



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

REPOSICIONAMENTO DE DROGAS EM ONCOLOGIA: PERSPECTIVAS ATUAIS¹

**Marissa Bolson Serafin², Angelita Bottega³, Taciéli Fagundes Da Rosa⁴,
Catrine De Souza Machado⁵, Silvana Silveira Coelho⁶, Rosmari Hörner⁷**

¹ Pesquisa de Doutorado em Ciências Farmacêuticas desenvolvida no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal de Santa Maria

² Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

³ Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

⁴ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

⁵ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

⁶ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

⁷ Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Santa Maria, RS, Brasil.

Resumo

Introdução: O aumento da incidência do câncer a nível mundial e a alta taxa de mortalidade, maior do que a que ocorre com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), tuberculose e malária juntos, conduz à busca de alternativas de tratamento. Dessa forma, o reposicionamento, redirecionamento ou re-enquadramento constitui estratégia para rápida identificação de medicamentos, sendo mais barato e apresentando menor risco para os pacientes. O objetivo desse trabalho foi apresentar o reposicionamento de drogas em oncologia na atualidade. **Metodologia:** Conduziu-se uma busca em quatro bancos de dados envolvendo os termos: “*repositioning*”, “*repurposing*”, “*redirecting*”, “*reprofiling*” e “*rediscovery*”, considerando os estudos que contemplassem o reposicionamento de drogas não-anti-cancerígenas em oncologia. **Resultados:** Apresentamos 63 estudos, descrevendo 52 fármacos com atividade anticancerígena frente a diversas malignidades. Alguns já são alvos de estudos de Fase III, outros já tiveram sucesso no reposicionamento, como talidomida, celecoxibe, metotrexato e gencitabina. **Conclusão:** O reposicionamento representa uma alternativa promissora e inovadora no tratamento de doenças oncológicas, pois pode beneficiar pacientes através de terapia mais segura, barata e eficaz.

Introdução

A incidência do câncer é crescente em todo o mundo. Para o ano de 2030, as estimativas



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

sugerem que mais de 21 milhões de pessoas sejam afetadas, ocorrendo cerca de 13 milhões de mortes (WHO). Aliadas a estes fatos, estão terapias atuais limitadas e o surgimento da resistência aos fármacos, que desfavorecem o prognóstico dos pacientes. Por esses motivos, tem-se uma elevada demanda de alternativas de tratamento (Wiggins et al.; Kim et al., 2017).

Nessa perspectiva, o reposicionamento de drogas, processo de encontro de novas indicações terapêuticas para medicamentos não antineoplásicos, já clinicamente aprovados (Ashburn e Thor, 2004), surgiu proximamente como uma possibilidade eficaz de tratamento contra o câncer (Dilly et al., 2017). Estudos apontam que esse processo apresenta algumas vantagens em relação à busca tradicional de substâncias, pois reduz os riscos no processo de desenvolvimento porque tanto a segurança quanto os perfis farmacocinéticos das drogas são conhecidos (Mehndiratta et al., 2016; Serafin, Hörner 2018).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi apresentar as perspectivas do reposicionamento de drogas em oncologia na atualidade, apontando os diversos estudos de fármacos não anti-cancerígenos que apresentam atividade anticancerígena frente a uma série de malignidades.

Metodologia

Conduziu-se uma busca nos bancos de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Bireme envolvendo os termos: “*repositioning*”, “*repurposing*”, “*redirecting*”, “*reprofiling*” e “*rediscovery*”. Como critérios de inclusão foram considerados os estudos que contemplassem o reposicionamento de drogas não anti-cancerígenas frente a oncologia.

Resultados

Na Tabela 1, expomos o reposicionamento de drogas para o tratamento do câncer com base em estudos que investigaram as atividades anticancerígenas de uma variedade de classes farmacológicas, estando incluídos psicofármacos, antibióticos, antirreumáticos, antimaláricos, anti-hipertensivos e antivirais, sendo estes denominados “drogas não anti-cancerígenas” (Dilly et al., 2017; Kalogera et al., 2017; Léauté-Labrèze et al., 2015; Kast, Karpel-Massler, Halatsch, 2014).

Tabela 1 -Estudos do reposicionamento de drogas não anti-cancerígenas com efeito sobre o câncer

Droga	Indicação original	Nova indicação	Referência
Aprepitant	Antiemético	Glioblastoma	Kast, Karpel-Massler, Halatsch, 2014
Artesunato	Antimalárico	Glioblastoma	Kast, Karpel-Massler, Halatsch, 2014



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Aspirina	Analgésico, antipirético	Câncer gastrointestinal, esofágico, pancreático, cérebro, pulmão e colorectal, tumores sólidos	Rothwell et al., 2011 ; Din et al., 2010, Coyle et al., 2016
Auranofina	Antirreumático	Glioblastoma	Kast, Karpel-Massler, Halatsch, 2014
Bleomicina	Antibiótico	Lymphoma de Hodgkin, câncer de pulmão, testículo, vulva e cervical	Gupta et al., 2013
Captopril	Anti-hipertensivo	Glioblastoma	Kast, Karpel-Massler, Halatsch, 2014
Celecoxibe	Osteoartrite, artriterreumatoide	Câncer colorectal e glioblastoma	Steinbach et al., 2000; Kast, Karpel-Massler, Halatsch, 2014
Cloroquina	Antimalárico	Câncer de mama	Zhang et al., 2017
Clorpromazina	Antipsicótico	Leucemia	Zhelev et al., 2004
Citalopram	Antidepressivo	Linfoma de Burkitt	Serafeim et al., 2003
Crizotinib	Linfoma anaplásico de grandes células	Câncer de pulmão de não pequenas células	Gupta et al., 2013
Dissulfiram	Anti-alcoolismo	Glioblastoma, leucemia, câncer de próstata, mama, pulmão e fígado	Wang et al., 2017 ; Duan et al., 2014 ; Hoda et al., 2016; Ketola et al., 2012; Liu et al., 2012 ; Wiggins et al., 2015; Xu et al., 2011; Yip et al., 2011; Kast, Karpel-Massler, Halatsch, 2014
Everolimo	Imunossupressor	Tumores pancreático e neuroendócrino	Gupta et al., 2013
Fluoxetina	Antidepressivo	Linfoma de Burkitt	Serafeim et al., 2003
Gencitabina	Antiviral	Câncer de mama, pulmão, pâncreas e ovários	Gupta et al., 2013
Imatinib	Inibidor da tirosina quinase	Tumores gastrointestinais	Gupta et al., 2013
Indinavir	Antiviral	Câncer cervical	Sharma, Baksi, Agarwal, 2016
Itraconazol	Antifúngico	Glioblastoma	Kast, Karpel- MasslerHalatsch, 2014
Leflunomida	Artrite reumatóide	Câncer de próstata	Gupta et al., 2013
Lenalidomida	Imunomodulador	Mieloma múltiplo	Engelhardt et al., 2014



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Levofloxacino	Antibiótico	Câncer de mama e pulmão	Song et al., 2016; Yu, Li, Zhang, 2016
Metformina	Diabetes mellitus	Adenocarcinoma, câncer de próstata, colorretal, pâncreas, hepatocelular, endometrial, ovários, mama e cólon	Gupta et al., 2013; Decensi et al., 2010; Bodmer et al., 2010; Kumar et al., 2013; Zhang e Li, 2014; Tan et al., 2011
Metotrexato	Leucemia aguda	Mama, câncer de ovário, bexiga, cabeça, pescoço, osteossarcoma e linfoma de Hodgkin	Gupta et al., 2013 ; Vortherms et al., 2009
Minociclina	Acne	Câncer de ovário e glioma	Gupta et al., 2013
Nelfinavir	Antiviral	Glioblastoma, lipossarcoma recorrente, leucemia mieloide aguda, tumores sólidos, câncer de pulmão não-pequenas células, pancreático e retal	Chow, Jiang , Guan, 2009
Niclosamida	Anti-helmíntico	Câncer de pulmão não-pequenas células, pulmão e mama	Kim et al., 2017; Russo et al., 2016; Wang et al., 2013
Nitroxoline	Antibiótico	Câncer de bexiga e mama	Gupta et al., 2013
Noscapina	Antitussígeno, antimalárico, analgésico	Leucemia	Sung et al, 2010
Olanzapina	Antipsicótico	Linfoblastoma, neuroblastoma, câncer de pulmão de não-pequenas células e adenocarcinoma de mama	Wiklund et al. 2010
Paroxetina	Antidepressivo	Linfoma de Burkitt	Serafeim et al., 2003
Pimozide	Antipsicótico	Linfoblastoma, neuroblastoma, câncer de pulmão de não-pequenas células e mama	Wiklund et al. 2010
Plerixafor	Antiviral	Linfoma e mieloma múltiplo	Gupta et al., 2013
Propranolol	Anti-hipertensivo	Hemangioma infantil e neuroblastoma	Léauté-Labrèze et al., 2015; Pasquier et al., 2011; Pasquier et al., 2013



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Quinacrina	Antimalárico	Câncer de endométrio, mama, cólon e estômago, glioma e leucemia mieloide aguda	Kalogera et al., 2017; Eriksson et al., 2015; Preet et al., 2012; Preet et al., 2016; Sotelo et al., 2000; Mohapatra et al., 2012 ; Wu et al., 2012
Raloxifeno	Osteoporose	Câncer de mama	Gupta et al., 2013
Rapamycin	Imunossupressor	Linfoma, câncer colorretal e leucemia	Gupta et al., 2013; Recher et al., 2005; Sillaber et al., 2008
Ribavirina	Antiviral	Câncer cervical	Sharma, Baksi, Agarwal, 2016
Rifabutina	Antibiótico	Câncer de pulmão	Li et al., 2016
Risperidona	Antipsicótico	Câncer de próstata	Dilly et al., 2017
Ritonavir	Antiviral	Glioblastoma	Kast, Karpel-Massler, Halatsch, 2014
Sertralina	Antidepressivo	Câncer de cólon e glioblastoma	Gil-Ad et al., 2008; Kast, Karpel-Massler, Halatsch, 2014
Estatinas	Infarto do miocárdio	Leucemia	Ahn et al., 2008
Sunitinib	Tumor estromal gastrointestinal e carcinoma renal	Tumores pancreáticos e neuroendócrinos	Gupta et al., 2013
Talidomida	Antiemético na gravidez	Mieloma múltiplo	Gupta et al., 2013 ; Engelhardt et al., 2014; Paravar, Lee, 2008
Tiocolchicósido	Relaxante muscular	Leucemia e mieloma múltiplo	Gupta et al., 2013;
Thioridazina	Antipsicótico	Leucemia, neuroblastoma e glioma	Zhelev et al., 2004 ; Gil-Ad et al., 2003
Trastuzumabe	Câncer de mama HER2-positivo	Câncer gástrico metastático HER2-positivo	Gupta et al., 2013 ; Rose JS, Bekaii, 2011
Trifluoperazina	Antipsicótico	Câncer de pulmão e mama, linfoma de células T, glioblastoma e leucemia	Yeh, et al., 2012; Budd et al., 1993; Murren, et al., 1996; Naftalovich, et al., 1991; Kang et al., 2017; Zhelev et al., 2004
Ácidovalpróico	Antiepiléptico	Leucemia, tumores sólidos e glioma	Osuka et al., 2012
Vesnarinone	Cardioprotetor	Câncer oral, leucemia e linfoma	Gupta et al., 2013



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Wortmannin	Antifúngico	Leucemia	Gupta et al., 2013
Ácido zoledrônico	Inibidor reabsorção óssea	Câncer de próstata, mama e mieloma múltiplo	Gupta et al., 2013 ;Henry et al., 2011; Gnani et al., 2011; Facchini et al 2010; Meyers et al., 2011

Discussão

Alguns dos fármacos apresentados já são alvos de estudos de Fase III, tais como a aspirina para tumores sólidos não metastáticos no Ado- Ensaio (Coyle et al., 2016) e mais nove medicamentos (aprepitant, artesunate, auranofin, captopril, celecoxib, disulfiram, itraconazole, ritonavir e sertraline) para tratamento de glioblastoma recorrente no ensaio CUSP9* (Kast et al., 2014).

A talidomida é um exemplo de droga reposicionada. Originalmente utilizada no tratamento de náusea na gravidez, foi retirada do mercado em 1961 por conta de seus efeitos teratogênicos. Levada a ensaios clínicos multicêntricos, teve aprovação pelo FDA para tratamento do mieloma múltiplo (Gupta et al., 2013). Já o ácido zoledrônico, utilizado no tratamento de osteoporose foi aprovado para o tratamento de doença óssea metastática (Mackiewicz-Wysocka et al. 2012). Outra exemplo é o celecoxibe, um anti-inflamatório não esteroide. Estudos demonstraram seus efeitos antitumorais, assim, com base em resultados de um estudo Fase II, a droga foi aprovada para prevenção de pólipos em pacientes com polipose adenomatosa familiar em 1999 (Steinbach et al. 2000). O metotrexato, com indicação para tratamento da leucemia, teve eficácia antitumoral sobre uma gama de malignidades (Meyer et al. 1950). Assim, em 1988, o medicamento foi aprovado pelo FDA no tratamento de osteossarcoma, câncer de mama, leucemia linfoblástica aguda, e linfoma de Hodgkin. Outro exemplo, é a gencitabina, primariamente utilizada como um medicamento antiviral, foi redirecionada no tratamento de câncer de pâncreas pelo FDA em 1996, em 1998 para câncer de pulmão de não-pequenas células e em 2004 para o câncer de mama metastático.

Conclusão

Através dos diversos estudos analisados, inferimos que o reposicionamento de drogas não anticancerígenas é uma alternativa promissora e inovadora no tratamento de diversos tipos de câncer, pois pode beneficiar pacientes através de uma terapia mais segura, barata e eficaz.

Palavras-chave: Redirecionamento; Atividade anticancerígena; Drogas não anti-cancerígenas.

Agradecimentos: Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código Financeiro 001.

Referências

Ahn KS, Sethi G, Aggarwal BB. Reversal of chemoresistance and enhancement of apoptosis by statins through down-regulation of the NF-κB pathway. *Biochemical Pharmacology*. 2008; 75:



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

907-913, doi: 10.1016/j.bcp.2007.10.010

Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3 (8): 673-683.

Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care.* 2010; 33(6):1304-1308, doi: 10.2337/dc09-1791.

Brown AS, Patel CJ. A standard database for drug repositioning. *Sci. Data.* 2017; 4:

Budd GT, Bukowski RM, Lichtin A, Bauer L, Van Kirk P, Ganapathi R. Phase II trial of doxorubicin and trifluoperazine in metastatic breast cancer. *Invest. N. Drugs.* 1993; 11(1): 75e79.

Calling time on the immunotherapy gold rush. Editorial. *The Lancet Oncology.* 2017; v. 18, p. 981, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30521-1.

Chow WA, Jiang C, Guan M. Anti-HIV drugs for cancer therapeutics: back to the future? *Lancet Oncol.* 2009, 10(1):61-71, doi: 10.1016/S1470-2045(08)70334-6.

Coyle, C. Cafferty FH, Rowley S, MacKenzie M, Berkman L, Gupta S, et al. ADD-ASPIRIN: a Phase III, doubleblind, placebo controlled, randomised trial assessing the effects of aspirin on disease recurrence and survival after primary therapy in common non-metastatic solid tumours. *Contemp. Clin. Trials.* 2016; 51:56-64, doi: 10.1016/j.cct.2016.10.004.

Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev. Res.* 2010; 3(11): 1451-1461, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0157.

Dilly SJ, Clark AJ, Marsh A, Mitchell DA, Cain R, Fishwickd CWG, et al. A chemical genomics approach to drug reprofiling in oncology: Antipsychotic drug risperidone as a potential adenocarcinoma Treatment. *Cancer Letters.* 2017; 393: 16-21, doi: 10.1016/j.canlet.2017.01.042.

Din FV, Theodoratou E, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson RA, Cetnarskyj R, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut.* 2010; 59 (12): 1670-1679, doi: 10.1136/gut.2009.203000.

Duan L, Shen H, Zhao G, Yang R, Cai X, Zhang L, et al. Inhibitory effect of Disulfiram/copper complex on non-small cell lung cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2014; 446: 1010-1016, doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.047



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European myeloma network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014; 99(2): 232-242, doi: 10.3324/haematol.2013.099358.

Eriksson A, Osterroos S, Hassan J, Gullbo L, Rickardson M, Jarvius, et al. Drug screen in patient cells suggests quinacrine to be repositioned for treatment of acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2015; 5: e307, doi: 10.1038/bcj.2015.31.

Facchini G, Caraglia M, Morabito A, Marra M, Piccirillo MC, Bochicchio AM, et al. Metronomic administration of zoledronic acid and taxotere combination in castration resistant prostate cancer patients: phase I ZANTE trial. *Cancer Biol. Ther.* 2010; 10(6): 543-548, doi: 10.4161/cbt.10.6.12611.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 20/07/2018.

Gil-Ad I, Zolokov A, Lomnitski L, Taler M, Bar M, Luria D, et al. Evaluation of the potential anti-cancer activity of the antidepressant sertraline in human colon cancer cell lines and in colorectal cancer xenografted mice. *Int. J. Oncol.* 2008, 33(2): 277-286.

Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(7): 679-691, doi: 10.1056/NEJMoa0806285.

Gupta SC, Sung B, Prasad S, Webb LJ, Aggarwal BB. Cancer drug discovery by repurposing: teaching new tricks to old dogs. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013; 34: 508-517, doi: 10.1016/j.tips.2013.06.005.

Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(9): 1125-1132, doi: 10.1200/JCO.2010.31.3304.

Hoda M, Pajaniradje S, Shakya G, Mohankumar K, Rajagopalan R. Anti-proliferative and apoptosis-triggering potential of disulfiram and disulfiram-loaded polysorbate 80-stabilized PLGA nanoparticles on hepatocellular carcinoma Hep3B cell line Nanomedicine. *Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2016; 12: 1641-1650, doi: 10.1016/j.nano.2016.02.013.



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Kalogera E, Roy D, Khurana A, Mondal S, Weaver AL, He X. et al. Quinacrine in endometrial cancer: Repurposing an old antimalarial drug. *Gynecologic Oncology*. 2017; 146: 187-195 A, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.04.022.

Kang S, Hong J, Lee JM, Moon HE, Jeon B, Choi J, et al. Trifluoperazine, a well-known antipsychotic, inhibits glioblastoma invasion by binding to calmodulin and disinhibiting calcium release channel IP3R. *Mol. Canc. Ther.* 2017; 16(1): 217-227, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0169-T.

Kast RE, Karpel-Massler G, Halatsch ME. CUSP9* treatment protocol for recurrent glioblastoma: aprepitant, artesunate, auranofin, captopril, celecoxib, disulfiram, itraconazole, ritonavir, sertraline augmenting continuous low dose temozolomide. *Oncotarget*. 2014; 5(8), 8052-82, doi: 10.18632/oncotarget.2408.

Ketola K, Kallioniemi O, Iljin K. Chemical biology drug sensitivity screen identifies sunitinib as synergistic agent with disulfiram in prostate cancer cells. *Plos One*. 2012; 7: 51470, doi: 10.1371/journal.pone.0051470.

Kim M, Choe MH, Yoon YA, Ahn J, Yoo M, Jung K. Antihelminthic drug niclosamide inhibits CIP2A and reactivates tumor suppressor protein phosphatase 2A in non-small cell lung cancer cells. *Biochemical Pharmacology*. 2017; 144: 78-89, doi: 10.1016/j.bcp.2017.08.009.

Kumar S, Meuter A, Thapa P, Langstraat C, Giri S, Chien J, et al. Metformin intake is associated with better survival in ovarian cancer: a case-control study. *Cancer*. 2013 119(3): 555-62, doi: 10.1002/cncr.27706.

Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G. et al.,. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 735-746, doi: 10.1056/NEJMoa1404710.

Liu P, Brown S, Channathodiyil P, Kannappan V, Tang J, Armesilla AL, et al. Disulfiram, an Antialcoholism Drug, Targets Breast Cancer and Glioblastoma Stem-like Cells. *European Journal of Cancer*. 2012; 48 (5):S25-S288, doi: doi.org/10.1016/S0959-8049(12)71634-9.

Liu P, Brown S, Goktug T. Channathodiyil P, Kannappan V, Hugnot JP, et al. Cytotoxic effect of disulfiram/copper on human glioblastoma cell lines and ALDH-positive cancer-stem-like cells. *Br. J. Cancer*. 2012; 107 (9): 1488-1497, doi: 10.1038/bjc.2012.442.

Mackiewicz-Wysocka, M. et al. Progress in the treatment of bone metastases in cancer patients.



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Expert Opin. Investig. Drugs. 2012; v. 21, p. 785-795.

Mehndiratta MM, Wadhai SA, Tyagi BK, Gulati NS, Sinha M. Drug repositioning. *International Journal of Epilepsy*. 2016; 3: 91-94, doi: 10.1016/j.ijep.2016.09.002.

Meyer, LM. et al. Treatment of acute leukemia with amethopterin (4-amino, 10-methyl pteroyl glutamic acid). *Acta Haematol*. 1950; v. 4, p. 157-167.

Meyers PA, Healey JH, Chou AJ, Wexler LH, Merola PR, Morris CD, et al. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. *Cancer*. 2011; 117: 1736-1744, doi: 10.1002/cncr.25744.

Mohapatra P, Preet R, Das D, Satapathy SR, Choudhuri T, Wyatt MD. Quinacrine-mediated autophagy and apoptosis in colon cancer cells is through a p53- and p21-dependent mechanism. *Oncol. Res*. 2012; 20(2-3):81-91.

Murren JR, Durivage HJ, Buzaid AC, Reiss M, Flynn SD, Carter D, et al. Trifluoperazine as a modulator of multidrug resistance in refractory breast cancer. *Canc. Chemother. Pharmacol*. 1996; 38: 65-70, doi: 10.1007/s002800050449.

Naftalovich S, Yefenof E, Eilam Y. Antitumor effects of ketoconazole and trifluoperazine in murine T-cell lymphomas. *Canc. Chemother. Pharmacol*. 1991; 28(5): 384-90.

Osuka S, Takano S, Watanabe S, Ishikawa E, Yamamoto T, Matsumura A. Valproic acid inhibits angiogenesis in vitro and glioma angiogenesis *in vivo* in the brain. *Neurol Med. Chir*. 2012; 52(4): 186-193.

Paravar T, Lee DJ. Thalidomide: mechanisms of action. *Int Rev Immunol*. 2008; 27:111-135, doi: 10.1080/08830180801911339.

Pasquier E, Joseph Ciccolini, Manon Carre, Sarah Giacometti, Raphaëlle Fanciullino, Charlotte Pouchy et al.. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and antitumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. *Oncotarget*. 2011; 2(10): 797-809, doi: 10.18632/oncotarget.343.

Pasquier E, Street J, Pouchy C, Carre M, Gifford AJ, Murray J, et al. β -blockers increase response to chemotherapy via direct antitumour and anti-angiogenic mechanisms in neuroblastoma. *Br. J. Cancer*. 2013; 108(12): 2485-2494. doi: 10.1038/bjc.2013.205.



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Pazdur R. FDA Approval for Gemcitabine Hydrochloride: National Cancer Institute at the National Institutes of Health, 2011. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-gemcitabine-hydrochloride>.

Preet R, Mohapatra P, Mohanty S, Sahu SK, Choudhuri T, Wyatt MD, et al. Quinacrine has anticancer activity in breast cancer cells through inhibition of topoisomerase activity. *Int. J. Cancer*. 2012; 130(7):1660-70. doi: 10.1002/ijc.26158.

Preet R, Siddharth S, Satapathy SR, Das S, Nayak A, D. Das, et al. Chk1 inhibitor synergizes quinacrine mediated apoptosis in breast cancer cells by compromising the base excision repair cascade. *Biochem. Pharmacol.* 2016; 105:23-33, doi: 10.1016/j.bcp.2016.01.017.

Récher C, Beyne-Rauzy O, Demur C, Chicanne G, Dos Santos C, Mas VM, et al. Antileukemic activity of rapamycin in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005; 105(6), 2527-2534, 10.1182/blood-2004-06-2494.

Rose JS, Bekaii-Saab TS. New developments in the treatment of metastatic gastric cancer: focus on trastuzumab. *Onco Targets Ther.* 2011; 4:21-26, doi: 10.2147/OTT.S10188.

Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011; 377, 31-41, doi: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1.

Russo A, Pellosib DS, Pagliara V, Miloned MR, Puccid B, Caetanoc W, et al. Biotin-targeted Pluronic1 P123/F127 mixed micelles delivering niclosamide: A repositioning strategy to treat drug-resistant lung cancer cells. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 511(1): 127-139, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.

Serafeim A, Holder MJ, Grafton G, Chamba A, Drayson MT, Luong QT, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors directly signal for apoptosis in biopsy-like Burkitt lymphoma cells. *Blood*. 2003; 101(8):3212-9, doi: 10.1182/blood-2002-07-2044.

Serafin MB, Hörner R. Drug repositioning, a new alternative in infectious diseases. *Braz J Infect Dis*. 2018; 22 (3): 252-256, doi: 10.1016/j.bjid.2018.05.007.

Sharma S, Baksib R, Agarwal M. Repositioning of anti-viral drugs as therapy for cervical cancer. *Pharmacological Reports*. 2016; 68(5): 983-989, doi: 10.1016/j.pharep.2016.05.007.



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Sillaber C, Mayerhofer M, Böhm A, Vales A, Gruze A, Aichberger KJ, Esterbauer H, et al. Evaluation of antileukaemic effects of rapamycin in patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008; 38(1): 43-52, doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01892.x.

Singhal, S. et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999; v. 341, p. 1565-1571.

Song M, Wu H, Wu S, Ge T, Wang G, Zhou Y, et al. Antibiotic drug levofloxacin inhibits proliferation and induces apoptosis of lung cancer cells through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2016; 84: 1137-1143, doi: 10.1016/j.biopha.2016.10.034.

Sotelo J, Guevara P, Reyes S, Arrieta O. Interstitial quinacrine for elimination of abnormal tissue; therapy of experimental glioma. *Surgery.* 2000; 128(3): 439-46, doi: 10.1067/msy.2000.107266.

Steinbach, G. et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.* 2000; v. 342, p. 1946-1952.

Sung B, Ahn KS, Aggarwal BB. Noscapine, a benzyloquinoline alkaloid, sensitizes leukemic cells to chemotherapeutic agents and cytokines by modulating the NF-kappaB signaling pathway. *Cancer Res.* 2010; 70(8): 3259-3268, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4230.

Tan BK, Adya R, Chen J, Lehnert H, Sant Cassia LJ, Randeve HS. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96, 808-816, doi: 10.1210/jc.2010-1803.

Verbaanderd C, Meheus L, Huys I, Pantziarka P. Repurposing Drugs in Oncology: Next Steps. *Trends Cancer.* 2017; 3(8): 543-546, 10.1016/j.trecan.2017.06.007.

Vortherms AR, Dang HN, Doyle RP. Anticancer conjugates and cocktails based on methotrexate and nucleoside synergism. *Clin. Med. Oncol.* 2009; 3, 19-26.

Wang YC, Chao TK, Chang CC, Yo YT, Yu MH, Lai HC. Drug screening identifies niclosamide as an inhibitor of breast cancer stem-like cells. *PLoS One.* 2013; 8(9): e74538, doi.org/10.1371/journal.pone.0074538.

Wang Z, Tan J, McConville C, Kannappan V, Tawari PE, Brown J, et al. Poly lactic-co-glycolic acid



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

controlled delivery of disulfiram to target liver cancer stem-like cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2017; 13: 641-657, doi: 10.1016/j.nano.2016.08.001.

Wiggins HL, Wymant JM, Solfa F, Hiscox SE, Taylor KM, Westwell AD, et al. Disulfiram-induced cytotoxicity and endo-lysosomal sequestration of zinc in breast cancer cells. *Biochemical Pharmacology*. 2015; 93 (3): 332-342, doi: 10.1016/j.bcp.2014.12.014.

Wiggins HL, Wymant JM, Solfa F, Hiscox SE, Taylor KM, Westwell AD et al. Disulfiram-induced cytotoxicity and endo-lysosomal sequestration of zinc in breast cancer cells. *Biochem Pharmacol*. 2015; 93:332-342.

Wiklund ED, Catts VS, Catts SV, et al. Cytotoxic effects of antipsychotic drugs implicate cholesterol homeostasis as a novel chemotherapeutic target. *Int. J. Cancer*. 2010; 126:28-40, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4230.

Wu X, Wang Y, Wang H, Wang Q, Wang L, Miao J, et al. Quinacrine inhibits cell growth and induces apoptosis in human gastric cancer cell line SGC-7901. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp*. 2012; 73 (1-2):52-64, doi: 10.1016/j.curtheres.2012.02.003.

Xu B, Shi P, Fombon IS, Zhang Y, Huang F, Wang W, et al. Disulfiram/copper complex activated JNK/c-jun pathway and sensitized cytotoxicity of doxorubicin in doxorubicin resistant leukemia HL60 cells. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011; 47 (4): 264-269, doi: 10.1016/j.bcmd.2011.08.004.

Yeh CT, Wu AT, Chang PM, Chen KY, Yang CN, Yang SC, et al. Trifluoperazine, an antipsychotic agent, inhibits cancer stem cell growth and overcomes drug resistance of lung cancer, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186:1180e1188, doi: 10.1164/rccm.201207-1180OC.

Yip NC, Fombon IS, Liu P, Brown S, Kannappan V, Armesilla AL et al. Disulfiram modulated ROS-MAPK and NFkB pathways and targeted breast cancer cells with cancer stem cell-like properties. *Br. J. Cancer*. 2011; 104 (10):1564-1574, doi: 10.1038/bjc.2011.126.

Yu M, Li R, Zhang J, Repositioning of antibiotic levofloxacin as a mitochondrial biogenesis inhibitor to target breast cancer, *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2016; 471(4):639-45, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.02.072.

Zhang Y, Cao Y, Sun X, Feng Y, Du Y, Liu F, et al. Chloroquine (CQ) exerts anti-breast cancer through modulating microenvironment and inducing apoptosis. *International Immunopharmacology*. 2017; 42: 100-107, doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.027.



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16(8): 707-10, doi: 10.1111/dom.12267.

Zhelev Z, Ohba H, Bakalova R, Hadjimitova V, Ishikawa M, Shinohara Y, et al. Phenothiazines suppress proliferation and induce apoptosis in cultured leukemic cells without any influence on the viability of normal lymphocytes. Phenothiazines and leukemia, *Canc. Chemother. Pharmacol.* 2004; 53: 267-275, doi: 10.1007/s00280-003-0738-1.