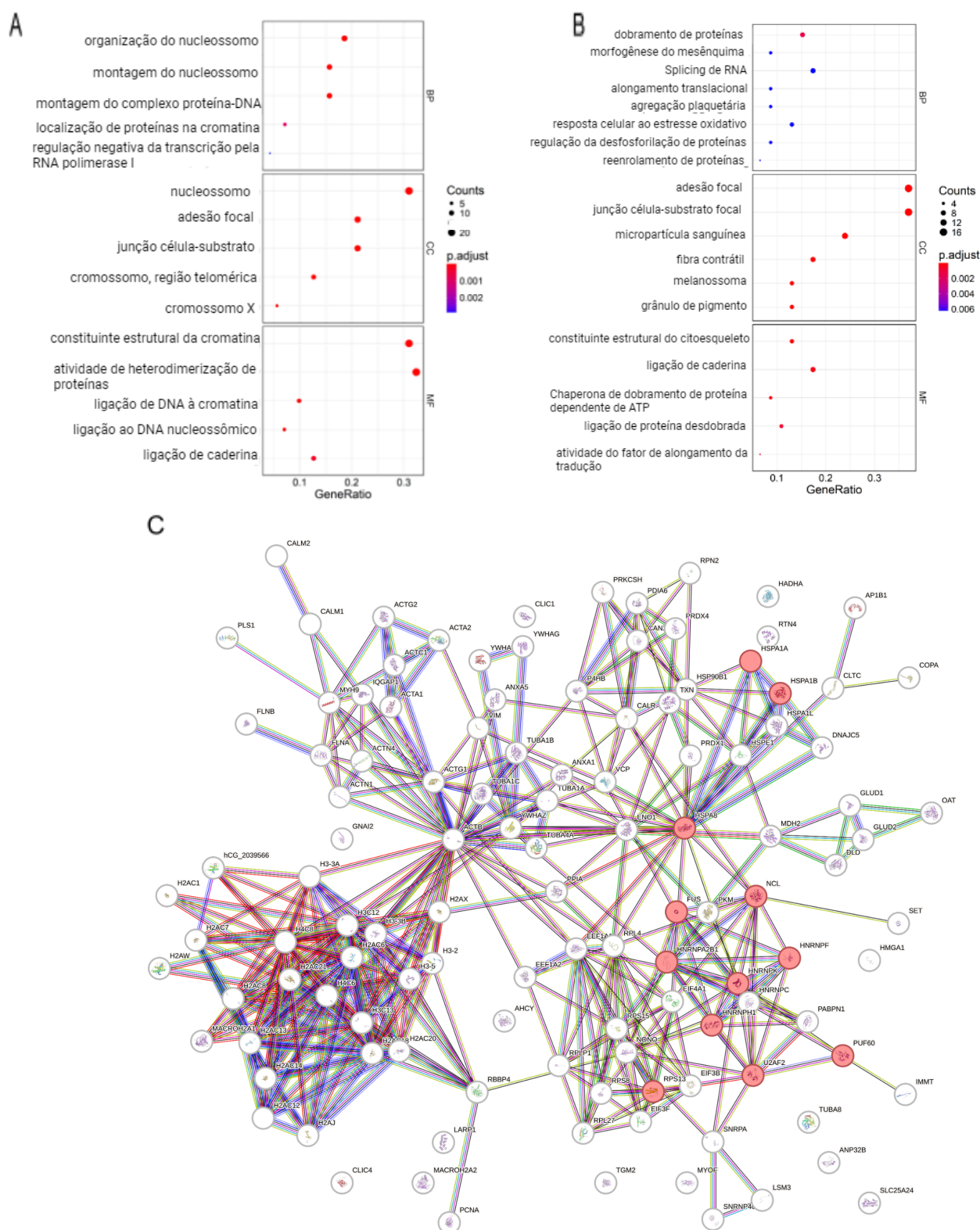
No entanto, na parte exclusiva do tratamento, se observou 343 proteínas, não detectadas na condição controle, indicando que essas proteínas passaram a ser observadas após a exposição ao peptídeo. Diante disso, sugere-se que essas proteínas estejam associadas a processos relacionados à redução da viabilidade celular. Essa redução do número de proteínas e a aparição de um novo conjunto proteico no grupo tratado reforçam que o peptídeo induz uma reprogramação celular significativa, capaz de modificar vários



**Figura 7 - Análise do perfil proteômico associadas às proteínas diferencialmente expressas.** (A) Diagrama de Venn com as proteínas compartilhadas e exclusivas do grupo controle e tratado. (B) Gráfico de vulcão representando as proteínas com expressão diferencial do grupo compartilhado (CN e Tratado).

processos internos na linhagem AGS. O volcano plot foi construído com base nos valores de logaritmo base 2 da variação no acúmulo proteico ( $\log_2 FC$ ) obtidos através das análises no PatternLab. Assim, as proteínas caracterizadas como reguladas positivamente estão representadas em vermelho, demonstrando um aumento no acúmulo dessas proteínas após o tratamento com o *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII. E as proteínas caracterizadas como reguladas negativamente estão representadas em azul, demonstrando um baixo acúmulo após o tratamento com o *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII. As proteínas com variação sem significância estatística entre os grupos estão representadas em cinza (Figura 7B). No eixo X é representado o  $\log_2 FC$  que reflete a diferença de abundância do grupo compartilhado (CN e TRAT). No eixo Y é representado o valor de  $-\log_{10} FC(p)$  que expressa o grau de significância estatística dessa diferença.

Em relação aos processos biológicos (BP) entre o grupo controle e o tratado com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII, as proteínas acumuladas para cima estavam relacionadas à estrutura da cromatina e organização do DNA. Nos processos associados ao componente celular (CC), as proteínas acumuladas para cima apresentaram uma relação com estruturas nucleares e interação célula-matriz extracelular. E as funções moleculares (MF) estavam ligadas a interação com o DNA e regulação estrutural da cromatina (Figura 8A). As proteínas acumuladas para baixo no processo biológico (BP) estão associadas a manutenção da homeostase e controle do estresse celular. No componente celular (CC) foram observadas a relação com adesão celular e ao citoesqueleto. E as funções moleculares (MF) estavam ligadas ao controle de qualidade proteica, dobramento das proteínas e regulação da tradução (Figura 8B). Na figura 8C observa-se a análise da rede de interação proteína-proteína (PPI) realizada no STRING, onde foram organizadas as proteínas diferencialmente reguladas em módulos, após o tratamento formaram módulos altamente conectados, indicando participação em vias celulares importantes.



**Figura 8 - Análise do perfil proteômico e vias GO associadas às proteínas diferencialmente expressas. (A) Análise de enriquecimento funcional (GO) das proteínas reguladas para cima do grupo das compartilhadas (controle e tratado), distribuídas nas categorias: processo biológico (BP), componente celular (CC) e função molecular (MF). (B) Análise de enriquecimento funcional (GO) das proteínas reguladas para baixo do grupo das compartilhadas (controle e tratado), distribuídas nas categorias: BP, CC e MF. (C) A partir do banco de dados**

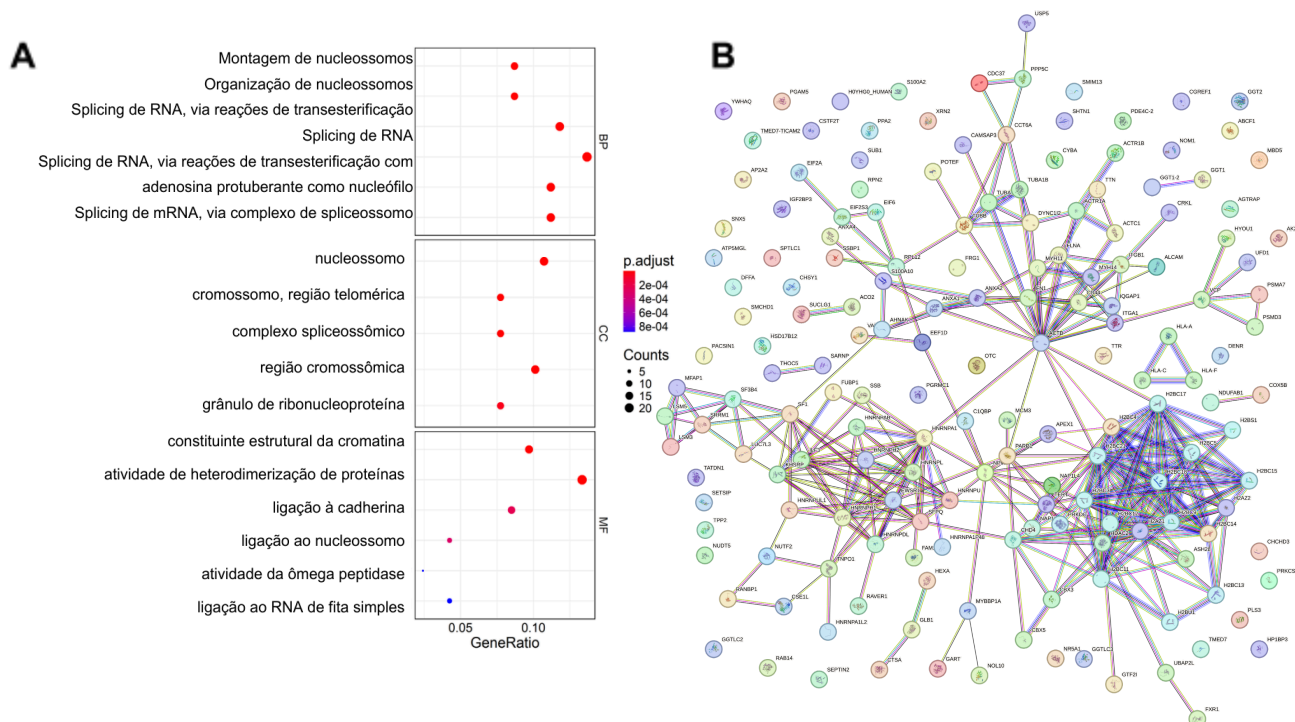
*STRING*, foi construído uma rede de interação proteína-proteína com as proteínas diferencialmente expressas entre os grupos analisados.

### **5.6 Proteínas exclusivas do grupo controle associadas à progressão tumoral foram suprimidas com o tratamento do *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII***

Como visto no diagrama de Venn (Figura 7A), das 1970 proteínas identificadas nas células AGS sem o tratamento, foram detectadas 781 proteínas exclusivas. Esse dado demonstra que, após o tratamento com *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* essas proteínas se tornaram ausentes e não foi possível ser detectada por ter uma menor abundância. Conforme o enriquecimento funcional é possível observar uma ampla diversidade de processos biológicos e funções celulares (Figura 9A). Nos dados obtidos no *STRING* sobre PPI (protein-protein interaction) observa-se a análise da rede de interação proteína-proteína que revelou as proteínas diferencialmente reguladas e a formação de módulos altamente conectados, indicando participação em vias celulares importantes, como a progressão tumoral (Figura 9B).

Com base na anotação funcional destacamos as seguintes proteínas relacionadas à proliferação celular incluíram NPM1 (nucleofosmina 1), VARS1 (aminoacil-tRNA sintetase valina 1), DENR (proteína associada à reiniciação da tradução), EIF6 (fator de iniciação da tradução eIF6), EEF1D (fator de alongamento da tradução 1 delta) e PSMA7 (subunidade alfa 7 do proteassoma).

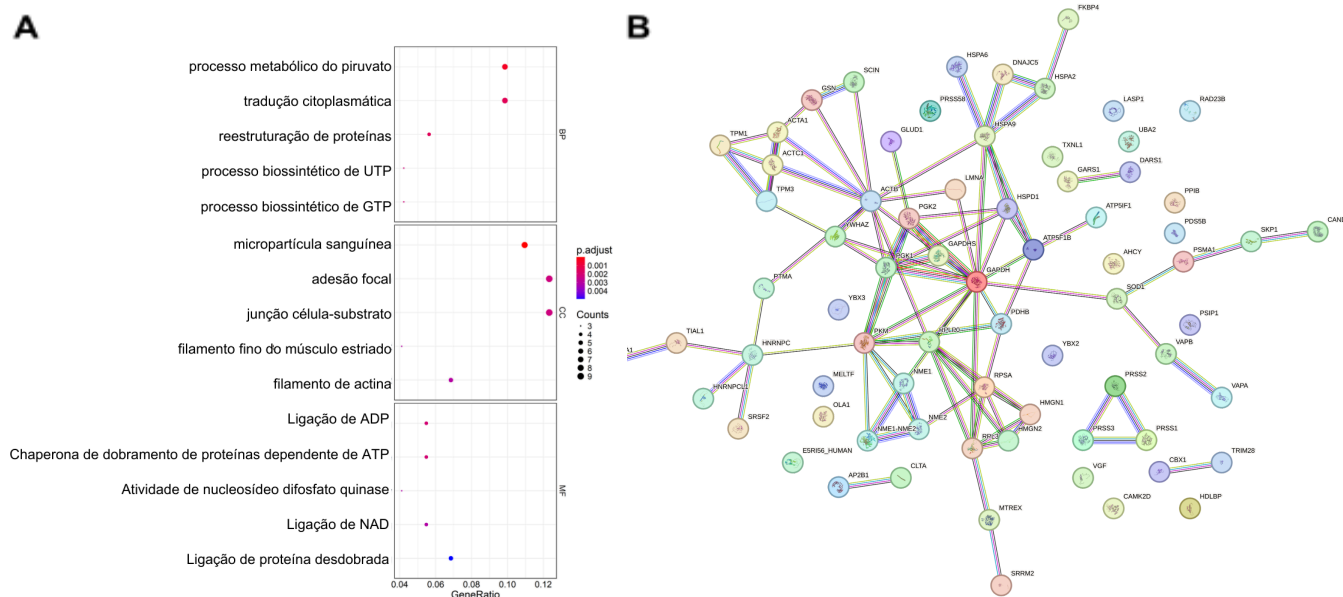
As proteínas associadas ao metabolismo energético compreenderam citocromo c oxidase subunidade 5B (COX5B), adenilato quinase 2 (AK2) e fosfatase serina/treonina mitocondrial (PGAM5). O grupo de proteínas relacionadas ao remodelamento do citoesqueleto incluiu tubulinas (TUBA1A, TUBB), actinas (ACTB, ACTC1, PLS3), proteínas de adesão e ligação à matriz extracelular (ITGB1, ITGA1, FN1) e proteínas envolvidas na organização estrutural celular (IQGAP1, PGRMC1). As proteínas associadas ao reparo de DNA incluíram poli (ADP-ribose) polimerase 1 (PARP1), proteína quinase dependente de DNA (PRKDC), endonuclease/apurina-apirimidina 1 (APEX1) e o componente 3 do complexo de manutenção de minicromossomos (MCM3). Por fim, as proteínas envolvidas na resposta ao estresse celular incluíram proteína de ligação ao complemento C1q (C1QBP), anexinas (ANXA1, ANXA2, ANXA4), proteína 1 induzida por hipóxia do retículo endoplasmático (HYOU1), proteína desubiquitinase 5 (USP5), proteína S100-A10 (S100A10) e a subunidade leve 2 da  $\gamma$ -glutamiltransferase (GGTLC2).



**Figura 9 - Análise funcional e rede das proteínas exclusivas do grupo controle negativo.** (A) Análise de enriquecimento funcional GO das proteínas exclusivas do controle: processo biológico (BP), componente celular (CC) e função celular (MF). (B) A rede de interação proteína-proteína foi usada a plataforma STRING para gerar a interação das proteínas exclusivas do controle.

### 5.7 Proteínas exclusivas do grupo tratado com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII apresentam um aumento de proteínas supressoras do câncer

No diagrama de Venn (Figura 7A) foram detectadas 343 proteínas exclusivas nas células AGS tratadas, das quais 11 foram identificadas como supressoras de tumor. Esses dados indicam que, após o tratamento com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII, essas proteínas apresentaram aumento de expressão, sendo mais facilmente detectáveis. O enriquecimento funcional revelou uma ampla diversidade de processos biológicos e funções celulares em que essas proteínas estão envolvidas (Figura 10A). As análises do STRING ilustram conexões significativas entre as proteínas exclusivas do grupo tratado, mostrando interações e módulos funcionais relacionados a vias importantes na progressão tumoral (Figura 10B). As proteínas identificadas foram: Tiorredoxina-like 1 (TXNL1), Gelsolina (GSN), nucleosídeos difosfatos quinases (NME1, NME2, NME2P1, NME1-NME2), Proteína ribossomal L3 (RPL3), Tropomiosina (TPM1), piruvato desidrogenase B (PDHB) e PDS5 coesina B (PDS5B).



**Figura 10 - Análise funcional e rede das proteínas exclusivas do grupo tratado com Mo-CBP3-PepIII. (A) Análise de enriquecimento funcional GO das proteínas exclusivas do grupo tratado: processo biológico (BP), componente celular (CC) e função celular (MF). (B) A rede de interação proteína-proteína foi usada a plataforma STRING para gerar a interação das proteínas exclusivas do controle.**

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 Avaliação da citotoxicidade revela potente atividade do Mo-CBP3-PepIII em células AGS

O câncer gástrico é um grande desafio na saúde pública, pois é responsável por milhares de mortes anualmente e ocupa a quinta posição entre as malignidades mais diagnosticada no mundo (BRAY et al., 2024). Diante desse cenário, novas abordagens terapêuticas vêm sendo investigadas, e o peptídeo Mo-CBP3-PepIII destacou-se pelo seu potencial efeito anticancerígeno, o que motivou a realização de estudos que pudessem confirmar essa atividade.

Diante disso, os resultados da análise de citotoxicidade indicam uma alta sensibilidade da linhagem AGS ao tratamento com Mo-CBP3-PepIII, sugerindo uma atuação citotóxica eficaz do peptídeo nessa linhagem. O Mo-CBP3-PepIII apresentou maior atividade citotóxica em células AGS, com valor de  $CI_{50}$  de 50,36  $\mu\text{g/mL}$ , uma linhagem amplamente utilizada em estudos de câncer gástrico e reconhecida por seu perfil agressivo. Adicionalmente, os ensaios realizados com a linhagem gástrica não tumoral MNP-01, que apresentou  $CI_{50}$  de 125,1  $\mu\text{g/mL}$ ,

demonstraram que o Mo-CBP3-PepIII apresenta seletividade para linhagens cancerígenas quando comparado às células saudáveis (Tabela 1).

Esse resultado indica que concentrações mais elevadas do Mo-CBP3-PepIII são necessárias para induzir citotoxicidade em células não tumorais ( $IC_{50} = 125 \mu M$ ), quando comparadas às células tumorais, reforçando a menor toxicidade do peptídeo nesse tipo celular e sua seletividade para células tumorais. Diante disso, o índice de seletividade (IS) foi calculado, apresentando valor de 2,48. De acordo com Abd El-Sattar et al. (2021), moléculas com  $IS > 2$  são classificadas como de seletividade moderada, indicando uma preferência por células tumorais em comparação às células não tumorais.

Em contraste com dados disponíveis na literatura, observa-se que alguns quimioterápicos convencionais, como doxorrubicina e cisplatina, apresentam baixa seletividade e alta toxicidade, o que resulta em diversos efeitos colaterais que comprometem o sucesso terapêutico (EL-SAYYAD et al., 2009; IBRAHIM et al., 2022). No estudo de Garbuz et al. (2025), foram relatados valores de IS que variam entre 0,05 a 1,8 para cisplatina e doxorrubicina, indicando seletividade reduzida. De acordo com Abd El-Sattar et al. (2021), valores de  $IS < 2$  são classificados com baixa seletividade. Assim, o Mo – CBP<sub>3</sub> – PepIII, que apresentou o melhor valor de  $CI_{50}$  e um IS de 2,48, demonstra toxicidade e seletividade moderada em células do câncer gástrico.

Diversos estudos vêm avaliando a citotoxicidade de peptídeos em diferentes linhagens tumorais, incluindo a AGS. Assim como os dados apresentados neste trabalho, estão expressos em  $\mu g/mL$ . Foi necessário, para permitir uma comparação mais precisa com o controle positivo que utiliza  $\mu M$  como unidade, a conversão dos valores. Após essa conversão, os dados apresentaram um valor de  $CI_{50}$  de  $72,7 \mu M$  na linhagem AGS e  $180,6 \mu M$  na MNP-01. Dito isto, os dados encontrados na literatura evidenciam diversos peptídeos que demonstraram citotoxicidade seletiva em células cancerígenas (PAN et al., 2013; FATHIZADEH et al., 2021).

Por exemplo, a combinação dos peptídeos Enterocina A e Colicina E1 apresentou  $CI_{50}$  de  $60,41 \mu g/mL$  em 24 horas, indicando efeitos citotóxicos e indução de apoptose em linhagens AGS (ANKAIAH, DASARI et al., 2017; FATHIZADEH et al., 2021). A lactoferricina B, por sua vez, induziu apoptose em células AGS com  $IC_{50}$  de  $64 \mu M$  (PAN et al., 2013). Outro peptídeo, o PepGAT, exibiu  $CI_{50}$  de  $125,4 \mu M$  após 72 horas em células de câncer colorretal, com ação citotóxica seletiva

associada à interação com a membrana, formação de poros e indução de apoptose (MESQUITA et al., 2024; SOUZA et al., 2025). Já o peptídeo Ple-a apresentou  $CI_{50}$  de 197  $\mu$ M em células tumorais e baixa toxicidade em fibroblastos 3T3, evidenciando seletividade (HSU et al., 2022). Esses achados reforçam o potencial terapêutico dos peptídeos como agentes de terapia direcionada a diferentes tipos de cânceres, e apontam o *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* como um agente relevante para estudos mais aprofundados.

## **6.2 *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* induz aumento da permeabilidade da membrana plasmática em células AGS**

A membrana plasmática tem sido reconhecida como um alvo estratégico para terapias antitumorais, especialmente no contexto de peptídeos sintéticos com ação seletiva (MORAVEJ et al., 2018; LIMA et al., 2021). Nesse contexto, os resultados (Figura 4) estão de acordo com estudos anteriores do grupo de pesquisa que demonstraram o potencial citotóxico de peptídeos derivados da proteína *Mo-CBP<sub>3</sub>* sobre membranas. Onde mostraram que os peptídeos derivados dessa proteína, entre eles o *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* penetrou na membrana de microrganismos patogênicos como *Staphylococcus aureus* e *Candida parapsilosis*, sem afetar células humanas normais, apresentando seletividade e até formação de poros na membrana. Ainda realizaram uma análise por ferramentas de bioinformática que previu que *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* é um peptídeo penetrante da membrana celular (OLIVEIRA et al., 2019). Outros peptídeos derivados dessa proteína *Mo-CBP<sub>3</sub>* também apresentaram danos a membrana e formação de poros, indicando um mecanismo que se observa presente nesses peptídeos (BRANCO et al., 2022).

Considerando esse tipo ação em microrganismos, estudos recentes têm ampliado a investigação desses mecanismos também em células tumorais, devido à toxicidade seletiva que apresentam. Nesse contexto, um estudo em câncer colorretal, utilizou os mesmos marcadores para avaliar o efeito de peptídeos bioativos PepGAT e PepKAA sobre diversas linhagens cancerígenas, relatando aumento da permeabilidade da membrana e evidências de formação de poros, além da indução de apoptose (MESQUITA et al., 2024). Dessa forma, foi observado que os danos físicos induzidos pelos peptídeos podem superar os mecanismos de resistência das células tumorais, já que, ao aumentarem a permeabilidade

membranar e formarem poros na membrana, atuam sem depender de mecanismos intracelulares (JAHANAFROOZ; MOKHTARZADEH, 2022; MESQUITA *et al.*, 2024).

Outro peptídeo é o ppM1 formou poros de 4 a 8 kDa transmembranares irreparáveis em várias células tumorais, levando a liberação de LDH (lactato Desidrogenase) intracelular e a morte celular (LI *et al.*, 2022). A melitina, outro exemplo de peptídeo formador de poros, também atua pela permeabilização de membrana e formação de poros, que promove efluxo de íons, causando uma desordem na bicamada fosfolipídica e resultando em estresse oxidativo e indução de ferroptose em células tumorais (Yu *et al.*, 2023).

Conforme os dados encontrados na literatura, em comparação com os resultados do *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII, o peptídeo causa a alteração da integridade da membrana e induz formação de poros. Embora as consequências desses efeitos ainda precisem de novas investigações, é provável que esses danos levem a morte celular, como visto em outros peptídeos formadores de poros, além de superar o mecanismo de resistência das células tumorais.

### **6.3 *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII desencadeia estresse oxidativo em células gástricas tumorais**

O tratamento com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII promoveu aumento significativo na produção de EROs em células AGS, evidenciado pela maior fluorescência do DCFH-DA em relação ao controle, indicando indução de estresse oxidativo (Figura 5). O aumento da produção de EROs induzido por *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII pode estar diretamente relacionado ao seu potencial citotóxico, uma vez que altos níveis dessas espécies podem causar danos a lipídios, proteínas e DNA, favorecendo apoptose ou necrose (TRACHOOTHAM *et al.*, 2009). Esse resultado complementa os dados de integridade de membrana observados com IP e FITC-Dextran, sugerindo que a ação do *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII envolve não apenas alterações estruturais na membrana, mas também desequilíbrio em redox intracelular (Figura 4 e 5).

Muitos quimioterápicos convencionais atuam causando ROS nas células cancerígenas, como o irinotecano que ao acumular EROs nas células tumorais, leva a autofagia e apoptose em câncer gástrico (ZHU *et al.*, 2020). No mesmo sentido, em um estudo com 5-fluorouracil (5-FU), demonstrou que ao reduzir a expressão de histona metiltransferase G9a levou a um aumento de EROs e promoveu apoptose por meio da ativação da via ROS/JNK (LOU *et al.*, 2019).

Muitos peptídeos atuam por meio desse mesmo mecanismo de acúmulo de EROs, induzindo até morte celular, como visto nos quimioterápicos. Um estudo com linhagens de câncer colorretal e peptídeos bioativos induziram o acúmulo de EROs, promovendo morte celular (MESQUITA *et al.*, 2024). Estudos observaram que esse mecanismo está presente em muitos outros peptídeos, como o peptídeo Moricina sintético, que induziu morte celular mediada no acúmulo de EROs na linhagem de câncer de mama MDA-MB-231. Além disso, foi visto que a maior produção de EROs na linhagem MDA-MB-231 podem levar a maior expressão da proteína p53 e como se sabe o p53 é um gene supressor de tumor que com o aumento de sua expressão induz a morte celular (AHMAD *et al.*, 2022).

Dessa forma, os resultados do presente estudo sugerem que a indução de EROs pode atuar de maneira combinada com outros mecanismos, como a permeabilização da membrana plasmática compatível com a formação de poros, contribuindo para a morte celular tumoral em células AGS. A formação de poros na membrana atuam como um evento inicial que leva a morte celular, ao promover desequilíbrio iônico e estresse celular (PINCUS *et al.*, 2024). Esses achados reforçam o potencial do Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII como uma estratégia terapêutica promissora.

#### **6.4 Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII induziu alterações morfológicas marcantes nas células AGS**

As alterações morfológicas observadas em células tumorais representam uma consequência direta de danos estruturais induzidos pelo Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII, sendo frequentemente associadas à desestabilização da membrana plasmática (Figura 6). Os resultados corroboram com estudos anteriores que demonstraram a capacidade de peptídeos bioativos de induzir morte celular por meio de danos a membrana (OLIVEIRA *et al.*, 2019; BRANCO *et al.*, 2022; MESQUITA *et al.*, 2024). Outros estudos com peptídeos apresentaram mecanismos similares aos encontrados no MEV do Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII, como no estudo com os peptídeos PepGAT e PepKAA em câncer colorretal, onde apresentaram alterações no formato celular, rugosidade, deformação celular, indicação da formação de poros e danos a membrana, semelhante ao que foi visto na microscopia do Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII (MESQUITA *et al.*, 2024).

Análises por microscopia eletrônica de varredura (MEV) demonstraram que o peptídeo melitina, quando testado nas linhagens AGS, COLO205 e HCT-15 promoveu alterações significativas na morfologia celular indicando perda da integridade da membrana, foi observado também granularidade, forma irregular da membrana e poros na superfície (SOLIMAN et al., 2019). Outro peptídeo que apresenta essas características morfológicas foi o magainina II em câncer de bexiga, onde também aparentou a presença de poros e membrana rompida no MEV (LEHMANN et al., 2006).

Portanto, os dados obtidos por MEV reforçam que o peptídeo *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* exerce efeito citotóxico sobre as células AGS, promovendo alterações morfológicas significativas, incluindo desestruturação celular, comprometimento da integridade da membrana plasmática, aumento da rugosidade da superfície e a presença de protuberâncias ou afundamentos, compatíveis com alterações estruturais associadas ao início de processos de permeabilização da membrana. Os resultados estão de acordo com dados da literatura, que descrevem mecanismos de ação de peptídeos anticâncer capazes de provocar os mesmos tipos de danos celulares graves.

### **6.5 Comportamento das proteínas compartilhadas após o tratamento com *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII***

A análise das proteínas compartilhadas entre os grupos controle e tratado permitiu avaliar as alterações proteômicas induzidas pelo *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII*, fornecendo informações sobre os possíveis mecanismos moleculares envolvidos em sua atividade citotóxica. Para uma melhor interpretação biológica, essas proteínas foram organizadas de acordo com suas funções celulares, destacando-se categorias relacionadas ao metabolismo energético, proliferação celular, organização do citoesqueleto e resposta ao estresse.

Entre as proteínas associadas ao metabolismo energético e ao estresse oxidativo, destacam-se a piruvato quinase (PKM), a fosfopiruvato hidratase (ENO1) e a tioredoxina (TXN) apresentaram redução significativa em sua abundância, com *fold change* de -5,41, -16,93 e -5,39 após o tratamento com o *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII*. A diminuição dessas proteínas pode comprometer o crescimento celular e a capacidade de adaptação tumoral a condições ambientais adversas.

No caso da PKM, sua presença é elevada em células com alta taxa proliferativa, como as neoplásicas e embrionárias. A superexpressão dessa proteína está associada ao aumento da malignidade e ao fortalecimento do efeito Warburg, fundamental para a sobrevivência e crescimento do câncer gástrico (DAI *et al.*, 2022). Em contrapartida, estudos demonstram que a redução da PKM inibe o crescimento tumoral e diminui o efeito Warburg (SHIROKI *et al.*, 2017; LV *et al.*, 2021).

A ENO1, por sua vez, é considerada uma oncoproteína multifuncional. Quando localizada na superfície celular, favorece invasão tumoral e metástase, porém ao ser encontrada no ambiente intracelular, sustenta a proliferação ao facilitar a glicólise. Além disso, contribui para quimiorresistência e baixa infiltração de células T, B e natural killers, ativando vias como PI3K/AKT e HIF-1 $\alpha$ , que promovem sobrevivência celular e angiogênese (LI *et al.*, 2024). Em estudos *in vitro*, a inibição de ENO1 reduziu o consumo de glicose e aumentou a sensibilidade à cisplatina (YANG *et al.*, 2020). Nesse contexto, o *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII mostrou efeito expressivo, reduzindo sua abundância em 16 vezes, sugerindo um possível impacto direto nas vias metabólicas.

Da mesma forma, a TXN também apresentou diminuição relevante. Estudos indicam que sua superexpressão está associada a um prognóstico ruim e maior agressividade tumoral em pacientes com câncer gástrico. Ensaios *in vitro* em linhagens AGS confirmam que a redução de TXN inibe proliferação, migração e invasão, além de reduzir a atividade da via AKT, crucial para o crescimento tumoral (SHANG *et al.*, 2019).

Esse padrão de supressão também foi observado em proteínas intimamente relacionadas à proliferação e sobrevivência celular, como o canal de cloreto intracelular 1 (CLIC1), o fator de iniciação da tradução eucariótica 4A1 (EIF4A1) e a ribonucleoproteína nuclear heterogênea C (HNRNPC), que apresentaram fold change de -20,05, -15,59 e -22,10, respectivamente. Essas proteínas, bastante descritas na literatura, reforçam o foco do *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII em alvos de grande impacto na biologia tumoral, além de ser as proteínas de maior redução da abundância.

A CLIC1, por exemplo, desempenha papel relevante na progressão do câncer gástrico, estando envolvida na migração, invasão e sobrevivência celular. Sua redução de 20 vezes neste estudo sugere forte potencial do peptídeo em limitar a

agressividade tumoral, corroborando achados prévios que relacionam a inibição de CLIC1 à regulação de integrinas e de vias de sinalização como PI3K/AKT e MAPK/ERK (LI *et al.*, 2018). Além disso, foi demonstrado que sua expressão elevada confere resistência à cisplatina e vincristina em células AGS, enquanto a diminuição de CLIC1 pode restaurar a sensibilidade a esses quimioterápicos em uso combinado (NONG *et al.*, 2024).

A proteína EIF4A1, reduzida em 15 vezes, é essencial no início da tradução. Sua superexpressão em câncer gástrico está associada a má diferenciação tumoral, metástase linfonodal e mau prognóstico (GAO *et al.*, 2020). Ensaios experimentais mostram que EIF4A1 promove migração, invasão e transição epitélio-mesenquimal (EMT) ao modular E-caderina e N-caderina (GAO *et al.*, 2020). Além disso, regula o microambiente tumoral, aumentando VEGFA e NF- $\kappa$ B, o que favorece angiogênese (ZHU *et al.*, 2025). A supressão de EIF4A1, portanto, limita significativamente a progressão tumoral (WEI *et al.*, 2019).

Entre todas as proteínas avaliadas, a HNRNPC apresentou a maior redução, com fold change de -22,10. Sua superexpressão está diretamente associada ao aumento da glicólise aeróbica, acúmulo de lactato, resistência à ferroptose e à oxaliplatina (HUANG *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2025). Esses achados reforçam a importância da ação do *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII sobre alvos críticos para a resistência tumoral.

Além disso, proteínas ligadas à remodelação do citoesqueleto, como actina beta (ACTB), actina gama 1 (ACTG1) e actina alfa 1 (ACTA1), também apresentaram redução, todas com fold change de -4,88. A ACTB, quando inibida, mostrou supressão da migração e invasão por meio das vias NF- $\kappa$ B e Wnt/ $\beta$ -catenina (GU *et al.*, 2021; SAHA *et al.*, 2025). A ACTG1, por sua vez, está relacionada à EMT e à proliferação (WANG *et al.*, 2024), enquanto a ACTA1, embora pouco explorada em câncer gástrico, apresenta evidências relevantes em outros tipos tumorais (SURESH *et al.*, 2021).

Por fim, proteínas de resposta ao estresse e sinalização celular, como HSP90B1 e HSPA1B, também foram significativamente reduzidas pelo *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII, com fold change de -7,03 e -9,31. Essas chaperonas são cruciais para a adaptação da célula tumoral em ambientes hostis, contribuindo para evasão imunológica e resistência a terapias (HUANG *et al.*, 2024; TENG *et al.*, 2018). Assim, sua inibição reforça o potencial do peptídeo em aumentar a vulnerabilidade

tumoral, tornando-a mais suscetível ao mecanismo de ROS induzido pelo peptídeo, como observado neste estudo (Figura 5).

A proteína HSP90B1 é uma chaperona responsável pelo dobramento e estabilização de proteínas, exercendo papel essencial na manutenção da homeostase tumoral. Quando superexpressa, está envolvida no metabolismo celular, no controle do ciclo celular e na ativação de genes de checkpoint imunológico, o que favorece a evasão do sistema imune e contribui para a progressão do câncer. Estudos demonstram que a inibição de HSP90B1 reduz significativamente a proliferação tumoral e a expressão de PD-L1, limitando a capacidade de escape das células tumorais (HUANG et al., 2024). Além disso, foi observado que a alta expressão de HSP90B1 em associação ao STAT3 pode ativar a via AKT/mTOR, mecanismo diretamente relacionado à proliferação, motilidade e adaptação ao estresse celular em câncer gástrico (PEI et al., 2023).

De forma complementar, a proteína HSPA1B, uma isoforma da família HSP70, também está associada à proteção tumoral, principalmente pela sua relação com resistência a medicamentos. Em nosso estudo, sua abundância foi reduzida em 9 vezes pelo tratamento com o *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII*, sugerindo que o peptídeo pode interferir em mecanismos de quimiorresistência. Essa observação é consistente com relatos de que a HSPA1B apresenta expressão aumentada em linhagens de células cancerígenas, correlacionando-se com pior sobrevida e regulação do microambiente tumoral por meio da modulação de células imunes (HE; WANG, 2019). Além disso, a inibição de HSP70 tem sido associada à diminuição da resistência de células de câncer gástrico ao apatinibe, reforçando o potencial terapêutico de seu uso combinado (TENG et al., 2018).

Um resultado interessante foi a presença de proteínas previamente associadas a processos de controle da progressão tumoral entre aquelas que apresentaram aumento de abundância após o tratamento com *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII*. Apesar de ter encontrado um número reduzindo, esses achados são interessantes, pois, aponta para uma modulação do *Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII* na expressão de proteínas supressoras de tumor, embora seu impacto no modelo estudado necessite de investigações.

Entre elas, destaca-se a SLC25A24 que sua abundância aumentou 18 vezes. Embora tenha sido inicialmente descrito como pró-tumoral, com papel na proteção das células contra estresse mitocondrial, estudos recentes no câncer colorretal,

sugerem que ele também pode apresentar efeito supressor, reduzindo proliferação e metástase pela via cGMP/PKG1 e promovendo apoptose mitocondrial (GAO et al., 2025). No câncer gástrico, até o momento, não há dados estabelecidos, mas nossos achados levantam hipótese de que a SLC25A24 possa atuar de forma semelhante ao observado em outros tumores, reforçando a necessidade de novos estudos para confirmar esse papel.

Outra proteína com aumento mais moderado, mas ainda relevante, inclui a Ribonucleoproteína nuclear heterogênea K (HNRNPK) que aumentou 2,36, reforçando os efeitos inibitórios sobre a proliferação celular e a progressão tumoral. A proteína HNRNPK atua como supressora quando superexpressa, reduzindo a proliferação tumoral, formação de colônias *in vitro* e o crescimento *in vivo* pelo eixo p53/ p21/ CCND1. Apresentou correlação negativa com angiogênese, TGF- $\beta$  e a ativação da via Hedgehog, que são vias importantes para a proliferação (HUANG et al., 2017). Contudo, outros estudos indicam que a HNRNPK apresenta papel ambíguo, podendo também atuar de forma pró-tumoral (Barboro et al 2014). Esses achados levantam hipóteses sobre possíveis efeitos de proteínas supressoras induzidos pelo peptídeo, mas novos estudos são necessários para confirmar se o aumento observado tem relevância no câncer gástrico.

#### **6.6 Proteínas exclusivas do grupo controle associadas à progressão tumoral foram suprimidas com o tratamento do Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII**

A identificação de um grande número de proteínas exclusivas no grupo controle, ausentes após o tratamento com Mo-CBP3-PepIII, indica que o peptídeo promove alterações profundas no perfil proteômico das células AGS. No diagrama de Venn (Figura 7A), foram detectadas 781 proteínas exclusivas. Algumas dessas proteínas se destacaram e foram selecionadas em categorias para melhor compreensão dos dados, conforme visto no GO diversos processos biológicos e funções celulares (Figura 8A). Com a classificação realizada pela análise de GO, foi realizada uma segunda classificação com base na literatura para compreender melhor e conectar essas proteínas. Sendo assim, foram divididas e serão descritas em proliferação celular, metabolismo energético, citoesqueleto, reparo e resposta ao estresse.

### 6.6.1 Proteínas associadas à proliferação celular

A proliferação celular depende de inúmeros fatores, como produção acelerada de proteínas, o remodelamento da cromatina e o controle do ciclo celular. Muitos desses processos estão aumentados no câncer gástrico, contribuindo para progressão, mau prognóstico e resistência terapêutica (SOGUTLU et al., 2022). Neste estudo, diversas proteínas abundantemente detectadas no grupo controle apresentaram redução após o tratamento com Mo-CBP3-PepIII, sugerindo um possível efeito antiproliferativo em células de CG.

Entre os mecanismos modulados, destacam-se proteínas envolvidas na biogênese ribossomal e síntese proteica, como NPM1 (Nucleofosmina 1), VARS1 (Aminoacil-tRNA sintetase valina 1), DENR (Proteína associada à reiniciação da tradução), EIF6 (Fator de iniciação de tradução eIF6), EEF1D (Fator de alongamento da tradução 1 delta) e PSMA7 (Subunidade alfa 7 do proteassoma). Apesar dos relatos sobre NPM1, DENR e VARS1 em CG serem escassos, estudos em câncer hepatocelular, cervical, pulmão e outros tumores, indicam seu papel na proliferação e agressividade celular (BOHLEN et al., 2020; CHEN et al., 2021; GAO et al., 2022; HERMÁN-SÁNCHEZ et al., 2025). Já o EIF6 foi associado diretamente a mau prognóstico em CG, e sua inibição reduziu a proliferação, migração e invasão celular (HUANG et al., 2024; HOU et al., 2025). A superexpressão de EEF1D ativa a via PI3K/AKT, promovendo crescimento tumoral no CG (FENG et al., 2025), enquanto a PSMA7 modula a via MAPK, favorecendo proliferação, invasão e metástase (XIA et al., 2019; XIA et al., 2022). Esses achados sugerem que o Mo-CBP3-PepIII pode impactar a síntese proteica e a biogênese ribossomal, comprometendo a base da proliferação tumoral.

Outro grupo relevante são as proteínas envolvidas em splicing e processamento de RNA, que regulam mecanismos pós-transcricionais críticos para a expressão de genes pró-proliferação. No CG, membros da família de Proteínas nucleares ribonucleoproteica HNRNP (HNRNPL, HNRNPU e HNRNPA1) estão superexpressos e associados a pior prognóstico, sendo que sua inibição reduz crescimento, invasão e metástase (CHEN et al., 2018; YU et al., 2021; ZHOU, XUMIN et al., 2022; JIANG et al., 2024; JIN, GUOGUO et al., 2025; DONG, YING-YING et al., 2024). Entre os fatores de splicing, o SF1 ( Fator de Splicing 1)

está relacionado à iniciação tumoral e o LUC7L3 (LUC7 homólogo 3) à menor sobrevida (GODAVARTHI et al., 2020; MUKHERJEE et al., 2022; HOU et al., 2024).

Nos reguladores de mRNA, o IGF2BP3 (Proteína ligadora do mRNA do fator de crescimento semelhante à insulina 2, 3) tem papel oncogênico e pró-metastático (ZHOU et al., 2017; LI et al., 2022; HAN et al., 2025), e a supressão de FUBP1 (Proteína ligadora do elemento FUSE 1) reduz proliferação e induz parada do ciclo celular (ZHANG et al., 2021; ZHANG et al., 2024). Em outros tumores, proteínas como SARNP (Ribonucleoproteína contendo domínio SAP), que aumenta splicing e reduz expressão de E-caderina, e CSTF2T (Fator estimulador de clivagem 2), associada a proliferação e invasão, também demonstraram papel proliferativo, sugerindo mecanismos possivelmente relevantes no CG (KANG et al., 2019; LI et al., 2023). Dessa forma, a modulação desses fatores pós-transcricionais pelo peptídeo pode contribuir para a redução da proliferação celular.

Na regulação epigenética, as proteínas como CBX3, CBX5 (proteínas homólogas 3 e 5) e CHD4 (Proteína 4 ligada ao DNA com domínio cromodoma e helicase) modulam o remodelamento da cromatina, ativando ou reprimindo genes do ciclo celular. Embora CBX3 e CBX5 tenham sido mais estudadas em outros tumores, mostrando associação com progressão e mau prognóstico (YU et al., 2021; NIU et al., 2022; XU et al., 2022; LIANG et al., 2023; HOSEINI et al., 2025), a CHD4 está diretamente ligada à metástase no CG, sendo sua supressão um potencial alvo terapêutico (WANG et al., 2022; SHI et al., 2025). Já a NAP1L1 quando reduzida demonstrou inibição da proliferação em câncer de ovário, mama e cólon (LIU et al., 2021; ZHU et al., 2022; LIANG et al., 2022), podendo exercer efeito semelhante no CG.

Proteínas de sinalização e adesão, como ALCAM (Molécula de adesão de leucócitos ativados), AGTRAP (Proteína associada ao receptor da angiotensina II), RPN2 (Riboforina II), CSE1L (Similar à proteína de segregação cromossômica 1) e UFD1 (Degradação por fusão com ubiquitina), também foram moduladas. ALCAM está relacionada à migração, invasão e resistência terapêutica, atuando como marcador de células-tronco cancerígenas (FERRAGUT et al., 2021; HONG et al., 2022). O AGTRAP apresenta alta expressão no CG (WANG et al., 2021), embora seus mecanismos ainda estejam sendo estudados. A RPN2 participa da resistência a quimioterápicos e pode servir como biomarcador de resposta à terapia, quando essa proteína é reduzida, diminui a resistência em CG (FUJIMOTO et al., 2018;

ZHANG et al., 2019). A CSE1L, quando reduzida, pode regular negativamente o fator de transcrição MITF, inibir proliferação e metástase e induzir apoptose em CG (LI et al., 2020; HE X et al., 2024), enquanto UFD1 atua como possível oncogene, promovendo a progressão do CG (WANG et al., 2022).

Por fim, proteínas estruturais e reguladoras como ABCF1 (Membro 1 da subfamília F da família de proteínas ligadoras de ATP), SUB1 (Homólogo SUB1), TNPO1 (Transportina 1) e FAM120A (Proteína da família com similaridade de sequência 120A) integram múltiplos processos celulares. ABCF1 está envolvida na EMT e progressão em câncer de fígado e bexiga (FUNG et al., 2019; Fan et al., 2023; HONG, HAN et al., 2025). SUB1 relaciona-se a baixa sobrevida e invasão em câncer colorretal (WANG et al., 2024). O TNPO1 é um oncogene associado a crescimento e metástase em vários tumores (YANG et al., 2021; XI et al., 2022). Já a FAM120A apresenta regulação positiva em CG e está ligada à resistência à cisplatina, sendo sua inibição capaz de restaurar sensibilidade ao fármaco por indução de ferroptose (NIU et al., 2024).

Nesse contexto, a modulação dessas proteínas após o tratamento com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII sugere que o peptídeo interfere em processos essenciais para a proliferação tumoral, como biogênese ribossomal, regulação da transcrição, processamento de RNA, remodelamento da cromatina e sinalização celular. Esses mecanismos, também confirmados pela análise de enriquecimento do GO (Figura 8A), mostram que o composto afeta pontos centrais de manutenção do crescimento do câncer gástrico, reforçando seu potencial como candidato terapêutico.

### **6.6.2 Proteínas do metabolismo energético**

O crescimento tumoral está associado ao metabolismo energético, pois é por meio desse mecanismo que as células neoplásicas conseguem sustentar sua alta taxa de divisão e promover adaptações no microambiente tumoral. Nesse processo, as proteínas mitocondriais são extremamente importantes, pois são responsáveis pela produção de ATP, pelo equilíbrio redox e pelo fornecimento de precursores metabólicos importantes para biossíntese de macromoléculas (VASAN et al., 2020). No câncer gástrico, esses processos estão frequentemente aumentados, impulsionados pela maior expressão de oncogenes e pela redução da atividade de supressores tumorais (BOESE et al., 2021; FOO et al., 2021). Dentro desse

contexto, o *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII mostrou ser capaz de modular esse eixo, promovendo o aumento da expressão de supressor e a redução de oncogenes.

Neste eixo, as proteínas que se destacam são a citocromo c oxidase 5B (COX5B), adenilato quinase 2 (AK2) e fosfatase serina/treonina mitocondrial (PGAM5). Embora a literatura acerca do COX5B no CG seja limitada, estudos em câncer de mama, hepatocarcinoma e colorretal mostram que sua superexpressão promove proliferação, invasão, alterações metabólicas protetoras e causa aumento na produção de ROS (CHU et al., 2020; CHU et al., 2021; DE OLIVEIRA et al., 2023; SOUZA et al., 2025). Isso sugere que COX5B merece atenção em CG, possivelmente desempenhando um papel semelhante de fornecimento de energia para o tumor e a adaptação ao ambiente que o envolve.

A proteína AK2 regula o equilíbrio de adenina nucleotídeos, garantindo a disponibilidade de ATP para vias de produção. Sua superexpressão em células tumorais, incluindo na superfície celular, facilita a sinalização de nucleotídeos e promove a proliferação, migração e metástase. Estudos demonstram que a AK2 está associada ao aumento da produção de ATP, favorecendo o crescimento celular, a adaptação ao microambiente e a resistência ao estresse oxidativo (SINGH et al., 2020; CAI et al 2021). Em câncer gástrico, PGAM5 está superexpressa. Está relacionada com o aumento do tamanho tumoral e estágios avançados da doença. PGAM5 ativou a via PI3K/AKT, mostrando um papel promotor do tumor, portanto, sua redução inibiu a proliferação, migração e invasão. Esta proteína pode ser um indicador prognóstico e alvo terapêutico, porém ainda requer muitas pesquisas no CG (MENG et al., 2023).

A atuação dessas proteínas sugere que a proliferação celular no CG depende do funcionamento eficiente do metabolismo energético e da regulação mitocondrial, já que a maioria dessas proteínas estão localizadas na mitocôndria. A diminuição da expressão dessas proteínas após o tratamento com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII indica que o peptídeo pode comprometer a produção de energia e o equilíbrio mitocondrial, limitando a biossíntese e a sobrevivência celular, e apontando para um efeito antitumoral mediado pela interferência no metabolismo energético.

### **6.6.3 Proteínas do remodelamento do citoesqueleto**

O citoesqueleto é um componente celular essencial para manutenção da forma celular, adesão, migração e invasão. Alterações em proteínas do citoesqueleto

contribuem significativamente para a progressão tumoral, incluindo metastatização, e resistência a terapias no câncer gástrico (WANG et al., 2022; CAIAFFO et al., 2025). Observou-se modulação de diferentes grupos de proteínas do citoesqueleto, incluindo tubulinas (TUBA1A, TUBB), actinas (ACTB, ACTC1, PLS3), proteínas de adesão e ligação à matriz (ITGB1, ITGA1, FN1) e proteínas de organização estrutural (IQGAP1, PGRMC1).

As tubulinas são proteínas que formam os microtúbulos, essenciais para a manutenção da forma, motilidade e divisão celular (TRISCIUOGLIO et al., 2021). Essas funções são poucos explorados no câncer gástrico, porém, estudos apontaram que a alta expressão de TUBA1A está associada a maior motilidade e potencial metastático em hepatocarcinoma, além de estágios avançados de câncer colorretal (XU et al., 2024; SUN et al., 2025). Já o TUBB está associado a vias biológicas essenciais nos cânceres, influenciando o ciclo celular, a proliferação e resposta imune. Sua expressão está associada ao escape imunológico, resistência a fármacos e pior prognóstico (ZHU et al., 2024; BARRÓN-GALLARDO et al., 2022). Assim, as tubulinas indicam ser potenciais reguladoras da agressividade tumoral e possíveis alvos terapêuticos, embora mais pesquisas sejam necessárias no câncer gástrico.

A actina é um componente fundamental dos microfilamentos do citoesqueleto, participando da manutenção da forma celular, adesão, migração, divisão e endocitose, quando alterada a expressão favorece invasão e metástase (LAPPALAINEN et al., 2022; GOODE et al., 2023; ZHENG et al., 2023). A ACTC1, embora pouco estudada no câncer gástrico, tem papel importante em outros tumores, regulando migração, viabilidade e invasão (LIU et al., 2022; FAN et al., 2022; ZHONG et al., 2024). A ACTB está altamente expressa em vários cânceres, associada a alterações do citoesqueleto, aumento da invasão e metástase, agregação nos pseudópodes e modulação imunológica. Sua redução inibe migração e invasão, e no câncer gástrico a superexpressão se correlaciona com metástase e presença de células imunes infiltrantes (XU et al., 2013; KHAN et al., 2014; GU et al., 2021; LI et al., 2023; ZAREINEJAD et al., 2024). A PLS3, proteína de ligação à actina, atua como marcador prognóstico no CG, correlacionando-se com estágio avançado, profundidade de invasão e metástases (CAO et al., 2018; KURASHIGE et al., 2019).

Alterações em proteínas de adesão à matriz extracelular são essenciais para a progressão tumoral, sustentando a arquitetura tecidual e ativando vias que regulam motilidade, sobrevivência e invasão celular (YAYAN et al., 2024; LIU et al., 2025). A integrina  $\beta 1$  (ITGB1) participa de adesão, reparo, resposta imune e metástase, regulando a via Wnt/ $\beta$ -catenina; sua redução aumenta a resposta à imunoterapia e diminui a adesão celular (GU et al., 2023; XU et al., 2023; JIA et al., 2025; LI et al., 2025). A integrina  $\alpha 1$  (ITGA1) também está elevada no câncer gástrico, contribuindo para a metástase (WANG et al., 2020). A fibronectina 1 (FN1) atua via integrinas, sendo superexpressa em tumores e associada à proliferação, invasão, metástase e presença de macrófagos M2, modulando o microambiente imune e a resistência à quimioterapia (WANG et al., 2022; LI et al., 2022; MILLAPÀN et al., 2024).

Nas proteínas de organização estrutural, a proteína ativadora de GTPase 1 (IQGAP1) encontra-se aumentada no câncer gástrico e atua como possível oncogene, regulando a transição epitélio-mesenquimal, proliferação, migração e resistência a fármacos. A redução de IQGAP1 inibe a migração, diminui marcadores mesenquimais, impede a translocação nuclear e aumenta a sensibilidade a drogas. Esses efeitos acontecem, pois a proteína influencia diferentes rotas de sinalização, como as vias RAS-MAPK, NF- $\kappa$ B, HIF1 $\alpha$ /VEGF-A, EGFR/EGF e STAT1/STAT3, além de mediar a expressão de PD-L1. Essas funções reforçam seu potencial como alvo terapêutico no CG (WU et al., 2011; WU et al., 2012; TSEMG et al., 2014; ARIENTI et al., 2016; LIU et al., 2019; WEI et al., 2021; DENG et al., 2025).

Por fim, o componente 1 da membrana do receptor de progesterona (PGRMC1), embora ainda não tenha sido estudado no CG, demonstrou seu potencial oncogênico em outros tipos de câncer. No câncer de mama, por exemplo, a PGRMC1 se mostrou um possível alvo terapêutico, desempenhando papel na migração celular. Essa proteína está associada à progressão tumoral, atuando na proliferação, evasão da apoptose, invasão, metástase, angiogênese e resistência à quimioterapia, como no câncer de pulmão e resistência à pemetrexede. Dessa forma, sua redução sugere que o peptídeo utilizado neste estudo pode contribuir para a supressão de múltiplos mecanismos críticos no câncer, sendo necessária uma investigação das suas funções no CG (LEE et al., 2021; PRU, 2022; WU et al., 2024).

A modulação dessas proteínas após o tratamento com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII sugere que o peptídeo pode interferir na reorganização do citoesqueleto, comprometendo a adesão, a migração, o potencial metastático das células e a resistência à quimioterapia, um dos maiores desafios no tratamento do câncer. Dessa forma, o peptídeo apresenta efeitos antitumorais relevantes. Muitas das proteínas discutidas ainda necessitam de investigações adicionais no câncer gástrico, mas os achados na literatura indicam que a redução de sua expressão impacta a progressão tumoral, ressaltando seu potencial como alvo terapêutico.

#### **6.6.4 Proteínas envolvidas em reparo de DNA**

Toda célula passa constantemente por reparos no DNA e é um passo fundamental para a estabilidade do genoma e proteção de mutações que conseqüentemente podem levar à progressão tumoral. No entanto, no câncer essas vias estão desreguladas promovendo a proliferação (LI et al., 2021). No presente estudo, diversas proteínas envolvidas nesse processo foram moduladas pelo tratamento com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII, incluindo poli (ADP-ribose) polimerase 1 (PARP1), quinase dependente de DNA (PRKDC), endonuclease/apurina-apirimidina 1 (APEX1) e componente 3 do Complexo de Manutenção de Minicromossomos (MCM3).

Entre elas, a PARP1 é uma proteína que tem sido associada à progressão tumoral, incluindo aumento da invasão, metástase e resistência a terapias convencionais, como a oxaliplatina. Estudos mostram que a inibição do PARP1 pode ter efeito antitumoral, como observado com o inibidor AZD5305, que provoca acúmulo de danos no DNA e morte celular, evidenciando a importância dessa proteína e sugerindo um efeito semelhante ao observado com o tratamento com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII. Além disso, a inibição do PARP1 induz parada do ciclo celular na fase G2/M e bloqueio da sinalização pró-sobrevivência mediada por NF-κB/IKK (PARK et al., 2015; AFZAL et al., 2019; LI et al., 2021; WANG et al., 2021; HAM et al., 2023).

Complementando a ação do PARP1, o PRKDC desempenha um papel essencial na reparação de quebras duplas do DNA por meio da junção de extremidades não homólogas (NHEJ) e está envolvido na progressão tumoral e na resposta ao tratamento no câncer gástrico. Sua inibição aumenta a sensibilidade das células tumorais a quimioterápicos, representando uma estratégia promissora para

superar a quimiorresistência. Além disso, o PRKDC está associado à gênese, invasão e metástase tumoral e contribui para a evasão imunológica, evidenciando seu efeito maligno. Dessa forma, a redução dessa proteína pelo tratamento com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII pode desempenhar um papel importante na supressão do câncer gástrico (ZHANG et al., 2019; CHEN et al., 2021; ZHAO et al., 2023; MIAO et al., 2023).

De maneira semelhante, a APEX1 é uma proteína essencial na via de reparo de DNA e atua na mesma via da PARP1 e está fortemente associada à progressão do câncer gástrico. Neste estudo, foi possível observar que a redução de APEX1 diminuiu o crescimento celular e a metástase, além de sensibilizar as células à doxorrubicina. A resistência a esse fármaco está relacionada à ativação das vias MAPK e AKT, sugerindo também seu potencial como biomarcador no câncer gástrico (HE et al., 2021; AJUCARMELEPRECILLA et al., 2022). Em outro estudo com células AGS, a diminuição da expressão de APEX1 aumentou a sensibilidade à cisplatina e 5-fluorouracil, e nos experimentos *in vivo* foi observada redução do volume tumoral (KIM et al., 2020).

Por fim, o MCM3 é uma proteína que se encontra altamente expressa em CG, está associada a pior prognóstico e menor sobrevida dos pacientes, mostrando ser um potencial biomarcador na progressão tumoral (ZHANG et al., 2022). Apesar de ainda haver poucos estudos específicos em CG, evidências em outros tipos de câncer reforçam seu papel na tumorigênese. No carcinoma hepatocelular, por exemplo, sua superexpressão inibiu a apoptose e conferiu radiorresistência por meio da ativação da via NF- $\kappa$ B (YANG et al., 2019; SONG et al., 2023). Dessa forma, ao reduzir funções críticas associadas ao MCM3, o *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII evidencia mais uma vez seu potencial como agente antitumoral.

### **6.6.5 Proteínas envolvidas na resposta ao estresse**

As espécies reativas de oxigênio, em níveis fisiológicos, são essenciais para o crescimento celular, pois modulam a expressão gênica. No câncer, níveis moderadamente elevados de EROs favorecem mutações e a progressão tumoral. Para evitar que o excesso leve a apoptose, as células tumorais aumentam mecanismos antioxidantes para haver um equilíbrio redox que sustenta sua sobrevivência (AGGARWAL et al., 2019; AN et al., 2024). No entanto, o *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII induziu intenso estresse celular em AGS (Figura 5), possivelmente

contribuindo para a indução de morte celular, conforme evidenciado no MEV (Figura 6).

Esse efeito pode estar associado à modulação negativa de proteínas relacionadas à resposta ao estresse, como a proteína de ligação ao complemento C1q (C1QBP), anexinas (ANXA1, ANXA4, ANXA2), proteína 1 induzida por hipóxia do retículo endoplasmático (HYOU1), proteína desubiquitinase 5 (USP5), Proteína S100-A10 (S100A10) e subunidade leve 2 da  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGTLC2). Ao romper o equilíbrio redox, o peptídeo fragiliza a capacidade de adaptação ao estresse, potencializando seu efeito antitumoral.

Entre essas proteínas, a C1QBP também conhecida como gC1qR, P32 ou HABP1, está frequentemente superexpressa no câncer gástrico. Sua alta expressão está associada a maior invasão e metástase (GAO et al., 2016), e em outros tumores, como próstata e mama, contribui para proliferação e migração ao modular vias como MAPK e p53. No entanto, quando inibida, aumenta a suscetibilidade celular a múltiplos estresses, sugerindo que sua modulação pode ser uma estratégia promissora no câncer gástrico (LIU et al., 2025; LI et al., 2025).

As anexinas moduladas pelo *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII também desempenham papéis decisivos na progressão tumoral. A ANXA1, promove resistência à oxaliplatina por meio da autofagia, enquanto sua redução restaura a sensibilidade ao fármaco (REN et al., 2023; XU et al., 2024). A ANXA2 favorece migração, invasão e resistência à radioterapia, sendo essencial para a agressividade tumoral (XIE et al., 2019; MAO et al., 2021; GE et al., 2024). Já a ANXA4 está associada à resistência à quimioterapia à base de platina, fortalecendo o papel dessas proteínas no CG que o peptídeo parece ser capaz de fragilizar (LIAO et al., 2025).

De forma complementar, proteínas envolvidas na manutenção da homeostase, como a HYOU1 e a USP5, também reforçam a sobrevivência tumoral. Embora pouco estudada no câncer gástrico, a HYOU1 promove resistência à doxorubicina em câncer de mama e aumenta proliferação e invasão no câncer de bexiga (ZHOU et al., 2024; WHANG et al., 2023). A USP5 já foi associada no CG ao crescimento e migração celular, enquanto sua redução induz apoptose e ativa a via p53, aumentando a sensibilidade a terapias (CAI et al., 2019; SONG et al., 2025).

Outro exemplo é a proteína S100A10 que atua na superfície celular em complexo com a ANXA2, regulando a ativação do plasminogênio e influenciando processos como angiogênese, recrutamento de macrófagos e remodelação tumoral.

Sua superexpressão no câncer gástrico foi associada à baixa sobrevida, maior consumo de glicose, ativação da via mTOR e supressão da apoptose (LI et al., 2020; BHARADWAJ et al., 2021; COUSIN et al., 2024).

Por fim, a proteína GGTL2, um oncogene ligado ao estresse oxidativo. A redução da GGTL2 em células de câncer gástrico diminuiu a proliferação e a migração, além de induzir a apoptose e ferroptose. Um estudo mostrou que moléculas capazes de suprimi-la reduzem o crescimento tumoral (YAN et al., 2025). Em outro trabalho, o mesmo autor mostrou que a GGTL2 está enriquecida em vias de estresse oxidativo e no sistema imunológico, associando-se ao aumento da metástases hepática em CG, reforçando seu potencial como biomarcador promissor para diagnóstico e tratamento no câncer gástrico (YAN et al., 2025).

### **6.6 Proteínas exclusivas do grupo tratado com *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII apresentam um aumento de proteínas supressoras do câncer**

Com base nos dados da classificação de GO, STRING e na literatura, as proteínas foram agrupadas para melhor compreensão de seu papel no câncer gástrico. As proteínas supressoras de tumor estão associadas à regulação de vias como metabolismo energético, citoesqueleto, migração celular e resposta ao estresse, as mesmas categorias observadas no grupo controle. Isso demonstra que o *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII atua de forma dual, reduzindo proteínas associadas à progressão tumoral ao mesmo tempo, que promove o aumento de proteínas supressoras, reforçando a ação direcionada do peptídeo nessas vias.

As proteínas identificadas foram: Tiorredoxina-like 1 (TXNL1), Gelsolina (GSN), nucleosídeos difosfatos quinases (NME1, NME2, NME2P1, NME1-NME2), Proteína ribossomal L3 (RPL3), Tropomiosina (TPM1), piruvato desidrogenase B (PDHB) e PDS5 coesina B (PDS5B).

As proteínas TXNL1 e PDHB apresentam potencial supressor no câncer gástrico. A TXNL1, quando superexpressa, reduz a resistência à cisplatina e induz apoptose pela via mitocondrial mediada por Bcl-2 (XU et al., 2014; NI et al., 2015). Já a PDHB, está associada a melhor prognóstico quando superexpressa, pois promove oxidação da glicose, aumenta espécies reativas de oxigênio, induz apoptose e reduz metástase. Estudos de análise de Kaplan-Meier reforçam a associação positiva entre alta expressão de PDHB e sobrevida em câncer gástrico, mama e pulmão (SUN et al., 2015; ZHANG et al., 2023; CHI et al., 2023).

Entre as proteínas do citoesqueleto, a GSN e a TPM1 também apresentam funções supressoras. A redução de GSN em CG está ligada a pior sobrevida, enquanto sua superexpressão ativa resposta imune e inibe crescimento e metástase (WU et al., 2022; WANG et al., 2017). A TPM1, igualmente reduzida em CG, tem sua perda associada à proliferação, migração e invasão, enquanto sua superexpressão induz apoptose e bloqueia invasão tumoral (LIN et al., 2019; GAMAL et al., 2023).

No reparo de DNA, a PDS5B encontra-se diminuída em CG, associada a pior sobrevida, enquanto sua ativação reduz proliferação e invasão (CHEN et al., 2022). Já a família NME (NME1, NME2, NME2P1 e NME1-NME2), primeira descrita como supressora metastática, apresenta expressão reduzida no câncer gástrico, sendo sua perda relacionada à progressão e pior prognóstico (MATYASI et al., 2020; GELMAN et al., 2023). A inibição de metástase dessa proteína se dá através da alteração da endocitose e motilidade do tumor nas proteínas NME1 e NME2 (LIU et al., 2015; KHAN et al., 2019; RAO et al., 2025). Por fim, a proteína ribossomal RPL3 tem sido associada à maior sensibilidade a drogas quando superexpressa, sendo descrita como um gene anticâncer (RUSSO et al., 2016). Esses achados reforçam o potencial do *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII como agente antitumoral capaz de ativar mecanismos de supressão celular frequentemente comprometido no câncer gástrico.

## 7. CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que o *Mo*-CBP<sub>3</sub>-PepIII possui amplo efeito antitumoral sobre a linhagem AGS. Inicialmente o peptídeo interage com a membrana celular, causando uma permeabilização, em seguida compromete a integridade por meio da formação de poros. No meio intracelular induz o estresse oxidativo e modula proteínas associadas à proliferação, metabolismo, citoesqueleto, resposta ao estresse e resistência a fármacos, além de aumentar a expressão de supressores. Os dados obtidos reforçam o potencial do peptídeo como agente terapêutico no câncer gástrico. Contudo, como são evidências iniciais derivadas de estudos *in vitro*, são necessários estudos adicionais para esclarecer completamente seu mecanismo de ação, como avaliação de morte celular, migração, invasão e pesquisas em modelos *in vivo*. Outra investigação importante, seria a associação do peptídeo com quimioterápicos, que pode revelar seu papel como adjuvante terapêutico, favorecendo o desenvolvimento de estratégias para o combate ao câncer gástrico.



## 8 REFERÊNCIAS

- ABASCAL F , Harvey LMR , Mitchell E , Lawson ARJ , Lensing SV et al. 2021. Paisagens de mutações somáticas com resolução de molécula única. *Nature* 593 : 405–10
- ABDI, Esmat et al. Risk factors predisposing to cardia gastric adenocarcinoma: Insights and new perspectives. *Cancer Medicine*, v. 8, n. 13, p. 6114–6126, 2019.
- ABENGOZAR, R.; SHARMA, A.; SHARMA, R. Gastric cancer: lessons learned from high-incidence geographic regions. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, v. 12, suppl. 2, July 9, 2021.
- AGGARWAL, V.; TULI, H. S.; VAROL, A.; THAKRAL, F.; YERER, M. B.; SAK, K.; VAROL, M.; JAIN, A.; KHAN, M. A.; SETHI, G. Role of reactive oxygen species in cancer progression: molecular mechanisms and recent advancements. *Biomolecules*, MDPI AG, 1 nov. 2019.
- AHMAD, I.; PAL, S.; SINGH, R. et al. Antimicrobial peptide moricin induces ROS mediated caspase-dependent apoptosis in human triple negative breast cancer via suppression of notch pathway. preprint (Version 1). Research Square, 01 Nov. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2194162/v1.
- AJUCARMELPRECILLA, A.; PANDI, J.; DHANDAPANI, R.; RAMANATHAN, S.; CHINNAPPAN, J.; PARAMASIVAM, R.; THANGAVELU, S.; MOHAMMED GHILAN, A. K.; ALJOHANI, S. A. S.; OYOUNI, A. A. A.; FARASANI, A.; ALTAYAR, M. A.; ALTHAGAFI, H. A. E.; ALZAHIRANI, O. R.; DURAIRAJ, K.; SHRESTHA, A. In silico identification of hub genes as observing biomarkers for gastric cancer metastasis. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2022 Apr 30;2022:6316158. doi: 10.1155/2022/6316158. Retraction in: *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2023 Aug 9;2023:9780939.
- ALIPOUR, M. Molecular mechanism of Helicobacter pylori-induced gastric cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, v. 52, n. 1, p. 23–30, March 14, 2021.
- AMARAL, Jackson L. et al. Computational approach, scanning electron and fluorescence microscopies revealed insights into the action mechanisms of anticandidal peptide Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII. *Life Sciences*, v. 281, p. 119775, 2021.
- AN, X.; YU, W.; LIU, J.; TANG, D.; YANG, L.; CHEN, X. Oxidative cell death in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death and Disease*, Springer Nature, 1 ago. 2024.
- ANKAIAH, Dasari et al. Probiotic characterization of *Enterococcus faecium* por1: cloning, over expression of Enterocin-A and evaluation of antibacterial, anti-cancer properties. *Journal of Functional Foods*, v. 38, p. 280–292, 2017.
- ARIENTI, C.; ZANONI, M.; PIGNATTA, S.; DEL RIO, A.; CARLONI, S.; TEBALDI, M.; TEDALDI, G.; TESEI, A. Preclinical evidence of multiple mechanisms underlying

trastuzumab resistance in gastric cancer. *Oncotarget*, v. 7, p. 18424–18439, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.7575.

AUDIA, S.; et al. RANBP1 (RAN binding protein 1): the missing genetic piece in cancer pathophysiology and other complex diseases. *Cancers*, v. 15, n. 2, p. 486, 2023.

BARRANCO SC, Townsend CM Jr, Casartelli C, Macik BG, Burger NL, Boerwinkle WR, Gourley WK. Establishment and characterization of an in vitro model system for human adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* 1983 Apr;43(4):1703-9. PMID: 6831414.

BARRÓN-GALLARDO, C. A. et al. Transcriptomic analysis of chemotherapy-sensitive and -resistant breast cancer patients: searching for biomarkers of overall survival and drug resistance. *Technology in Cancer Research & Treatment*, v. 21, p. 15330338211068965, 2022. DOI: 10.1177/15330338211068965.

BAHAR A, Porbaran M, Khazaei M, Tahmasebi H. Antimicrobial peptides for anticancer and antiviral therapy: last promising update. *Discov Oncol.* 2025 Oct 29;16(1):1991. doi: 10.1007/s12672-025-03855-8. PMID: 41160325; PMCID: PMC12572512.

BARBORO, P., et al. *Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K: a key player in cancer biology.* *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71, 3271–3290, 2014.

BATISTA, Rosa Salinas, Luz Marina Calvo Hernández, and Rosa M<sup>a</sup> Apolinario Hidalgo. "DIAGNOSTICO DE EXTENSIÓN EN ONCOLOGÍA." (2004).

BRAY F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

BEZERRA, Leandro P. et al. Synergistic antifungal activity of synthetic peptides and antifungal drugs against *Candida albicans* and *C. parapsilosis* biofilms. *Antibiotics*, v. 11, n. 5, p. 553, 2022.

BHARADWAJ, A. G.; KEMPSTER, E.; WAISMAN, D. M. The ANXA2/S100A10 complex—regulation of the oncogenic plasminogen receptor. *Biomolecules*, v. 11, n. 12, p. 1772, 2021.

BRANCO, L. A. C. et al. New insights into the mechanism of antibacterial action of synthetic peptide Mo-CBP3-Pepl against *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiotics*, v. 11, n. 12, 1 dez. 2022.

BOHLEN, J.; HARBRECHT, L.; BLANCO, S.; et al. DENR promotes translation reinitiation via ribosome recycling to drive the expression of oncogenes including ATF4. *Nature Communications*, v. 11, p. 4676, 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-18452-2.

CAI, J.; CHEN, Z.; WANG, J.; WANG, J.; CHEN, X.; LIANG, L.; HUANG, M.; ZHANG, Z.; ZUO, X. circHECTD1 facilitates glutaminolysis to promote gastric cancer progression by targeting miR-1256 and activating  $\beta$ -catenin/c-Myc signaling. *Cell Death Dis.*, v. 10, n. 8, p. 576, 2 ago. 2019. DOI: 10.1038/s41419-019-1814-8. PMID: 31371702; PMCID: PMC6675787.

CAIAFFO, V.; OLIVEIRA, Belisa Duarte Ribeiro de. Diseases related to cytoskeletal proteins: a literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 8, n. 2, p. e78610–e78610, 2025.

CAI, F.; XU, H.; ZHA, D.; WANG, X.; LI, P.; YU, S.; YAO, Y.; CHANG, X.; CHEN, J.; LU, Y.; HUA, Z.; ZHUANG, H. AK2 promotes lung adenocarcinoma migration and invasion by activating the TGF- $\beta$ /Smad pathway in vitro and in vivo. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 714365, 2021.

CAO, Lei et al. Zinc finger protein 471 suppresses gastric cancer through transcriptional repression of downstream oncogenic PLS3 and TFAP2A. *Oncogene*, v. 37, n. 26, p. 3601–3616, 2018. DOI: 10.1038/s41388-018-0220-5.

CAPECCHI, Alice et al. Machine learning designs non-hemolytic antimicrobial peptides. *Chemical Science*, v. 12, n. 26, p. 9221–9232, 2021.

CASTAÑEDA, A. M. et al. Synergistic effects of natural compounds and conventional chemotherapeutic agents: recent insights for the development of cancer treatment strategies. *Heliyon*, v. 8, n. 6, p. e09519, 24 maio 2022.

CHEN, Y.-C. et al. Clinicopathological variation of Lauren classification in gastric cancer. *Pathology & Oncology Research*, v. 22, n. 1, p. 197–202, January 27, 2016.

CHEN, Y.; LIU, J.; WANG, W.; XIANG, L.; WANG, J.; LIU, S.; ZHOU, H.; GUO, Z. High expression of hnRNPA1 promotes cell invasion by inducing EMT in gastric cancer. *Oncology Reports*, v. 39, n. 4, p. 1693–1701, April 2018. DOI: 10.3892/or.2018.6273.

CHEN, Yu; LI, Yi; XIONG, Jiani; LAN, Bin; WANG, Xuefeng; LIU, Jun; LIN, Jing; FEI, Zhaodong; ZHENG, Xiaobin; CHEN, Chuanben. *The role of PRKDC in cancer initiation, progression, and treatment. Cancer Cell International*, v. 21, n. 563, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02220-9>.

CHEN, Y.; et al. The predictive prognostic values of CBFA2T3, STX3, DENR, EGLN1, FUT4, and PCDH7 in lung cancer. *Annals of Translational Medicine*, v. 9, n. 10, p. 843, 2021.

CHEN, R.; LI, Y.; OUYANG, W.; CHEN, S. Bioinformatics Analysis Reveals the Biomarker Value and Potential Mechanism of miR-675-3p in Gastric Cancer. *Comput Intell Neurosci.*, v. 2022, p. 5456554, 29 jun. 2022. DOI: 10.1155/2022/5456554. Retraction in: *Comput Intell Neurosci.*, 2023, p. 9804746. PMID: 35814566; PMCID: PMC9259288.

CHI, C.; HOU, W.; ZHANG, Y.; CHEN, J.; SHEN, Z.; CHEN, Y.; LI, M. PDHB-AS suppresses cervical cancer progression and cisplatin resistance by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Cell Death & Disease*, v. 14, n. 2, p. 90, February 7, 2023. DOI: 10.1038/s41419-022-05547-5. PMID: 36750722; PMCID: PMC9905568.

CHU, Y.-D.; LIN, W.-R.; LIN, Y.-H.; KUO, W.-H.; TSENG, C.-J.; LIM, S.-N.; HUANG, Y.-L.; HUANG, S.-C.; WU, T.-J.; LIN, K.-H.; YEH, C.-T. COX5B-mediated bioenergetic alteration regulates tumor growth and migration by modulating the AMPK-UHMK1-ERK cascade in hepatoma. *Cancers*, v. 12, n. 6, p. 1646, 2020.

CIUMAC, D. et al. Membrane-targeting cationic antimicrobial peptides. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 537, p. 163–185, 2019.

CORREA, Pelayo. Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and epidemiology. *Seminars in Oncology*, v. 12, n. 1, 1985.

CORREA, Pelayo. Gastric cancer: overview. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 42, n. 2, p. 211, 2013.

COUSIN, S.; GUÉGAN, J. P.; SHITARA, K.; PALMIERI, L. J.; METGES, J. P.; PERNOT, S.; FUKUOKA, S.; KOYAMA, S.; NISHIKAWA, H.; BELLERA, C. A.; et al. Identification of microenvironment features associated with primary resistance to anti-PD-1/PD-L1 + antiangiogenesis in gastric cancer through spatial transcriptomics and plasma proteomics. *Mol Cancer*, v. 23, n. 1, p. 197, 13 set. 2024. DOI: 10.1186/s12943-024-02092-x. PMID: 39272096; PMCID: PMC11396962.

COMITÊ DE TUMORES GASTROINTESTINAIS ALTO – SBOC; MELRO, Maria Ignez Freitas; BRAGHIROLI, Duilio Reis da Rocha Filho; PROLLA, Gabriel; KATER, Fabio Roberto; PASSOS, Gabriela da Costa; REGO, Juliana Florinda de Mendonça. Diretrizes de tratamentos oncológicos – Estômago: doença localizada. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), 2024.

CREW, K. D.; NEUGUT, A. I. Epidemiology of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, v. 12, n. 3, p. 354–362, 2006.

DAI, T.; ZHANG, X.; ZHOU, X.; HU, X.; HUANG, X.; XING, F.; TIAN, H.; LI, Y. Long non-coding RNA VAL facilitates PKM2 enzymatic activity to promote glycolysis and gastric cancer malignancy. *Clinical and Translational Medicine*, v. 12, n. 10, p. e1088, October 2022. DOI: 10.1002/ctm2.1088. PMID: 36229913; PMCID: PMC9561166.

DE OLIVEIRA, R. C.; PINHO DOS REIS, S.; CAVALCANTE, G. C. Mutations in structural genes of the mitochondrial complex IV may influence breast cancer. *Genes*, v. 14, n. 7, p. 1465, 2023.

DENG, Chao; XIE, Chenjun; LI, Zixi; MEI, Jie; WANG, Kewei. Multi-omics analysis identifies diagnostic circulating biomarkers and potential therapeutic targets, revealing IQGAP1 as an oncogene in gastric cancer. *npj Precision Oncology*, v. 9, n. 105, 2025. DOI: 10.1038/s41698-025-00798-0.

DETERBECK, F. C. et al. The only constant is change: introducing the International Association for the Study of Lung Cancer proposals for the ninth edition of TNM stage classification of thoracic tumors. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 18, n. 10, p. 1258–1260, out. 2023.

DEVI, P. Uma. Basics of carcinogenesis. *Health Administrator*, v. 17, n. 1, p. 16–24, 2004.

DI SOMMA, A.; Moretta, A.; Canè, C.; Cirillo, A.; Duilio, A. Antimicrobial and Antibiofilm Peptides. *Biomolecules* 2020, 10, 652. <https://doi.org/10.3390/biom10040652>

Dias LP, Souza PFN, Oliveira JTA, Vasconcelos IM, Araújo NMS, Tilburg MFV, Guedes MIF, Carneiro RF, Lopes JLS, Sousa DOB. RcAlb-PepII, a synthetic small peptide bioinspired in the 2S albumin from the seed cake of *Ricinus communis*, is a potent antimicrobial agent against *Klebsiella pneumoniae* and *Candida parapsilosis*.

*Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020 Feb 1;1862(2):183092. doi: 10.1016/j.bbmem.2019.183092. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678367.

DONG, Y.-Y.; et al. Alternative Splicing Factor Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein U as a promising biomarker for gastric cancer risk and prognosis with tumor-promoting properties. *The American Journal of Pathology*, v. 194, n. 1, p. 13-29, 2024.

DUAN, Y., Xu, Y., Dou, Y. et al. Helicobacter pylori e câncer gástrico: mecanismos e novas perspectivas. *J Hematol Oncol* 18 , 10 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01654-2>

El-Sayyad HI, Ismail MF, Shalaby FM, Abou-El-Magd RF, Gaur RL, Fernando A, Raj MH, Ouhtit A. Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil (5-FU) on the liver of male albino rats. *Int J Biol Sci.* 2009 Jun 28;5(5):466-73. doi: 10.7150/ijbs.5.466. PMID: 19584954; PMCID: PMC2706427.

ENFIELD, Aurélie H. et al. Cyclic tachyplesin I kills proliferative, non-proliferative and drug-resistant melanoma cells without inducing resistance. *Pharmacological Research*, v. 207, p. 107298, 2024.

EOM, S. S. et al. A comprehensive and comparative review of global gastric cancer treatment guidelines: 2024 update. *Journal of Gastric Cancer*, v. 25, n. 1, p. 153–176, jan. 2025.

FATHIZADEH, H. et al. Anticancer effect of the fusion peptide enterocin A–colicin E1 on gastric cancer cells. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, v. 13, p. 1443–1451, 2021.

FAN, J. et al. High expression of ABCF1 is an independent predictor of poor prognosis in bladder cancer. *BMC Urology*, v. 23, n. 1, p. 37, 2023.

FAN, Tao et al. CDH1 overexpression predicts bladder cancer from early stage and inversely correlates with immune infiltration. *BMC Urology*, v. 22, n. 1, p. 156, 2022.

FENG, H.; et al. LGALS9B stabilizes EEF1D protein and activates the PI3K/AKT signaling pathway to promote gastric cancer occurrence and metastasis. *Oncogene*, v. 44, n. 10, p. 652-664, 2025.

FERLAY, J. et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *International Journal of Cancer*, v. 149, n. 4, p. 778–789, August 15, 2021.

FERRAGUT, F. et al. ALCAM/CD166: a pleiotropic mediator of cell adhesion, stemness, and cancer progression. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, v. 61, p. 27–37, 2021.

FLETCHER, C. D. The evolving classification of soft tissue tumours – an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*, v. 64, n. 1, p. 2–11, jan. 2014.

FOWLER JC , King C , Bryant C , Hall MWJ , Sood R et al. 2021. **A** seleção de clones mutantes oncogênicos na pele humana normal varia de acordo com a região do corpo. *Cancer Discov.* 11 : 340–61 .

FUJIMOTO, D.; GOI, T.; KONERI, K.; HIRONO, Y. RPN2 is an effective biomarker for predicting the outcome of combined docetaxel and cisplatin chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncotarget*, v. 9, n. 20, p. 15208–15218, 2018. DOI: 10.18632/oncotarget.24622.

FUNG, S. W.; CHEUNG, P. F. Y.; YIP, C. W.; NG, L. W. C.; CHEUNG, T. T.; CHONG, C. C. N.; LEE, C.; LAI, P. B. S.; CHAN, A. W.-H.; TSAO, G. S.-W.; WONG, C.-H.; CHAN, S. L.; LO, K. W.; CHEUNG, S. T. The ATP-binding cassette transporter ABCF1 is a hepatic oncofetal protein that promotes chemoresistance, EMT and cancer stemness in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters*, v. 457, p. 98–109, 2019. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.05.026.

FOO, B. J.; EU, J. Q.; HIRPARA, J. L.; PERVAIZ, S. The interplay between mitochondrial metabolism and the cellular redox state dictates cancer cell survival. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021; 2021:1341604. DOI: 10.1155/2021/1341604.

GAO, Chanchan; GUO, Xinyin; XUE, Anwei; RUAN, Yuanyuan; WANG, Hongshan; GAO, Xiaodong. High intratumoral expression of eIF4A1 promotes epithelial–mesenchymal transition and predicts unfavorable prognosis in gastric cancer. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, v. 52, n. 3, p. 310–319, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmz168>.

GAO, W.; Yang, M. Identification by bioinformatics analysis of potential key genes related to the progression and prognosis of gastric cancer. *Frontiers in Oncology*, v. 12, 881015, 2022.

GAO, H.; YAO, Q.; LAN, X.; LI, S.; WU, J.; ZENG, G. Elevated expression of HABP1 protein correlates with progression and poor survival in gastric cancer patients. *OncoTargets and Therapy*, v. 9, p. 6711–6718, 2016. DOI: 10.2147/OTT.S114756.

GAWDE, U. et al. CAMPR4: a database of natural and synthetic antimicrobial peptides. *Nucleic Acids Research*, v. 51, n. 1 D, p. D377–D383, 6 jan. 2023.

GAO, D.; et al. CGREF1 facilitates the cell proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via regulation of EIF3H/Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling axis. *BMC Cancer*, v. 25, n. 1, p. 435, 2025.

GAMAL, N. S.; ASHRAF, S.; HESHAM, N.; ABOUSHOUSA, T.; HEGAB, F.; SAFWAT, G.; MAGDY, M. Immunohistochemical expression of CD90, CD133, and TPM1 in relation to gastric cancer and *H. pylori* association. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 24, n. 6, p. 2121–2127, June 1, 2023. DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.6.2121. PMID: 37378943; PMCID: PMC10505886.

GARBUZ, O.; Ceban, E.; Istrati, D.; Railean, N.; Toderas, I.; Gulea, A. Thiosemicarbazone-Based Compounds: Cancer Cell Inhibitors with Antioxidant Properties. *Molecules* 2025, 30, 2077. <https://doi.org/10.3390/molecules30092077>

GE, Y.; WANG, B.; XIAO, J.; WU, H.; SHAO, Q. NUSAP1 promotes gastric cancer radioresistance by inhibiting ubiquitination of ANXA2 and is suppressed by miR-129-5p. *J Cancer Res Clin Oncol.*, v. 150, n. 8, p. 406, 30 ago. 2024. DOI: 10.1007/s00432-024-05927-8. PMID: 39212774; PMCID: PMC11364566.

GELMAN, I. H. Metastasis suppressor genes in clinical practice: are they druggable? *Cancer and Metastasis Reviews*, v. 42, n. 4, p. 1169–1188, 2023.

GERTSEN, Emma C. et al. <sup>18</sup>F-Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography and laparoscopy for staging of locally advanced gastric cancer: a multicenter prospective Dutch cohort study (PLASTIC). *JAMA Surgery*, v. 156, n. 12, p. e215340, 2021.

GOMES, Isadora de Almeida et al. Rerouting the path: repurposing antimicrobial peptides for cancer treatment. *Chemistry & Biodiversity*, v. 21, n. 2, 2023.

GODAVARTHI, J.D.; POLK, S.; NUNEZ, L.; SHIVACHAR, A.; GRIESINGER, N.L.G.; MATIN, A. Deficiency of splicing factor 1 (SF1) reduces the incidence of intestinal polyps in *ApcMin/+* mice. *Biology*, v. 9, n. 11, p. 398, 2020.

GOODE, Bruce L.; ESKIN, Julian; SHEKHAR, Shashank. Mechanisms of actin disassembly and turnover. *Journal of Cell Biology*, v. 222, n. 12, p. e202309021, 2023.

GORDON YJ, ROMANOWSKI EG, MCDERMOTT AM. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr Eye Res.* 2005 Jul;30(7):505-15. doi: 10.1080/02713680590968637. PMID: 16020284; PMCID: PMC1497874.

GU, Yuxi et al. A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of  $\beta$ -actin (ACTB) in human cancers. *Bioengineered*, v. 12, n. 1, p. 6166–6185, 2021.

GU, J.; Chen, Z.; Chen, X.; Wang, Z. Ribonucleoproteína nuclear heterogênea (hnRNPL) no câncer. *Clinica Chimica Acta*, 2020.

GU, Yuxi, et al. A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of  $\beta$ -actin (ACTB) in human cancers. *Bioengineered*, v. 12, n. 1, p. 6166-6185, 2021.

GU, Wenchao; SOL, Hui; ZHANG, Meng; MO, Shaocong; TAN, Cong; NI, Shujuan; YANG, Zongcheng; WANG, Yulin; SHENG, Weiqi; WANG, Lei. ITGB1 as a prognostic biomarker correlated with immunosuppression in gastric cancer. *Cancer Medicine*, v. 12, n. 2, p. 1520–1531, Jan. 2023. DOI: 10.1002/CAM4.5042.

GUAN, W. L.; HE, Y.; XU, R. H. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 16, n. 1, p. 57, 27 maio 2023.

GUO, T.; WANG, X.; ZHANG, G.; XIA, T.; ZHU, R.; TOU, J. Dihydromyricetin functions as a tumor suppressor in hepatoblastoma by regulating SOD1/ROS pathway. *Front Oncol.*, v. 13, p. 1160548, 15 maio 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1160548. PMID: 37256172; PMCID: PMC10225683.

GROß, Andrea et al. Synthetic peptides as protein mimics. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 3, p. 211, 2016.

HAM, S.; KIM, S. H.; HWANG, H. M.; LEE, M.; NOH, Y.; LEE, C.; KIM, Y.-J.; KIM, J.; LEE, D.-W.; LEE, K.-H.; IM, S.-A. Antitumor effect of AZD5305, a selective PARP1 inhibitor, in breast and gastric cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, v. 22, n. 12\_Supplement, p. B070, 2023. DOI: 10.1158/1535-7163.TARG-23-B070.

HANAHAAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. The hallmarks of cancer. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000.

HANAHAAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

HANAHAAN, Douglas. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022.

HAN, F.; et al. Identification of IGF2BP3 for the Expression and Prognosis in Gastrointestinal Cancers. *International Journal of Medical Sciences*, v. 22, n. 13, p. 3191-3201, 2025.

HE, Jian; WANG, Hui. *HspA1B is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in different subtypes of breast cancer*. *bioRxiv*, 2019. DOI: 10.1101/725861.

HE, H.; SONG, F.; GAO, Q.; LU, Z.; YUAN, Y.; LI, X.; CHEN, L.; JIA, C.; YANG, R.; YANG, J.; DUAN, W.; HOU, Y. The APEX1/miRNA-27a-5p axis plays key roles in progression, metastasis and targeted chemotherapy of gastric cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 599, p. 120446, 2021.

HE, X.; WANG, Y.; ZHANG, Y.; SAHU, A.; ALMHANNA, K.; LIU, Y. CSE1L enhances the effect of defactinib in gastric cancer cells by inhibiting FAK phosphorylation.

Translational Cancer Research, v. 13, n. 12, p. 6905–6918, 2024. DOI: 10.21037/TCR-24-2049.

HEBERLE, H., Meirelles, G. V., da Silva, F. R., Telles, G. P., & Minghim, R. (2015). InteractiVenn: a web-based tool for the analysis of sets through Venn diagrams. *BMC bioinformatics*, 16(1), 169.

HERCE, Henry D. et al. Arginine-rich peptides destabilize the plasma membrane, consistent with a pore formation translocation mechanism of cell-penetrating peptides. *Biophysical Journal*, v. 97, n. 7, p. 1917–1925, 7 out. 2009.

HERMÀN-SÁNCHEZ, N.; et al. Quantitative proteomic analysis unveils a critical role of VARS1 in hepatocellular carcinoma aggressiveness through the modulation of MAGI1 expression. *Molecular Cancer*, v. 24, n. 1, p. 15, 2025.

HERMS, Albert; JONES, Philip H. Somatic mutations in normal tissues: new perspectives on early carcinogenesis. *Annual Review of Cancer Biology*, v. 7, p. 189–205, 2023. DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-061421-012447.

HOU, Y.; et al. Proteomics identifies LUC7I3 as a prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *Current Issues in Molecular Biology*, v. 46, n. 5, p. 4004-4020, 2024.

HOU, S.; et al. eIF6: a promising therapeutic target for gastric carcinoma via PI3K/AKT pathway modulation. *World Journal of Surgical Oncology*, v. 23, n. 1, p. 113, 2025.

HONG, K.; et al. Pan-cancer analysis of angiotensin II receptor-associated protein as a prognostic and immune-related gene predicting immunotherapy responses. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 10, p. 913684, 2022.

HONG, H.; et al. ABCF1-K430 lactylation promotes malignant progression of HCC via transcriptional activation of the HIF1 signaling pathway. *Cell Death & Differentiation*, v. 32, n. 4, p. 613–631, 2025.

HOSEINI, S.A.; et al. Identification of the LINC00162/hsa-mir-383/CBX5 Axis as a novel prognostic biomarker associated with hemostasis in gastric cancer. 2025.

HSU, H. C. et al. Antibacterial and anticancer activities of pleurocidin-amide, a potent marine antimicrobial peptide derived from winter flounder, *Pleuronectes americanus*. *Marine Drugs*, v. 20, n. 8, p. 519, 2022.

HUANG, C.-G.; et al. eIF6 Promotes Gastric Cancer Proliferation and Invasion by Regulating Cell Cycle. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 69, n. 9, p. 3249-3260, 2024.

HUANG, H.; HAN, Y.; ZHANG, C.; WU, J.; FENG, J.; QU, L.; SHOU, C. HNRNPC as a candidate biomarker for chemoresistance in gastric cancer. *Tumour Biol.*, v. 37, n. 3, p. 3527-3534, mar. 2016. DOI: 10.1007/s13277-015-4144-1. PMID: 26453116.

HUANG, H.; HAN, Y.; YANG, X.; LI, M.; ZHU, R.; HU, J.; ZHANG, X.; WEI, R.; LI, K.; GAO, R. HNRNPK inhibits gastric cancer cell proliferation through the p53/p21/CCND1 pathway. *Oncotarget*, v. 8, n. 61, p. 103364–103374, October 17, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.21873. PMID: 29262567; PMCID: PMC5732733.

HUANG, J. Y. et al. Melittin suppresses epithelial–mesenchymal transition and metastasis in human AGS gastric cancer cells via regulation of the Wnt/BMP-associated pathway. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 85, p. 2250–2262, 2021.

HUANG, Xiaoliang; ZHANG, Weiming; YANG, Na; ZHANG, Yujie; QIN, Tianyu; RUAN, Hanyi; ZHANG, Yan; TIAN, Chao; MO, Xianwei; TANG, Weizhong; LIU, Jungang; ZHANG, Beibei. Pan-cancer identification of HSP90B1 to support the development of a potential therapeutic target. *Molecular Cancer*, v. 23, n. 19, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-024-01919-1>.

IBRAHIM, Mihad; ABUWATFA, Waad H.; AWAD, Nahid S.; SABOUNI, Rana; HUSSEINI, Ghaleb A. Encapsulation, release, and cytotoxicity of doxorubicin loaded in liposomes, micelles, and metal–organic frameworks: a review. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 2, p. 254, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020254>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. ABC of Cancer: Basic Approaches for Cancer Control. Rio de Janeiro: INCA, 2011. Available at: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc\\_do\\_cancer.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf). Accessed on: January 30, 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Estadiamento de neoplasias malignas — Sistema TNM: Classificação de Tumores Malignos*. INCA, 2022 Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/estadiamento>. Accessed on: January 22, 2026.

INCA. Estimate 2023: cancer incidence in Brazil. 2023.

INCA. Estimate 2026: cancer incidence in Brazil. Rio de Janeiro. 2026.

JAFARI, Ameneh et al. Clinical applications and anticancer effects of antimicrobial peptides: from bench to bedside. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 819563, 2022.  
Jin, G.; et al. hnRNPU-mediated pathogenic alternative splicing drives gastric cancer progression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 44, n. 1, p. 8, 2025.

JAHANAFROOZ, Zohreh; MOKHTARZADEH, Ahad. Pore-forming peptides: a new treatment option for cancer. *Current Medicinal Chemistry*, v. 29, n. 23, p. 4078-4096, 2022.

JIANG, C.; XU, D.; FENG, H.; REN, Z.; LI, X.; CHEN, Y.; YU, J.; CANG, S. *hnRNPA1 promotes gastric cancer cell metastasis and proliferation via WISP2-guided Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway*. *Discovery Oncology*, v. 15, n. 1, p. 465, September 19, 2024. DOI: 10.1007/s12672-024-01354-w.

JOSHI, Smita S.; BADGWELL, Brian D. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 264–279, 2021.

KANG, G.J.; PARK, M.K.; BYUN, H.J.; KIM, H.J.; KIM, E.J.; YU, L.; KIM, B.; SHIM, J.G.; LEE, H.; LEE, C.H. SARNP, a participant in mRNA splicing and export, negatively regulates E-cadherin expression through interaction with pinin. *Journal of Cellular Physiology*, v. 235, n. 2, p. 1543–1555, February 2020. DOI: 10.1002/jcp.29073.

KHAN, S. A. et al. Cell type specificity of  $\beta$ -actin expression and its clinicopathological correlation in gastric adenocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 34, p. 12202–12211, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12202.

KHAN, I.; GRIL, B.; STEEG, P. S. Metastasis suppressors NME1 and NME2 promote dynamin 2 oligomerization and regulate tumor cell endocytosis, motility, and metastasis. *Cancer Res.*, v. 79, n. 18, p. 4689–4702, 2019.

KARIME DERMANI, F.; Gholamzadeh Khoei, S.; Afshar, S.; Amini, R. The potential role of nucleophosmin (NPM1) in the development of cancer. *Journal of Cellular Physiology*, v. 236, n. 11, p. 7832–7852, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.30406>.

KIM, H. B.; LEE, H. J.; KIM, G. B.; LIM, H. J.; PARK, J. H.; PARK, S. G. Clinical significance of Jagged-1 activated by APEX1 as a chemoresistance factor in advanced gastric cancer. *Anticancer Research*, v. 40, n. 4, p. 1897–1904, 2020.

KONG W, Sun Y, Qin X, Zhu G, Zhu X, Kuang Z, Xiao Z, Li J. The Burden and Risk Factors of Gastric Cancer in Eastern Asia From 1990 to 2021: Longitudinal Observational Study of the Global Burden of Disease Study 2021. *JMIR Cancer*. 2025 Aug 8;11:e75728. doi: 10.2196/75728. PMID: 40779780; PMCID: PMC12334143.

KORDI, Masoumeh et al. Antimicrobial peptides with anticancer activity: current status, trends, and their computational design. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 733, p. 109484, January 1, 2023.

KUMAR, P.; KIZHAKKEDATHU, J. N.; STRAUS, S. K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility in vivo. *Biomolecules*, v. 8, n. 1, p. 4, 2018.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins & Cotran: bases patológicas das doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

LAM PL, Wong RS, Lam KH, Hung LK, Wong MM, Yung LH, Ho YW, Wong WY, Hau DK, Gambari R, Chui CH. The role of reactive oxygen species in the biological activity of antimicrobial agents: An updated mini review. *Chem Biol Interact*. 2020 Apr 1;320:109023. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109023. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32097615.

LAPPALAINEN, Pekka et al. Biochemical and mechanical regulation of actin dynamics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 23, n. 12, p. 836–852, 2022.

LI, Guangyao et al. Characterizing the oncogenic importance and exploring gene-immune cells correlation of ACTB in human cancers. *American Journal of Cancer Research*, v. 13, n. 3, p. 758, 2023.

LAUREN, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, v. 64, n. 1, p. 31–49, 1965.

LEAL MF, Nascimento JL, Silva CEA, Lamarão MFV, Calcagno DQ, Khayat AS, Assumpção PP, Cabral IR, Smith MdeA, Burbano RR. *Establishment and conventional cytogenetic characterization of three gastric cancer cell lines*. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2009 Nov;195(1):85–91. doi:10.1016/j.cancergencyto.2009.04.020

LEE, R. C.; et al. Loss of progesterone receptor membrane component 1 reduces breast cancer migration and metastasis. *Cell Communication and Signaling*, v. 19, n. 42, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00733-0>.

LEI, J. et al. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *American Journal of Translational Research*, v. 11, n. 7, p. 3919–3931, 15 jul. 2019.

LIMA, P. G. et al. Synthetic peptides against *Trichophyton mentagrophytes* and *T. rubrum*: mechanisms of action and efficiency compared to griseofulvin and itraconazole. *Life Sciences*, v. 265, p. 118803, 15 jan. 2021.

LI, B. P.; MAO, Y. T.; WANG, Z.; CHEN, Y. Y.; WANG, Y.; ZHAI, C. Y.; SHI, B.; LIU, S. Y.; LIU, J. L.; CHEN, J. Q. O CLIC1 promove a progressão do câncer gástrico regulando as vias MAPK/AKT. *Cell Biochem Biophys.*, v. 46, n. 3, p. 907-924, 13 abr. 2018. DOI: 10.1159/000488822. PMID: 29669336.

LI, H.; WANG, Z. H.; XIAOCUI, F.; et al. *Poroptosis: a form of cell death depending on the formation of nanopores in the plasma membrane*. *Cell Death Discovery*, v. 8, n. 6, p. 104481, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celldis.2022.104481>

LI, X., Zuo, S., Wang, B., Zhang, K., & Wang, Y. (2022). Mecanismos antimicrobianos e perspectivas de aplicação clínica de peptídeos antimicrobianos. *Molecules*, 27 (9), 2675. <https://doi.org/10.3390/molecules27092675>

LI, Y.; YUAN, S.; LIU, J.; et al. CSE1L silencing inhibits growth and metastasis in gastric cancer by repressing GPNMB via positive regulation of transcription factor MITF. *Journal of Cellular Physiology*, v. 235, p. 2071–2079, 2020. DOI: 10.1002/jcp.29107.

LI, Huafu; WANG, Chunming; LAN, Linxiang; WU, Wenhui; EVANS, Ian; RUIZ, Josue E.; YAN, Leping; ZHOU, Zhijun; OLIVEIRA, Joaquim M.; REIS, Rui L.; HU, Zhenran; CHEN, Wei; BEHRENS, Axel; HE, Yulong; ZHANG, Changhua. PARP1 inhibitor combined with oxaliplatin efficiently suppresses oxaliplatin resistance in gastric cancer-derived organoids. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, p. 719192, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.719192>.

LI, Lan-ya; GUAN, Yi-di; CHEN, Xi-sha; YANG, Jin-ming; CHENG, Yan. DNA repair pathways in cancer therapy and resistance. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, February 7, 2021.

LI, Y.; YANG, Y.; SUN, R. Expression and prediction of genes related to IGF2BP3 in gastric cancer. *Oncology and Translational Medicine*, v. 8, n. 4, p. 173-179, 2022.

LI, Junliang; CHEN, Cheng; CHEN, Bo; GUO, Tiankang. High FN1 expression correlates with gastric cancer progression. *Pathology - Research and Practice*, v. 239, p. 154179, November 2022. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154179.

LI, Y.; YUN, X.; LI, J.; BAI, M. CSTF2T positively regulates IGHG1 by binding to ZEB1 to promote melanoma cell proliferation, migration, and invasion. *Tissue and Cell*, v. 81, p. 102029, April 2023.

LI, Y.; LI, X. Y.; LI, L. X.; ZHOU, R. C.; SIKONG, Y.; GU, X.; JIN, B. Y.; LI, B.; LI, Y. Q.; ZUO, X. L. S100A10 accelerates aerobic glycolysis and malignant growth by activating the mTOR signaling pathway in gastric cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 8, p. 559486, November 26, 2020. DOI: 10.3389/fcell.2020.559486. PMID: 33324631; PMCID: PMC7726224.

LI, Y.; LIU, L.; LI, B. Role of ENO1 and its targeted therapy in tumors. *Journal of Translational Medicine*, v. 22, p. 1025, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05847-8>.

LI, Xingxing; WU, Yue; ZHANG, Min; WANG, Fengliang; YIN, Hong; ZHANG, Yanrong; ZHAO, Shuli; MA, Jiehua; NÍVEL, Mingming; LU, Cheng. A novel C1QBP peptide inhibitor exhibits potent antitumor activity against triple-negative breast cancer. *Clinical and Translational Medicine*, v. 15, n. 1, p. e70162, 2025.

LI, T.; SU, W.; WANG, Z.; WANG, X.; MA, X.; ZHAO, R. ncRNA-mediated positive regulation of ITGB1 correlates with poor prognosis and tumor immune infiltration in gastric cancer. *European Journal of Medical Research*, v. 30, n. 1, p. 620, July 14, 2025. DOI: 10.1186/S40001-025-02888-7.

LIN, J.; SHEN, J.; YUE, H.; CAO, Z. miRNA-183-5p.1 promotes migration and invasion of AGS gastric cancer cells targeting TPM1. *Oncology Reports*, v. 42, n. 6, p. 2371–2381, December 2019. DOI: 10.3892/or.2019.7354. Epub October 4, 2019. Erratum in: *Oncology Reports*, v. 45, n. 2, p. 789–790, February 2021. PMID: 31638242; PMCID: PMC6859460.

LIAO, Y.; CHEN, X.; XU, H.; ZHI, Y.; ZHUO, X.; YU, J.; ZHAO, L. N6-methyladenosine RNA modified BAIAP2L2 facilitates extracellular vesicles-mediated chemoresistance transmission in gastric cancer. *J Transl Med.*, v. 23, n. 1, p. 320, 13 mar. 2025. DOI: 10.1186/s12967-025-06340-6. PMID: 40082986; PMCID: PMC11905699.

LIANG, X.; et al. NAP1L1 promotes the growth of colon cancer by activating HDGF/DDX5: NAP1L1 promotes colon cancer growth. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, v. 54, n. 9, p. 1234, 2022.

LIANG, H.; et al. Targeting CBX3 with a dual BET/PLK1 inhibitor enhances the antitumor efficacy of CDK4/6 inhibitors in prostate cancer. *Advanced Science*, v. 10, n. 36, p. 2302368, 2023.

LIU, S.; et al. NAP1L1 interacts with hepatoma-derived growth factor to recruit c-Jun inducing breast cancer growth. *Cancer Cell International*, v. 21, n. 1, p. 605, 2021.

LIU, L.-P.; DEBER, C. M. Anionic phospholipids modulate peptide insertion into membranes. *Biochemistry*, v. 36, n. 18, p. 5476–5482, 1997.

LIU, Y. et al. Mammalian models of chemically induced primary malignancies exploitable for imaging-based preclinical theragnostic research. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, v. 5, 2015.

LIU, Y. F.; YANG, A.; LIU, W.; WANG, C.; WANG, M.; ZHANG, L.; WANG, D.; DONG, J. F.; LI, M. NME2 reduces gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion to limit metastasis. *PLoS One*, v. 10, n. 2, p. e0115968, February 20, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0115968. PMID: 25700270; PMCID: PMC4336288.

LIU, Junqiang; NI, Xiufan; LI, Yafang; CHEN, Mengjiao; CHEN, Wei; WU, Ying; CHEN, Baoding; WU, Yan; XU, Min. Negative regulation of IQGAP1 inhibits epithelial–mesenchymal transition via the HIF1 $\alpha$ /VEGF-A signaling pathway in gastric cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 120, n. 9, p. 15790–15799, May 2019. DOI: 10.1002/jcb.28849.

LIU, Longyang et al. Co-overexpression of GRK5/ACTC1 correlates with the clinical parameters and poor prognosis of epithelial ovarian cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 8, p. 785922, 2022.

LIU, Q. et al. Application value of antimicrobial peptides in gastrointestinal tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 23, p. 16718, 24 nov. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242316718>.

LIU, Zonghao; ZHANG, Xiaofang; BEN, Tianru; LI, Mo; JIN, Yi; WANG, Tianlu; YINGQIU, Canção. Focal adhesion in tumor metastasis: from molecular mechanisms to therapeutic targets. *Biomarker Research*, v. 13, n. 38, 2025.

LV, M.; ZHANG, S.; DONG, Y.; CAO, L.; GUO, S. PolG inhibits glycolysis and gastric cancer viability by suppressing PKM2 phosphorylation. *Cancer Management and Research*, v. 13, p. 1559–1570, February 16, 2021. DOI: 10.2147/CMAR.S292306. PMID: 33623435; PMCID: PMC7896732.

LOCHHEAD, Paul; EL-OMAR, Emad M. Gastric cancer. *British Medical Bulletin*, v. 85, n. 1, p. 87–100, 2008.

LORDICK, Florian et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 33, n. 10, p. 1005–1020, out. 2022.

LOU, H.; PAN, H.; HUANG, Z.; WANG, Z.; WANG, D. *The inhibition of G9a promoted 5-fluorouracil (5-FU)-induced apoptosis in gastric cancer cells via the ROS/JNK signaling pathway in vitro and in vivo*. *RSC Advances*, v. 9, n. 26, p. 14922–14929, 2019. DOI: 10.1039/C9RA01772C.

LU, Sumei; MA, Yongmei; SUN, Tao; REN, Rui; ZHANG, Xiaoning; MA, Wanshan. Alpha-fetoprotein expression in AGS gastric cancer cells contributes to invasion and metastasis, influencing anoikis sensitivity. *Oncology Reports*, v. 35, n. 6, p. 2984–2990, March 16, 2016.

MACHADO, A.; LIRIA, C. W.; PROTI, P. B.; REMUZGO, C.; MIRANDA, M. T. M. Chemical and enzymatic synthesis of peptides: basic principles and applications. *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 781–789, 2004. DOI: 10.1590/S0100-40422004000500018.

MACHLOWSKA, J. et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 11, p. 4012, 2020. DOI: 10.3390/ijms21114012.

MA, Junli et al. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer (Review). *Oncology Letters*, v. 11, n. 5, p. 2959–2964, 2016.

MAHMOODZADEH, A. et al. First report on the isolation of melittin from Iranian bee venom and assessment of its toxicity in AGS gastric cancer cells. *Journal of the Chinese Medical Association*, v. 78, p. 574–583, 2015. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.06.008.

MÁTYÁSI, B.; FARKAS, Z.; KOPPER, L.; SEBESTYÉN, A.; BOISSAN, M.; MEHTA, A.; TAKÁCS-VELLAI, K. The role of NM23-H1 / NME1 and its homologs in key metastasis-related processes. *Pathology Oncology Research*, v. 26, p. 49–61, 2020.

MAUÉS JHDS, Ribeiro HF, Pinto GR, Lopes LO, Lamarão LM, Pessoa CMF, Moreira-Nunes CFA, de Carvalho RM, Assumpção PP, Rey JA, Burbano RMR. Gastric Cancer Cell Lines Have Different MYC-Regulated Expression Patterns but Share a Common Core of Altered Genes. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct 16;2018:5804376. doi: 10.1155/2018/5804376. PMID: 30410872; PMCID: PMC6206580.

MALFERTHEINER, P. et al. Helicobacter pylori infection. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, n. 1, p. 19, 2023. DOI: 10.1038/s41572-023-00431-8.

MAGANA, M. et al. The value of antimicrobial peptides in the age of resistance. *Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 9, p. e216–e230, 2020.

MARTINI, S.; TAGLIAZUCCHI, D. Bioactive Peptides in Human Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 5837, 2023. DOI: 10.3390/ijms24065837.

MAO, L.; YUAN, W.; CAI, K.; LAI, C.; HUANG, C.; XU, Y.; ZHONG, S.; YANG, C.; WANG, R.; ZENG, P.; HUANG, H.; CHEN, Z.; CHEN, Z. EphA2-YES1-ANXA2 pathway promotes gastric cancer progression and metastasis. *Oncogene*, v. 40, n.

20, p. 3610-3623, maio de 2021. DOI: 10.1038/s41388-021-01786-6. PMID: 33941853; PMCID: PMC8134040.

MESQUITA FP, Pinto LC, Soares BM, de Sousa Portilho AJ, da Silva EL, de Farias Ramos IN, Khayat AS, Moreira-Nunes CA, Bezerra MM, de Lucas Chazin E, Vasconcelos TRA, Burbano RMR, de Moraes MEA, Montenegro RC. Small benzothiazole molecule induces apoptosis and prevents metastasis through DNA interaction and c-MYC gene suppression in diffuse-type gastric adenocarcinoma cell line. *Chem Biol Interact.* 2018 Oct 1;294:118-127. doi: 10.1016/j.cbi.2018.08.006. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30107152.

MESQUITA, F. P. et al. Kinase inhibitor screening reveals aurora kinase as a potential therapeutic and prognostic biomarker in gastric cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 1, 2021.

MESQUITA FP, de Oliveira FL, da Silva EL, Brito DMS, de Moraes MEA, Souza PFN, Montenegro RC. Synthetic Peptides Induce Human Colorectal Cancer Cell Death via Proapoptotic Pathways. *ACS Omega.* 2024 Oct 11;9(42):43252-43263. doi: 10.1021/acsomega.4c08194. PMID: 39464451; PMCID: PMC11500374.

MENG, Lei; HU, Pibo; XU, Aman. PGAM5 promotes gastric cancer cell tumorigenesis via the PI3K/AKT pathway. *Pathology - Research and Practice*, v. 244, p. 154405, April 2023.

MIAO, Zhenyan; LI, Jifei; WANG, Yu; SHI, Mingqin; GU, Xiao; ZHANG, Xuanqi; WEI, Fang; TANG, Xinying; ZHENG, Lufeng; XING, Yingying. Hsa\_circ\_0136666 promotes gastric cancer progression by regulating the miR-375/PRKDC axis. *Molecular Cancer*, v. 22, n. 205, 2023.

MILLAPÁN, Tatiana; GUTIÉRREZ, Álvaro; ROSAS, Krisna; BUCHEGGER, Kurt; ILI, Carmen Gloria; BREBI, Priscila. In silico insights revelam fibronectina 1 como marcador teranóstico no câncer gástrico. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 20, p. 11113, 2024. DOI: 10.3390/ijms252011113.  
m

Moretta, A., Scieuzo, C., Petrone, A. M., Salvia, R., Manniello, M. D., Franco, A., Lucchetti, D., Vassallo, A., Vogel, H., Sgambato, A., & Falabella, P. (2021). Antimicrobial peptides: A new hope in biomedical and pharmaceutical fields. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 1–26. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.668632>.

Moravej H, Moravej Z, Yazdanparast M, Heiat M, Mirhosseini A, Moosazadeh Moghaddam M, Mirnejad R. Antimicrobial Peptides: Features, Action, and Their Resistance Mechanisms in Bacteria. *Microb Drug Resist.* 2018 Jul/Aug;24(6):747-767. doi: 10.1089/mdr.2017.0392. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29957118.

MUKHERJEE, A.; BENHAMOU, L.-R.; VASQUEZ, K.M. Architectural protein HMGB3 interacts with cisplatin-resistance associated overexpressed protein (CROP/LUC7L3) in human cancer cells and modulates cisplatin-DNA adduct removal. *Cancer Research*, v. 82, n. 12\_Supplement, p. 1512, 2022.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. *What is cancer?* Bethesda: National Institutes of Health, 2021. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Acesso em: 13 jan. 2026.

NI, P.; XU, W.; ZHANG, Y.; CHEN, Q.; LI, A.; WANG, S.; XU, S.; ZHOU, J. TXNL1 induces apoptosis in cisplatin resistant human gastric cancer cell lines. *Curr Cancer Drug Targets*, v. 14, n. 9, p. 850-859, 2015. DOI: 10.2174/1568009614666141028094612. PMID: 25348020.

NIU, H.; et al. Comprehensive pan-cancer analysis on CBX3 as a prognostic and immunological biomarker. *BMC Medical Genomics*, v. 15, n. 1, p. 29, 2022.

NIU, L.; et al. FAM120A deficiency improves resistance to cisplatin in gastric cancer by promoting ferroptosis. *Communications Biology*, v. 7, n. 1, p. 399, 2024.

NONG ZL, Zhao K, Wang Y, Yu Z, Wang CJ, Chen JQ. CLIC1-mediated autophagy confers resistance to DDP in gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2024 Jan 1;35(1):1-11. doi: 10.1097/CAD.0000000000001518. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37104099; PMCID: PMC10720815.

OLIVEIRA, J. T. A. et al. Mo-CBP<sub>3</sub>-PepI, Mo-CBP<sub>3</sub>-PepII, and Mo-CBP<sub>3</sub>-PepIII are synthetic antimicrobial peptides active against human pathogens by stimulating ROS generation and increasing plasma membrane permeability. *Biochimie*, v. 157, p. 10–21, 2019. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.10.016.

PARK, S. H.; JANG, K. Y.; KIM, M. J.; YOON, S.; JO, Y.; KWON, S. M.; KIM, K. M.; KWON, K. S.; KIM, C. Y.; WOO, H. G. Tumor-suppressive effect of PARP1 and FOXO3A in gastric cancers. *Oncotarget*, v. 6, n. 42, p. 44819–44831, 2015.

PAN, W. R. et al. Bovine lactoferricin B induces apoptosis of human gastric cancer cell line AGS by inhibition of autophagy at a late stage. *Journal of Dairy Science*, v. 96, n. 12, p. 7511–7520, 2013. DOI: 10.3168/jds.2013-7285.

PAN, W. R. et al. Antimicrobial peptide GW-H1-induced apoptosis of human gastric cancer AGS cell line is enhanced by suppression of autophagy. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 400, n. 1-2, p. 77–86, 2015. DOI: 10.1007/s11010-014-2264-3.

PANAHAZADEH, R. et al. A literature review on recent advances in gastric cancer treatment: exploring the interplay of targeted therapies. *Cancer Cell International*, v. 25, p. 23, 2025.

PAOLETTI, X. et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. *JAMA*, v. 303, p. 1729, 2010. DOI: 10.1001/jama.2010.534.

PATIL, P. J. et al. Exploring bioactive peptides as potential therapeutic and biotechnology treasures: A contemporary perspective. *Life Sciences*, v. 301, 2022. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120637.

PEI, M.; XU, N.; LI, J.; LIU, X.; ZHANG, L.; XIAO, W.; YU, Z.; YANG, P.; PENG, Y.; ZHANG, J.; HONG, L.; WU, X.; TANG, W.; LIN, Z.; ZHI, F.; LI, G.; LI, A.; LIU, S.; CHEN, Y.; XIANG, L.; LIN, J.; WANG, J. The LINC00501-HSP90B1-STAT3 positive feedback loop promotes malignant behavior in gastric cancer cells. *Cell Signal.*, v. 108, p. 110711, ago. 2023. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110711. Epub 6 maio 2023. PMID: 37156452.

PETKOV P, Lilkova E, Ilieva N, Litov L. Self-Association of Antimicrobial Peptides: A Molecular Dynamics Simulation Study on Bombinin. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 1;20(21):5450. doi: 10.3390/ijms20215450. PMID: 31683755; PMCID: PMC6862524.

PIAZUELO, M. B.; CORREA, P. Gastric cancer: overview. *Colombia Médica*, v. 44, n. 3, p. 192–201, 2013.

PINCUS MR, Silberstein M, Zohar N, Sarafraz-Yazdi E, Bowne WB. Poptosis or Peptide-Induced Transmembrane Pore Formation: A Novel Way to Kill Cancer Cells without Affecting Normal Cells. *Biomedicines.* 2024 May 22;12(6):1144. doi: 10.3390/biomedicines12061144. PMID: 38927351; PMCID: PMC11201261.

PARCHEBAFI, A., Tamanaee, F., Ehteram, H. *et al.* The dual interaction of antimicrobial peptides on bacteria and cancer cells; mechanism of action and therapeutic strategies of nanostructures. *Microb Cell Fact* 21, 118 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01848-8>

PRU, James K. Pleiotropic actions of PGRMC proteins in cancer. *Endocrinology*, v. 163, n. 7, p. bqac078, 2022. DOI: 10.1210/endo/bqac078.

RAO, X. H.; QIU, H.; ZHANG, W.; WENG, N.; WU, X. FBXO32 promotes gastric cancer progression by regulating NME1. *Translational Cancer Research*, v. 14, n. 6, p. 3520–3531, June 30, 2025. DOI: 10.21037/TCR-2024-2426. Epub June 27, 2025. PMID: 40687258; PMCID: PMC12268887.

RAMOS, Marcus Fernando Kodama Pertille et al. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: study protocol of a phase II trial. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 36, p. e1744, 2023.

RAMON Y Cajal S, Sesé M, Capdevila C, Aasen T, De Mattos-Arruda L, Diaz-Cano SJ, Hernández-Losa J, Castellví J. Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities. *J Mol Med (Berl)*. 2020 Feb;98(2):161-177. doi: 10.1007/s00109-020-01874-2. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31970428; PMCID: PMC7007907.

RAMPERSAD SN. Multiple applications of Alamar Blue as an indicator of metabolic function and cellular health in cell viability bioassays. *Sensors (Basel)*. 2012;12(9):12347-60. doi: 10.3390/s120912347. Epub 2012 Sep 10. PMID: 23112716; PMCID: PMC3478843.

RAMRAJ A, Saravanan H. A comparative analysis of cancer stage classification systems for registries. *Ecancermedicalscience*. 2025 Jun 3;19:1920. doi: 10.3332/ecancer.2025.1920. PMID: 40606943; PMCID: PMC12221257.

REN, J.; HU, Z.; NIU, G.; XIA, J.; WANG, X.; HONG, R.; GU, J.; WANG, D.; KE, C. Annexin A1 induces oxaliplatin resistance of gastric cancer through autophagy by targeting PI3K/AKT/mTOR. *FASEB Journal*, v. 37, n. 3, e22790, 2023.

RIBEIRO FILHO, Ariosto Rodrigues et al. Metaplastic breast carcinoma with osteosarcomatous differentiation: a case report. *Brazilian Journal of Mastology*, v. 27, n. 1, p. 55–58, 2017.

RIVERA, Fernando; VEGA-VILLEGAS, Ma Eugenia; LÓPEZ-BREA, Marta F. Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews*, v. 33, n. 4, p. 315–324, 2007.

RONČEVIĆ, Tomislav et al. Selection and redesign for high selectivity of membrane-active antimicrobial peptides from a dedicated sequence/function database. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, v. 1861, n. 4, p. 827–834, 2019.

ROSEN, Ryan D.; SAPRA, Amit. Classificação TNM. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>>. Acesso em: 20 jan. 2026.

RUSSO A, Pagliara V, Albano F, Esposito D, Sagar V, Loreni F, Irace C, Santamaria R, Russo G. Regulatory role of rpL3 in cell response to nucleolar stress induced by Act D in tumor cells lacking functional p53. *Cell Cycle*. 2016;15(1):41-51. doi: 10.1080/15384101.2015.1120926. PMID: 26636733; PMCID: PMC4825706.

SAHA, S.; Bapat, S.; Vijayasarithi, D.; et al. Exploring potential biomarkers and key molecules in gastric cancer via network biology, drug repositioning, and virtual screening strategies. *Molecular Diversity*, v. 29, p. 2341–2366, 2025. DOI: 10.1007/s11030-024-10995-6.

SCHWEIZER, F. Peptídeos anfifílicos catiônicos com toxicidade seletiva para o câncer. *Eur. J. Pharmacol.* 2009 , 625 , 190–194.

SHANG W, Xie Z, Lu F, Fang D, Tang T, Bi R, Chen L, Jiang L. Increased Thioredoxin-1 Expression Promotes Cancer Progression and Predicts Poor Prognosis in Patients with Gastric Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Feb 18;2019:9291683. doi: 10.1155/2019/9291683. PMID: 30911354; PMCID: PMC6398115.

SÁNCHEZ, N. Catherine. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, v. 24, n. 4, p. 553–562, 2013.

SAMERI, S.; MOHAMMADI, C.; MEHRABANI, M.; NAJAFI, R. Targeting the hallmarks of cancer: the effects of silibinin on proliferation, cell death, angiogenesis, and migration in colorectal cancer. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 21, n. 1, p. 160, 2021. DOI: 10.1186/s12906-021-03330-1.

SANO, T. et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*, v. 20, n. 2, p. 217–225, 2017. DOI: 10.1007/s10120-016-0601-9.

SHI, Y.; et al. CHD4 Drives Gastric Cancer Metastasis via MYH9/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin Axis and WNT/EMT Pathway Activation. *Cancer Letters*, 2025: 217813.

SHULI, Zhang et al. Bioinformatics and computer simulation approaches to the discovery and analysis of bioactive peptides. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v. 23, n. 13, p. 1541–1555, 2022.

SHIROKI, T.; YOKOYAMA, M.; TANUMA, N.; MAEJIMA, R.; TAMAI, K.; YAMAGUCHI, K.; OIKAWA, T.; NOGUCHI, T.; MIURA, K.; et al. Enhanced expression of the M2 isoform of pyruvate kinase is involved in gastric cancer development by regulating cancer-specific metabolism. *Cancer Science*, v. 108, n. 5, p. 931–940, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1111/cas.13211>.

SARRIUGARTE Lasarte A, García Alberdi E, Martínez Indart L, Gutiérrez Grijalba O, Álvarez Abad I, Guerra Lerma M, Calle Baraja M, Colina Alonso A. From Lauren's diffuse gastric cancer to WHO's poorly cohesive carcinoma. Clinicopathological and prognostic characteristics. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021 May;113(5):324-331. doi: 10.17235/reed.2020.7184/2020. PMID: 33228367.

SILVA, J. A.; PEREIRA, M. L. Pathophysiology of gastritis and correlation with H. pylori. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 3, p. 45–58, 2024.

SILVA, Priscila Magna do Nascimento et al. Gastric cancer: an approach to its risk factors and prevention. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 1, p. e3813144524, Jan. 2024. DOI: 10.33448/rsd-v13i1.44524.

SINHA, R.; SHUKLA, P. Antimicrobial peptides: recent insights on biotechnological interventions and future perspectives. *Protein & Peptide Letters*, v. 26, n. 2, p. 79–87, 2019.

SINGH, R.; SINGH, S.; SINGH, R. Adenylate Kinase and Metabolic Signaling in Cancer Cells. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 660, 2020.

SITARZ R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Management and Research*. 2018;10:239–248. doi:10.2147/CMAR.S149619

SMYTH, E. C.; NILSSON, M.; GRABSCH, H. I.; VAN GRIEKEN, N. C.; LORDICK, F. Gastric cancer. *The Lancet*, v. 396, n. 10251, p. 635–648, 2020.

SMYTH, Elizabeth C. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 33, n. 10, p. 1005–1020, 2022.

SOLIMAN, C. et al. The effects of melittin on gastric and colorectal cancer membranes. *PLoS ONE*, v. 14, p. e0224028, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0224028.

SOGUTLU, F.; PEKERBAS, M.; BIRAY AVCI, C. Epigenetic signatures in gastric cancer: current knowledge and future perspectives. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, v. 22, n. 12, p. 1063-1075, dez. 2022. DOI: 10.1080/14737159.2022.2159381.

SONG, H. Y.; SHEN, R.; MAHASIN, H.; GUO, Y. N.; WANG, D. G. DNA replication: mechanisms and therapeutic interventions for diseases. *MedComm (2020)*, v. 4, n. 1, e210, 2023.

SOUZA, P. F. N. et al. Synthetic antimicrobial peptides: From choice of the best sequences to action mechanisms. *Biochimie*, v. 175, p. 132–145, 2020.

SOUZA PFN, Zelaya EAE, da Silva EL, Brasil-Oliveira LL, de Oliveira FL, de Moraes MEA, Montenegro RC, Mesquita FP. PepGAT, a chitinase-derived peptide, alters the proteomic profile of colorectal cancer cells and perturbs pathways involved in cancer survival. *Int J Biol Macromol*. 2025 Apr;299:140204. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.140204.

SPEECHLEY, Val. *Tudo sobre câncer*. São Paulo: Editora Andrei, 2000.

SUN, X. R.; SUN, Z.; ZHU, Z.; GUAN, H. X.; LI, C. Y.; ZHANG, J. Y.; ZHANG, Y. N.; ZHOU, H.; ZHANG, H. J.; XU, H. M.; SUN, M. J. Expression of pyruvate dehydrogenase is an independent prognostic marker in gastric cancer. *World J Gastroenterol.*, v. 21, n. 17, p. 5336-5344, 7 maio 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5336. PMID: 25954108; PMCID: PMC4419075.

STANISZEWSKA, M .; Bondaryk, M .; Swoboda-Kopec, E .; Siennicka, K .; Sygitowicz, G .; Kurzatkowski, W. Morfologias de Candida Albicans reveladas por análise de microscopia eletrônica de varredura . *Brasileiro J. Microbiol.* 2013 , 44 ( 3 ) , 813-821 , DOI: 10.1590/S1517-83822013005000056

SUN, Liangzhan et al. ADAR1p110 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via the miR-451a/TUBA1A axis. *Genes & Diseases*, p. 101770, 2025.

SUN, L.; YU, A.; YANG, Y.; WANG, Z.; WANG, W.; LUO, L. Exploring the role of the thioredoxin system in cancer immunotherapy. *J Cancer*, v. 16, n. 1, p. 66–80, Jan 1, 2025. DOI: 10.7150/jca.98306. PMID: 39744566; PMCID: PMC11660121.

SURESH, R.; DIAZ, R. J. Actin composition remodeling as a hallmark of cancer. *Transl Oncol.*, v. 14, n. 6, p. 101051, Jun 2021. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101051. Epub Mar 21, 2021. PMID: 33761369; PMCID: PMC8008238.

SWERDLOW, S. H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, v. 127, n. 20, p. 2375–2390, 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.

TAKECHI-HARAYA, Y. et al. Effect of hydrophobic moment on membrane interaction and cell penetration of apolipoprotein E-derived arginine-rich amphipathic  $\alpha$ -helical peptides. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 4959, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-08876-9.

TAN, P. F. et al. Design, optimization, and nanotechnology of antimicrobial peptides: From exploration to applications. *Nano Today*, v. 39, p. 101229, 2021.

TRACHOOTHAM, D.; ALEXANDRE, J.; HUANG, P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 8, p. 579–591, 2009.

TRISCIUOGLIO, Daniela; DEGRASSI, Francesca. The tubulin code and tubulin-modifying enzymes in autophagy and cancer. *Cancers*, v. 14, n. 1, p. 6, 2021.

TSENG, P. C.; CHEN, C. L.; SHAN, Y. S.; CHANG, W. T.; LIU, H. S.; HONG, T. M.; HSIEH, C. Y.; LIN, S. H.; LIN, C. F. An increase in integrin-linked kinase confers NF- $\kappa$ B-mediated growth advantages to gastric cancer cells via ERK1/2 activation. *Cell Communication and Signaling*, v. 12, 2014. DOI: 10.1186/S12964-014-0069-3.

VASAN, K.; WERNER, M.; CHANDEL, N. S. Mitochondrial metabolism as a target for cancer therapy. *Cell Metab.*, v. 32, n. 3, p. 341–352, 2020. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.06.019.

VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine*, v. 10, p. 789–799, 2004.

WANG, H.-C.; CHEN, C.-W.; YANG, C.-L.; TSAI, I.-M.; HOU, Y.-C.; CHEN, C.-J.; SHAN, Y.-S. Tumor-associated macrophages promote epigenetic silencing of gelsolin via DNA methyltransferase 1 in gastric cancer cells. *Res Immunol Cancer*, v. 1, p. OF1–OF13, Sep 25, 2017. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0295.

WANG, J. F.; WANG, Y.; ZHANG, S. W.; CHEN, Y. Y.; QIU, Y.; DUAN, S. Y.; LI, B. P.; CHEN, J. Q. Expression and prognostic analysis of integrins in gastric cancer. *Journal of Oncology*, 30 nov. 2020. DOI: 10.1155/2020/8862228. PMID: 33335550; PMCID: PMC7722456.

WANG, Y.; ZHENG, K.; HUANG, Y.; XIONG, H.; SU, J.; CHEN, R.; ZOU, Y. PARP inhibitors in gastric cancer: a beacon of hope. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 40, n. 1, p. 211, 2021.

WANG, L.; et al. Construction and comprehensive analysis of a stratification system based on AGTRAP in patients with hepatocellular carcinoma. *Disease Markers*, 2021.1, 6144476, 2021.

WANG, Y.; et al. The hsa\_circ\_0007396-miR-767-3p-CHD4 axis is involved in the progression and carcinogenesis of gastric cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, v. 13, n. 6, p. 2885, 2022.

WANG, H.; ZHANG, J.; LI, H.; YU, H.; CHEN, S.; LIU, S.; ZHANG, C.; HE, Y. FN1 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancers. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 918719, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.918719. PMID: 36081567; PMCID: PMC9445423.

WANG, G. et al. The evolution of the antimicrobial peptide database over 18 years: milestones and new features. *Protein Science*, v. 31, n. 1, p. 92–106, 2022. DOI: 10.1002/pro.4185.

WANG, Yixi et al. Micro-/nano-dimensional extracellular vesicles derived from apoptotic cells in tissue regeneration. *Nanotechnology Reviews*, v. 11, n. 1, 2022.

WANG, Evan Ja-Yang et al. Alterations of cytoskeleton networks in cell fate determination and cancer development. *Biomolecules*, v. 12, n. 12, p. 1862, 2022.

WANG, X.; WANG, F. Ubiquitin Fusion Degradation 1 Like Protein Expression in Gastric Cancer and its Clinical Significance. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 84, n. 1, p. 270–276, 2022. DOI: 10.36468/pharmaceutical-sciences.spl.442.

WANG, W.; JIANG, X.; XIA, F.; CHEN, X.; LI, G.; LIU, L.; XU, Q.; ZHU, M.; CHEN, C. HYOU1 promotes cell proliferation, migration, and invasion via the PI3K/AKT/FOXO1 feedback loop in bladder cancer. *Mol Biol Rep.*, v. 50, n. 1, p. 453-464, jan. 2023. DOI: 10.1007/s11033-022-07978-x. PMID: 36348197.

WANG, H.; et al. SUB1 promotes colorectal cancer metastasis by activating NF- $\kappa$ B signaling via UBR5-mediated ubiquitination of UBXN1. *Science China Life Sciences*, v. 67, n. 6, p. 1199–1211, 2024.

WANG, H.; MIN, J.; DING, Y.; YU, Z.; ZHOU, Y.; WANG, S.; GONG, A.; XU, M. MBD3 promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells by positively regulating ACTG1 through the PI3K/AKT pathway. *Biol Proced Online.*, v. 26, n. 1, p. 1, Jan 5, 2024. DOI: 10.1186/S12575-023-00228-9. PMID: 38178023; PMCID: PMC10768447.

WEI, W.; CAO, W.; ZHAN, Z.; YAN, L.; XIE, Y.; XIAO, Q. MiR-1284 suppresses gastric cancer progression by targeting EIF4A1. *Onco Targets Ther.*, v. 12, p. 3965-3976, May 21, 2019. DOI: 10.2147/OTT.S191015. PMID: 31190893; PMCID: PMC6535428.

WEI, Tao; LAMBERT, Paul F. The role of IQGAP1 in carcinogenesis. *Cancers (Basel)*, v. 13, n. 16, p. 3940, Aug 4, 2021. DOI: 10.3390/cancers13163940.

WON, H. S. et al. Structural determinants for membrane interaction of novel bioactive undcapeptides derived from gaegurin 5. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 49, p. 4886–4895, 2006.

WU, S.; ZHU, W.; THOMPSON, P. et al. Assessment of intrinsic and non-intrinsic risk factors for cancer. *Nature Communications*, v. 9, p. 3490, 2018.

WU, Y.; ZHENG, J.; YAN, Y.; LIU, J.; ZHOU, Y. Gelsolin may serve as a prognostic biomarker and is correlated with immune infiltrates in gastric cancer. *Int J Gen Med.*, v. 15, p. 927-936, Jan 27, 2022. DOI: 10.2147/IJGM.S339940. PMID: 35115818; PMCID: PMC8803610.

WU, S. Y.; LIAO, E. C.; WEN, Y. F.; WANG, Y. S.; MENG, H.; CHOU, H. C.; CHAN, H. L. Exploring the effects of pemetrexed on drug resistance mechanisms in human lung adenocarcinoma and its association with PGRMC1. *Chemical Biology Interactions*, v. 403, p. 111259, Nov 1, 2024. DOI: 10.1016/j.cbi.2024.111259. PMID: 39368770.

XIA, S.; TANG, Q.; WANG, X.; ZHANG, L.; JIA, L.; WU, D.; XU, P.; ZHANG, X.; TANG, G.; YANG, T.; FENG, Z.; LU, L. PSMA7 overexpression predicts poor prognosis in patients with gastric cancer. *Oncol Lett.*, v. 18, p. 5341–5349, 2019.

XIA, S.; JI, L.; TANG, L.; et al. Proteasome Subunit Alpha Type 7 Promotes Proliferation and Metastasis of Gastric Cancer Through MAPK Signaling Pathway. *Dig Dis Sci*, v. 67, p. 880–891, 2022. DOI: 10.1007/s10620-021-06903-9.

XI, Y.; SHEN, Y.; WU, D.; ZHANG, J.; LIN, C.; WANG, L.; YU, C.; YU, B.; SHEN, W. CircBCAR3 accelerates esophageal cancer tumorigenesis and metastasis via sponging miR-27a-3p. *Mol Cancer*, v. 21, p. 145, 2022.

XIE, R.; LIU, J.; YU, X.; LI, C.; WANG, Y.; YANG, W.; HU, J.; LIU, P.; SUI, H.; LIANG, P.; HUANG, X.; WANG, L.; BAI, Y.; XUE, Y.; ZHU, J.; FANG, T. ANXA2 Silencing Inhibits Proliferation, Invasion, and Migration in Gastric Cancer Cells. *J Oncol.*, v. 2019, p. 4035460, 2 maio 2019. DOI: 10.1155/2019/4035460. PMID: 31186633; PMCID: PMC6521490.

XU, J.; ZHANG, Z.; CHEN, J.; LIU, F.; BAI, L.  $\beta$ -actin overexpression is closely associated with gastric cancer metastasis. *Hepatogastroenterology*, v. 60, n. 123, p. 620–623, 2013. DOI: 10.5754/HGE11038.

XU, J.; ZHOU, Y.; DONG, K.; GONG, J.; XIONG, W.; WANG, X.; GU, C.; LU, X.-Y.; HUANG, D.-P.; SHEN, X.-D.; ELA, X.-K.; ZHAO, X.-C.; YU, X.-J.; ZHANG, H. Gene variation profile in patients with HBV-associated HCC. *Asian Journal of Surgery*, v. 46, n. 10, p. 4371–4377, 2023.

XU, Chao; et al. Evaluation of ITGB1 expression as a predictor of the therapeutic effects of immune checkpoint inhibitors in gastric cancer. *BMC Gastroenterology*, v. 23, n. 1, p. 298, 2023.

XU, L.; ZHANG, F.; YU, B.; JIA, S.; FAN, S. PRMT6 promotes immune evasion in gastric cancer by positively regulating ANXA1. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, v. 34, n. 5, p. 69–79, 2024.

XU, Qianping et al. Deciphering the impact of aggregated autophagy-related genes TUBA1B and HSP90AA1 on colorectal cancer evolution: a single-cell sequencing study of the tumor microenvironment. *Discover Oncology*, v. 15, n. 1, p. 431, 2024.

YAN, N.; et al. Crocin promotes ferroptosis in gastric cancer via the Nrf2/GGTLC2 pathway. *Front Pharmacol.*, v. 16, p. 1527481, 2025.

YAN, N.; et al. The ferroptosis-related gene GGTLC2 is identified as a novel biomarker for gastric cancer within the GGT family, with associations to immune infiltration and liver metastasis. *Funct Integr Genomics*, v. 25, n. 1, p. 106, 2025.

YANG, Q.; XIE, B.; TANG, H.; et al. Minichromosome maintenance 3 promotes hepatocellular carcinoma radioresistance by activating the NF- $\kappa$ B pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 38, n. 1, p. 263, 2019.

YANG, T.; SHU, X.; ZHANG, H.-W.; SUN, L.-X.; YU, L.; LIU, J.; SUN, L.-C.; YANG, Z.-H.; RAN, Y.-L. Enolase 1 regulates stem-like properties in gastric cancer cells by promoting glycolysis. *Cell Death & Disease*, v. 11, 2020.

YANG, Y.; ZHANG, J.; CHEN, Y.; XU, R.; ZHAO, Q.; GUO, W. MUC4, MUC16, and TTN genes mutation correlated with prognosis, and predicted tumor mutation burden and immunotherapy efficacy in gastric cancer and pan-cancer. *Clinical and Translational Medicine*, 2020.

YANG, G.; SHEN, L.; CUI, M.; YANG, J. Novel RNA-methylase HNRNPC promotes gastric cancer tumorigenesis by triggering the lactate-induced ferroptosis resistance. *Front Immunol.*, v. 16, art. 1612935, 4 set. 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1612935.

YAYAN, J.; FRANKE, K. J.; BERGER, M.; WINDISCH, W.; RASCHE, K. Adhesion, metastasis, and inhibition of cancer cells: a comprehensive review. *Molecular Biology Reports*, v. 51, n. 1, p. 165, 2024. DOI: 10.1007/s11033-023-08920-5. PMID: 38252369; PMCID: PMC10803487.

YANG, B.; CHEN, J.; TENG, Y. TNPO1-mediated nuclear import of FUBP1 contributes to tumor immune evasion by upregulating NRP1 in cervical cancer. *Journal of Immunology Research*, 2021; 2021:9994004. DOI: 10.1155/2021/9994004.

YAU, W.-Y.; et al. Autoantibody recognition of an N-terminal epitope of hnRNP L marks the risk for developing HBV-related hepatocellular carcinoma. *Journal of Proteomics*, v. 94, p. 346-358, 2013.

YU, A.C.Y.; CHERN, Y.J.; ZHANG, P.; et al. Inhibition of nucleophosmin 1 suppresses colorectal cancer tumor growth of patient-derived xenografts via activation of p53 and inhibition of AKT. *Cancer Biology & Therapy*, v. 22, n. 2, p. 112-123, 2021.

Yu X, Jia S, Yu S, Chen Y, Zhang C, Chen H, Dai Y. Recent advances in melittin-based nanoparticles for antitumor treatment: from mechanisms to targeted delivery strategies. *J Nanobiotechnology*. 2023 Nov 28;21(1):454. doi: 10.1186/s12951-023-02223-4. PMID: 38017537; PMCID: PMC10685715.

YU, L.; et al. LncRNA SNHG11 aggravates cell proliferation and migration in triple-negative breast cancer via sponging miR-2355-5p and targeting CBX5. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 22, n. 2, p. 892, 2021.

YU, X.; CAO, F.; YU, Y.; LI, Y.; ZHANG, J.; XU, T.; DI, Q.; WU, G.; ZHANG, Z.; WANG, R.; LI, Y. HNRNPL is identified and validated as a prognostic biomarker associated with microsatellite instability in human gastric cancer. *DNA and Cellular Biology*, published online October 11, 2021.

ZAREINEJAD, Mohammadrasul et al. Exploring heterogeneous beta-actin (ACTB) expression in bladder cancer by producing a 6D6 monoclonal antibody. *BMC Urology*, v. 24, p. 124, 2024.

ZARE-ZARDINI, Hadi et al. From defense to offense: antimicrobial peptides as promising therapeutics for cancer. *Frontiers in Oncology*, v. 14, Oct 8, 2024.

ZHANG, H.; JIANG, H.; ZHANG, H.; LIU, J.; HU, X.; CHEN, L. Ribophorin II potentiates multidrug resistance mediated by P-glycoprotein and ABCG2 via ERK pathway activation in gastric cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 128, p. 574–582, 2019.

ZHANG, Yan.; WEN, Guo-Ming.; WU, Chuan-An.; JING, Zhi-Liang.; LI, Da-Zhou.; LIU, Guang-Long.; WEI, Xu-Xuan.; TANG, Min-Shan.; LI, Yan-Hua.; ZHONG, Yan.; DENG, Yong-Jian.; YANG, Wei-Kang. PRKDC is a prognostic marker in gastric cancer. *Pathology – Research and Practice*, v. 215, n. 8, p. 152509, 2019.

ZHANG, F.; ZHANG, Y.; WANG, Y. Effect of RNA interference inhibiting FUBP1 gene expression on biological function of SGC7901 gastric cancer cell line. *Turkish Journal of Gastroenterology*, v. 32, n. 11, p. 923–931, Nov 2021. DOI: 10.5152/tjg.2020.19513.

ZHANG, X.; HAN, J.; FENG, L.; ZHI, L.; JIANG, D.; YU, B.; ZHANG, Z.; GAO, B.; ZHANG, C.; LI, M.; ZHAO, L.; WANG, G. DUOX2 promotes colorectal cancer cell progression by regulating the AKT pathway and interacting with RPL3. *Carcinogenesis*, v. 42, n. 1, p. 105–117, Feb 11, 2021. DOI: 10.1093/carcin/bgaa056. PMID: 32531052; PMCID: PMC7877561.

ZHANG, L. Q.; ZHOU, S. L.; LI, J. K.; CHEN, P. N.; ZHAO, X. K.; WANG, L. D.; LI, X. L.; ZHOU, F. Y. Identification of a seven-cell cycle signature predicting overall survival for gastric cancer. *Aging (Albany NY)*, v. 14, n. 9, p. 3989-3999, 2022.

ZHANG, F.; YAN, Y.; LIANG, Q.; LIU, Y.; WU, G.; XU, Z.; YANG, K. An integrated analysis of single-cell and bulk sequencing data reveals the metabolic enzyme pyruvate dehydrogenase E1 subunit beta (PDHB) as a predictive biomarker for tumor immune response and immunotherapy. *Heliyon*, v. 9, n. 2, p. e13456, Feb 7, 2023.

ZHANG, F.; et al. FUBP1 in human cancer: Characteristics, functions, and potential applications. *Translational Oncology*, v. 48, 102066, 2024.

ZHOU, S.; SHENG, L.; ZHANG, L.; ZHANG, J.; WANG, L. METTL3/IGF2BP3-regulated m6A modification of HYOU1 confers doxorubicin resistance in breast cancer. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.*, v. 1868, n. 3, p. 130542, mar. 2024. DOI: 10.1016/j.bbagen.2023.130542. PMID: 38103759.

ZHAO, P.; YUAN, F.; XU, L.; JIN, Z.; LIU, Y.; SU, J.; YUAN, L.; PENG, L.; WANG, C.; ZHANG, G. HKDC1 reprograms lipid metabolism to promote gastric cancer metastasis. *Cancer Letters*, v. 569, p. 216305, 2023.

ZHENG, D.; CAO, M.; ZUO, S.; et al. Correction: RANBP1 promotes colorectal cancer progression by regulating pre-miRNA nuclear export via a positive feedback loop with YAP. *Oncogene*, v. 41, n. 1, p. 1070, 2022.

ZHENG, S.; et al. Role and mechanism of actin-related protein 2/3 complex signaling in cancer invasion and metastasis: a review. *Medicine*, v. 102, n. 14, p. e33158, 2023.

ZHONG, Hua et al. Senescence-related genes analysis in breast cancer reveals the immune microenvironment and implications for immunotherapy. *Aging (Albany NY)*, v. 16, n. 4, p. 3531, 2024.

ZHOU, Y.; et al. IGF2BP3 functions as a potential oncogene and is a crucial target of miR-34a in gastric carcinogenesis. *Molecular Cancer*, v. 16, n. 77, 2017. DOI: 10.1186/s12943-017-0640-1.

ZHOU, L.M.; YUAN, L.L.; GAO, Y.; et al. Nucleophosmin 1 overexpression correlates with (18)F-FDG PET/CT metabolic parameters and improves diagnostic accuracy in patients with lung adenocarcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 48, n. 3, p. 904-912, 2021.

ZHOU, Xumin; ZOU, Libin; LIAO, Hangyu; MAO, Xiangming; et al. Abrogation of HnRNP L enhances anti-PD-1 therapy efficacy via diminishing PD-L1 and promoting CD8<sup>+</sup> T cell-mediated ferroptosis in castration-resistant prostate cancer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 12, n. 2, p. 692-707, fev. 2022. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.07.016.

Zhu Q, Guo Y, Chen S, Fu D, Li Y, Li Z, Ni C. Irinotecan Induces Autophagy-Dependent Apoptosis and Positively Regulates ROS-Related JNK- and P38-MAPK Pathways in Gastric Cancer Cells. *Onco Targets Ther.* 2020 Apr 2;13:2807-2817. doi: 10.2147/OTT.S240803. PMID: 32308415; PMCID: PMC7135144.

ZHU, X.; et al. NAP1L1 promotes tumor proliferation through HDGF/C-JUN signaling in ovarian cancer. *BMC Cancer*, v. 22, n. 1, p. 339, 2022.

ZHU, Zaifu et al. TUBB, a robust biomarker with satisfying abilities in diagnosis, prognosis, and immune regulation via a comprehensive pan-cancer analysis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 11, p. 1365655, 2024.

ZHU, X.; JIA, L.; KUAI, X.; TANG, Q.; CHANG, X.; ZHANG, X.; CHEN, B.; ZHI, H.; HU, H.; HUANG, X.; FENG, Z.; HUANG, W. High expression of eIF4A1 promotes angiogenesis via the NF- $\kappa$ B/VEGFA pathway and predicts poor prognosis in gastric cancer. *Oncology Reports*, v. 118, 2025.