



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

CAROLINA CAMPOS PAMPLONA

**PACLITAXEL E METFORMINA COMO
UMA NOVA OPÇÃO DE QUIMIOTERAPIA PARA
ADENOCARCINOMA DE MAMA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado no formato de artigo
científico ao UniCEUB como requisito
final para a conclusão do curso de
Bacharelado em Biomedicina.

Orientador: Bruno Silva Milagres

BRASÍLIA

2016

PACLITAXEL E METFORMINA COMO UMA NOVA OPÇÃO DE QUIMIOTERAPIA PARA ADENOCARCINOMA DE MAMA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

**Carolina Campos Pamplona¹
Bruno Silva Milagres²**

Resumo

Cada dia mais, o câncer se torna uma patologia importante no âmbito da saúde pública, pois sua prevalência aumenta a cada ano, e o câncer de mama é considerado o mais comum entre mulheres (25% dos casos diagnosticados) e o maior causador de óbitos no Brasil e em todo o mundo. Com isso, novos tratamentos estão sempre em estudo visando evitar a quimiorresistência, uma vez que células cancerosas tem uma necessidade exacerbada de sobrevivência. Esse trabalho tem como objetivo apresentar uma nova proposta de tratamento em estudo para adenocarcinoma de mama, com a associação de um quimioterápico já conhecido (Paclitaxel) e um antidiabético (Metformina), por meio de uma revisão bibliográfica

Palavras-chave: câncer, mama, epidemiologia, paclitaxel, metformina, obesidade, diabetes, insulina, estresse genotóxico, ATP, MCF-7, A549, AMPK/mTOR, IRS/PI3K/Akt/mTOR, oncologia, p53, AMPK, PI3K, IRS, Akt, mTOR, quimioterapia.

PACLITAXEL AND METFORMIN AS A NEW CHEMOTHERAPY OPTION FOR BREAST ADENOCARCINOMA PATIENTS: A LITERATURE REVIEW

Abstract

Each day cancer becomes an important pathology in public health studies, since its prevalence raises each year and is considered the most common in women (25% of diagnosed cases) and the biggest causer of deaths in Brazil and in the world. With that in mind, new treatments are constantly being studied, trying to avoid chemoresistance, since cancerous cells have an exacerbated need of survival. This study aims to present a new treatment proposal in study for breast adenocarcinoma, associating a known chemotherapy agent (Paclitaxel) and a antidiabetic (Metformin), as a literature review.

Key words: cancer, breast, epidemiology, paclitaxel, metformina, obesity, diabetes, insulin, p53, genotoxic stress, ATP, MCF-7, A549, AMPK/mTOR, IRS/PI3K/Akt/mTOR, oncology, p53, AMPK, PI3K, IRS, Akt, mTOR, chemotherapy.

¹ Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário de Brasília- UniCEUB.

² Professor do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília- UniCEUB.

1. Introdução

Câncer é um grupo de doenças que tem como característica principal o crescimento descontrolado de células e a capacidade de migração e colonização destas em outros órgãos (metástase). Essa patologia é resultado de um acúmulo de mutações não corrigidas naturalmente em genes que tem como função o controle do crescimento, divisão e morte celular. Conforme a evolução é instalada no paciente, esse processo de acúmulo de vários passos e vias é denominada evolução somática (LOPES et al., 2008; ZAPPONI; MELO, 2010).

Atualmente, o câncer é uma patologia importante no âmbito da saúde pública mundial, não somente pelo aumento da sua prevalência, mas também por receber altos investimentos para diagnóstico precoce, vigilância, mobilização social, tratamento, entre outros (RODRIGUES; FERREIRA, 2010; INCA, 2016).

Os primeiros incentivos a traçar o perfil epidemiológico do câncer no Brasil ocorreram na década de 1920, pelo Departamento Nacional de Saúde Pública. Porém, com o rápido aumento da incidência e prevalência desta patologia na sociedade, foi necessário ampliar as ações de controle desse estudo, levando assim à criação do Sistema Nacional do Câncer, em 1940. Nesta mesma época houve um avanço da filantropia, auxiliando no surgimento e investimento das primeiras associações e redes de combate ao câncer. Até o ano de 2010, somente em São Paulo, contavam-se aproximadamente 250 instituições de auxílio aos portadores da doença, que investiam com ações sociais, educacionais e preventivas, para um melhor enfrentamento da doença (RODRIGUES; FERREIRA, 2010). Porém, no Brasil, ainda há uma grande escassez no investimento de pesquisas, tratamentos e exames preventivos para o câncer, fazendo com que as taxas de incidência e mortalidade no país sejam sempre acima do esperado em âmbito mundial (ROCHA, 2010).

Dentre os diversos tipos existentes de câncer, há destaque nos estudos do câncer de mama, pois ele é o mais comum no mundo entre as mulheres (25% dos casos novos a cada ano) e possui a maior taxa de óbito no Brasil e em todo o mundo (520 mil mortes estimadas por ano, em uma variação de mais de 80% em pouco mais de duas décadas) (ONCOGUIA, 2014; INCA, 2016).

O câncer de mama é mais comum em mulheres, mas também pode acometer homens (1% do total de acometidos por essa patologia). Considerado raro sua

apresentação e evolução antes dos 35 anos de idade, acima dessa idade a sua incidência é progressiva, especialmente após a 5ª década de vida. O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima que no ano de 2016, há uma estimativa de 57.960 novos casos de câncer de mama, sendo que no ano de 2013 o Sistema de Informação Sobre Mortalidade notificou 14.388 mortes, sendo 181 homens e 14.206 mulheres (INCA, 2016).

Contudo, diferentemente dos países desenvolvidos, no Brasil, juntamente com a taxa de incidência, aumenta a taxa de mortalidade. Esse padrão é associado, em partes, à demora no processo de diagnóstico precoce e também à má qualidade do tratamento oferecido pelo sistema de saúde, e a utilização dos serviços de saúde está ligada à oferta e à conduta da população frente à morbidade e aos serviços, uma vez que muitas pessoas não procuram o serviço médico por dificuldade de locomoção ou dificuldade de arcar com os gastos médicos, ou, até mesmo, por falta de instrução (TRAVASSOS; MARTINS, 2004; ZAPPONI; MELO, 2010).

Nos Estados Unidos, desde 1990 houve uma queda de 30% na mortalidade pelo câncer de mama, essa queda é atribuída ao início dos programas de rastreamento precoce nas mamografias. Já na Europa, essa queda foi de 36% com exames de pré-rastreamento (Suécia) e de 10% somente com os exames de rastreamento (Noruega). No Brasil não é implementada uma política de rastreamento populacional dessa patologia. Com isso, ações de investimento e incentivo na padronização do rastreamento do câncer de mama e na conscientização da população da sua importância, devem ser estimuladas (JONSSON et al., 2007; KALAGER, et al., 2010; LEE et al., 2010; URBAN, 2012).

A quimioterapia é o tratamento utilizado no combate ao câncer, este processo conta com a introdução de compostos químicos (denominados quimioterápicos) na corrente sanguínea. A medicação prescrita pode ser administrada por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal ou tópica, e tem como função a interrupção da divisão celular, matando assim células neoplásicas e impedindo que essas sofram metástase pelo organismo (CCC, 2016).

Na grande maioria dos casos, a quimioterapia é mais efetiva quando são utilizadas combinações de medicamentos, e essa terapia tem quatro princípios básicos, são estes: minimizar ao máximo a toxicidade relacionada das doses de cada droga prescrita, permitir que os tecidos normais se recuperem antes de cada

readministração, evitar a toxicidade da interação medicamentosa escolhendo diferentes vias de ação da droga ou agentes com diferentes efeitos colaterais, e evitar interação tóxica entre a quimioterapia e a radioterapia utilizando-as sequencialmente ao invés de concomitantemente (CLOSE; D'ANGIO, 1995; ROCHA, 2010).

Recentemente, pesquisadores do Laboratório de Oncologia Molecular da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp testaram com sucesso uma interação medicamentosa que age em uma via bioquímica diferenciada para o tratamento do câncer, especialmente o de pulmão e o de mama. Esse estudo tem como visão a associação do paclitaxel (quimioterápico da família dos taxanos já utilizado no tratamento do câncer de mama de pulmão) e a metformina (principal medicamento de pacientes acometidos com diabetes do tipo 2), que comprovadamente conseguiram inibir o crescimento tumoral por meio de uma via de sinalização comum. Esta combinação pode ser considerada um avanço na terapia-alvo de pacientes com câncer, pois é uma via de tratamento alternativa e pode ser ainda mais eficiente do que o tratamento com o paclitaxel isoladamente (MONTALTI, 2011).

Com isso, o objetivo deste trabalho é apresentar uma proposta em estudo para tratamento quimioterápico alternativo para pacientes portadores de câncer de mama, visando a interrupção da proliferação celular, de uma forma distinta de outros quimioterápicos já conhecidos.

2. Metodologia

O trabalho foi realizado por meio de uma revisão narrativa sob ponto de vista teórico ou conceitual. Para levantamento das informações foram consultadas as bases de dados Google Acadêmico Scielo, PubMed, ESMO, EBSCO, e foram utilizadas as palavras chave “câncer”, “mama”, “epidemiologia”, “paclitaxel”, “metformina”, “obesidade”, “diabetes”, “insulina”, “estresse genotóxico”, “ATP”, “MCF-7”, “A549”, “AMPK/mTOR”, “IRS/PI3K/Akt/mTOR”, “oncologia”, “p53”, “AMPK”, “PI3K”, “IRS”, “Akt”, “mTOR” e “quimioterapia”, buscando artigos publicados nos últimos 5 a 10 anos, bem como trabalhos importantes sobre o tema publicados anteriormente, nos idiomas português e inglês.

Além disso, também foram consultados documentos disponibilizados pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos e Organização Mundial da Saúde com a finalidade de traçar o perfil epidemiológico do câncer no mundo.

3. Desenvolvimento

3.1 O câncer e sua epidemiologia

Os cânceres podem originar-se devido à diferentes fatores de risco, sendo assim uma doença de múltiplas etiologias, como os fatores ambientais, culturais, socioeconômicos, estilos de vida, destacando principalmente: hábitos alimentares e de fumo, fatores genéticos e o envelhecimento (BRAY et al., 2012; JEMAL et al., 2010; PETO, 2001). As neoplasias têm crescido em todo o mundo e ocupam a segunda causa de morte na maioria dos países. Em países desenvolvidos projeta-se que em breve os cânceres ultrapassarão as doenças cardiovasculares (HOYERT; XU, 2012; WHO, 2011).

O câncer tem uma alta morbidade e mortalidade mundial, estando entre as 5 maiores causas de mortes na população mundial. De acordo com o National Vital Statistics Report de 2012, neoplasias malignas foram a terceira maior causa de morte nos Estados Unidos no ano de 2012, totalizando 582.623 casos e 22,9% das mortes no ano. Em escala global, comprovado no World Cancer Report de 2014, no ano de 2012 foram reportados 14 milhões de casos novos de câncer e 8 milhões de mortes associadas a ele, tendo uma incidência de 182 casos a cada 100.000 habitantes e uma mortalidade de 102 a cada 100.000 habitantes (correspondendo à idade padrão da doença).

Ao longo dos anos, os números de casos de câncer sofreram um grande aumento, pois os métodos de diagnóstico tornaram-se mais sensíveis e novas tecnologias foram implementadas, assim confirmando mais facilmente novos diagnósticos. Porém, apesar dos tratamentos anticâncer também terem um grande avanço, novas terapias continuam sendo estudadas com o intuito de oferecer no mercado quimioterápicos com menos efeitos colaterais, mais eficientes, e que possam oferecer uma menor chance de quimiorresistência (AACR, 2014; ROCHA, 2010).

Em mulheres, o câncer mais recorrente é o de mama (25,2% dos casos), correspondendo a uma incidência de 43,3 casos a cada 100.000 habitantes (dados

de 2012). A prevalência estimada deste mesmo ano foi de 8,5 milhões de pessoas acima de 15 anos diagnosticadas no ano anterior, 22 milhões nos 3 anos anteriores e de 32,6 milhões nos 5 anos anteriores. A mortalidade foi calculada em 12,9% dos casos diagnosticados, considerada a mais alta de todos os cânceres diagnosticados em mulheres, apesar da fatalidade relativamente baixa. Com 6,3 milhões de sobreviventes diagnosticados de 2007-2012, o câncer de mama é o mais prevalente, mesmo combinando os resultados dos dois sexos (IARC, 2014).

Levando em consideração o aumento da população geral do país em 10% e o aumento de indivíduos acima de 65 anos de 13% a 16%, de 2010 a 2020, somente nos Estados Unidos, estima-se um aumento importante nos casos de câncer em geral (mais de 20%, correspondendo a mais de 1,9 milhões de casos diagnosticados a cada ano) e o aumento do câncer de mama feminino (17,8%), juntamente com o câncer de próstata masculino (30,9%), sendo estes os mais ocorrentes (WEIR, 2015).

Em âmbito mundial, estima-se que em 2020, o número de casos novos seja de aproximadamente 15 milhões, de acordo com o estudo de Ferlay e colaboradores em 2010 (FERLAY, 2010). Já no Brasil, o reflexo é o mesmo observado no mundo, a maior incidência de câncer em mulheres é o de mama (ROCHA, 2010).

O número de sobreviventes com câncer também tende a aumentar devido à evolução do tratamento e à maior sobrevida dos acometidos (WEIR, 2015). Contudo, com as estimativas elaboradas por estudiosos demonstrando sempre o aumento da incidência da patologia, a busca urgente por terapias que controlem a doença é cada vez mais evidente no âmbito científico há mais de um século, visando uma diminuição da incidência e da mortalidade do câncer (ROCHA, 2010).

3.2 A história da quimioterapia

Embora as neoplasias sejam conhecidas há séculos, a biologia do câncer só foi melhor esclarecida após a evolução da biologia molecular no século XX (CHABNER; ROBERTS, 2005).

A era moderna da quimioterapia foi marcada pela descoberta do gás mostarda, muito utilizado na Primeira Guerra Mundial. Ao perceberem que soldados mortos nessa época após entrarem em contato com o gás sofreram uma grande hipoplasia medular e mielossupressão, Louis Goodman e Alfred Gilman, em 1942,

trataram um paciente portador de linfoma não-Hodgkin com dosagens sistêmicas do gás mostarda (GILMAN, 1963). Essa experiência resultou em regressão tumoral, apesar de em poucas semanas a doença retomar sua malignidade (CHABNER; ROBERTS, 2005).

A partir do estudo do gás mostarda, agentes e substâncias anti-neoplásicas foram descobertos e estudados, contribuindo para a evolução do tratamento quimioterápico, sempre visando a diminuição da resistência quimioterápica, a maior eficácia da droga estudada e menores efeitos colaterais do paciente em tratamento (ROCHA, 2010).

3.3 Avanços tecnológicos e o início do tratamento combinado

Um marco muito importante na história da quimioterapia ocorreu em 1965, com o estudo de Frei e Karon, que propunha a associação de um anti-leucêmico e um antidiabético no tratamento de pacientes com leucemia. Nesse estudo, essa associação mostrou-se mais efetiva na prevenção da resistência das células tumorais às drogas (FREI; KARON, 1965). Esse estudo teve como base uma outra pesquisa realizada por Frank Schabel e Howard Skipper em 1960, que apontou que o tratamento quimioterápico além de ser mais efetivo quando administrado em uma combinação de drogas do que isoladamente, as células deveriam ser expostas a tais drogas durante um período específico da mitose para que seu princípio surtisse efeito (SKIPPER, 1984).

No final da década 1980, com o conhecimento da genética, da biologia molecular das células tumorais e um maior conhecimento das vias de sinalização celular proporcionaram mais um avanço na produção de quimioterápicos, que agora focavam na terapia-alvo (fatores de crescimento, proteínas do ciclo celular, reguladores da apoptose) e uma melhor absorção corporal, que não eram características de drogas da década anterior (HANAHAN, 2000).

Contudo, as células tumorais têm uma necessidade exacerbada de sobrevivência, de forma que qualquer alteração genética que favoreça a sua sobrevivência em condições adversas será selecionada (MCCORMICK, 2004). Por este fato, as neoplasias estão sujeitas à quimiorresistência, e por este motivo novos tratamentos estão sempre em estudo (ROCHA, 2010).

E com este propósito, o biólogo Guilherme Zweig Rocha e seu orientador, Dr. José Barreto Campello Carvalheira propuseram uma nova associação de quimioterápicos no combate ao adenocarcinoma de mama e carcinoma de pulmão na mesma linha de pensamento de Frei e Karon, utilizando um anti-neoplásico já conhecido e utilizado (paclitaxel) e um antidiabético para pacientes portadores de *diabetes mellitus* do tipo 2 (metformina).

3.4 O surgimento da pesquisa Paclitaxel + Metformina

Os pesquisadores perceberam um fator de risco em comum entre as duas doenças: a obesidade. O INCA classifica a obesidade como o terceiro maior fator de risco evitável no câncer, e segundo a União Internacional de Controle de Câncer, este fator e o sedentarismo correspondem a 30% dos casos da doença. Já no Diabetes, a obesidade é um fator de risco que aumenta em 3x a chance de desenvolver a patologia. O Dr, José Barreto Campello Carvalheira afirmou em uma entrevista para o jornal da UNICAMP: “Na busca de um mecanismo comum para a origem da obesidade e do câncer e com o conhecimento prévio de que a metformina, ao entrar na célula, levava à ativação de uma proteína-chave que regula a proliferação celular, procuramos (Guilherme Zweig Rocha e Dr.) por quimioterápicos cujo efeito atuasse nesta mesma proteína. E achamos um que fazia isto. A ideia foi associar as drogas e o resultado que encontramos foi surpreendente” (MONTALTI, 2011).

A pesquisa do biólogo busca a interrupção da proliferação celular por meio da hiperestimulação de uma proteína denominada AMPK (proteína quinase dependente de AMP, importante para o metabolismo da glicose) que, por sua vez, inibe a expressão da mTOR (Mammalian Target of Rapamycin, proteína que age na proliferação de células cancerígenas), estando estas duas presentes em vias de sinalização bioquímica do paclitaxel e da metformina (SUGIMOTO, 2009).

3.5 As vias de sinalização intracelular

O constante crescimento do conhecimento das vias específicas de sinalização do corpo humano traz como consequência a esperança de que o bloqueio de certas

moléculas aumente a sensibilidade das células patológicas a diversos quimioterápicos (principalmente os de abordagem combinatória) e afaste a possibilidade de quimiorresistência (MCCORMICK, 2004).

Apesar do grande progresso da ciência nos últimos anos, ainda não é possível a total compreensão de todas as vias de sinalização celular. Com o sequenciamento do genoma humano, permitiu-se identificar diversos membros dessas vias, mas somente 11,2% dos genes que pesquisadores podem prever a função tem relação com a transmissão de sinal (VENTER; ADAMS et al., 2001). É possível perceber o quanto este número é subestimado uma vez que 41,7% dos genes do genoma humano ainda não tem a sua função predita, além da consideração de que um gene está encarregado de múltiplas funções (VENTER, 2000).

Nos últimos cinco anos, foi descoberto que várias vias de sinalização com múltiplas ações interagem em diversos níveis, esse fenômeno é denominado *cross-talk*. Deste modo, para se compreender uma única via de sinalização, é preciso entender de forma geral a grande rede de interação entre elas (ARKIN, 2001; LEVCHENKO, 2001). Conseqüentemente, foi descoberto também que ao inibir ou hiperestimular uma via específica, uma via compensatória entrará em ação, uma vez que diferentes vias podem controlar a mesma função celular e uma única via pode regular diversas funções celulares (ROCHA, 2010).

Para a melhor compreensão do estudo de foco deste trabalho, primeiramente deve-se elucidar o funcionamento de uma via de sinalização muito estudada, que tem relação com o bloqueio do crescimento e indução da apoptose de células tumorais, esta é a via IRS/PIP3K/Akt/mTOR e a AMPK. Em seguida serão descritas as vias de funcionamento do paclitaxel e da metformina separadamente, para que depois sejam associadas a uma só via de sinalização em comum.

3.6 A via IRS/PIP3K/Akt/mTOR

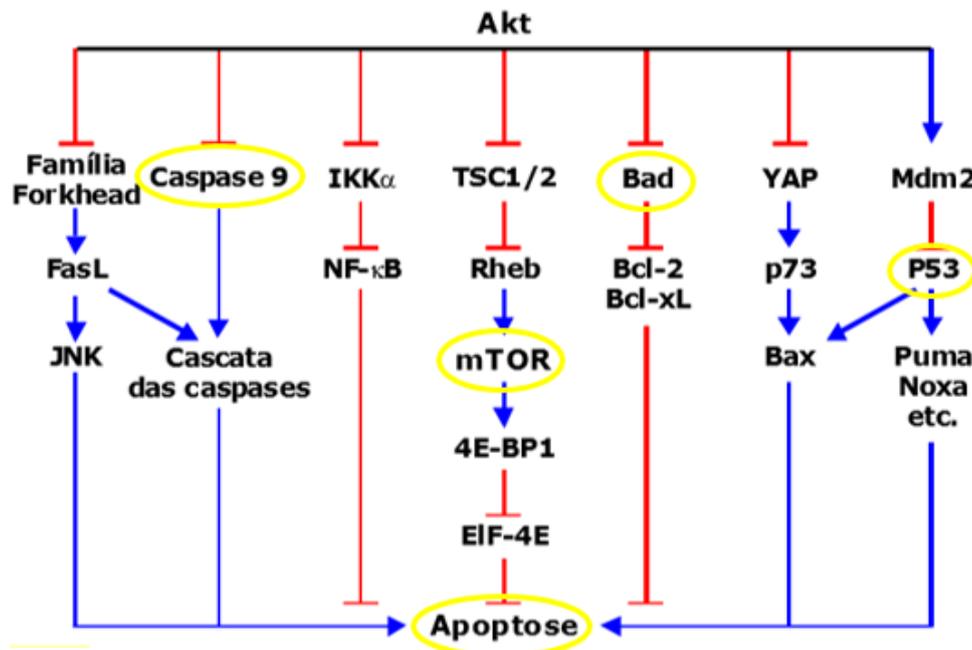
Antes do estudo de qualquer via de sinalização celular, é necessário entender a função de cada constituinte da cadeia, para a melhor compreensão do painel geral e função da via em questão.

As proteínas IRS são substratos de receptores de insulina que, ao serem ativadas, fosforila vários substratos protéicos em tirosina, sendo um destes substratos a PIP3K (fosfatidilinositol 3-quinase), que está relacionada com a regulação da mitogênese, diferenciação celular e transporte de glicose (estimulado pela insulina). Por este motivo, a ativação constante da proteína IRS está relacionada com o aparecimento de tumores humanos (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; CHANG, et al., 2002; NEID, et al., 2004; SAAD, et al., 1992; SAAD, et al., 1993; SHEPHERD, et al., 1995).

A PIP3K produz PIP3 (fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato), que recruta as serinas treoninas quinase PDK1 (fosfatidilinositol dependente de quinase) e Akt (proteína quinase B) para a membrana celular, onde a Akt sofre fosforilação por meio da PDK1. Essa ativação tem como função a prevenção da apoptose, ou seja, a vida prolongada das células, e a Akt é a principal proteína-alvo da PIP3 para essa função (LAWLOR; ALESSI, 2001; CARVALHEIRA; RIBEIRO, et al., 2003).

Por a Akt ser uma proteína quinase, sua tendência natural é adicionar um grupamento fosfato em substratos. Desta forma, Bad (promotor de morte celular associado ao Bcl-2) e Caspase 9 (relacionada à morte mitocondrial), que levam à morte celular, foram os primeiros genes descritos a serem inativados por essa proteína. Com base nesses dados, bloqueando a Akt, era esperado que ocorresse um estímulo da apoptose celular em várias outras vias de sinalização relacionadas a essa proteína, como demonstrado na figura abaixo (figura 1). Porém ainda não se sabe se algum desses substratos influenciados pela Akt seriam responsáveis pelo aumento da sobrevivência nas células cancerosas (ROCHA, 2010).

Figura 1: A complexidade de uma das vias consequentes da ação da Akt



Fonte: Adaptado de ROCHA (2010)

Mais recentemente, os estudos tiveram foco em um ramo diferenciado da via IRS/PIP3K/Akt, no qual está em destaque a proteína mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) (MANNING; CANTLEY, 2003). A mTOR é fosforilada pela Rheb (reguladora de crescimento e ciclo celular), e ao ser ativada, inibe a proteína 4E-BP1 que, por sua vez, libera o fator traducional eIF4E, que inibe a apoptose celular (SARBASSOV; GUERTIN, et al., 2005; TEE; BLENIS, 2005).

Com isso a sinalização da Akt através da mTOR é um importante mecanismo de resistência de células tumorais aos quimioterápicos convencionais (WENDEL; DE STANCHINA, et al., 2004).

3.7 A via da AMPK

Apesar dessa via esclarecida ter como principal alvo a inibição da apoptose celular, existem mecanismos que podem contribuir para a contra-regulação desta, principalmente pelas proteínas mTOR e AMPK (proteína quinase ativada por AMP) (LEE et al., 2003; BARREIRO et al., 2004; PRADA et al., 2005).

A AMPK é ativada quando o sistema sofre estresses que levam à baixas concentrações de ATP (adenosina trifosfato) intracelular, como por exemplo estresse oxidativo, falta de nutrientes e hipóxia, além também de consumo de

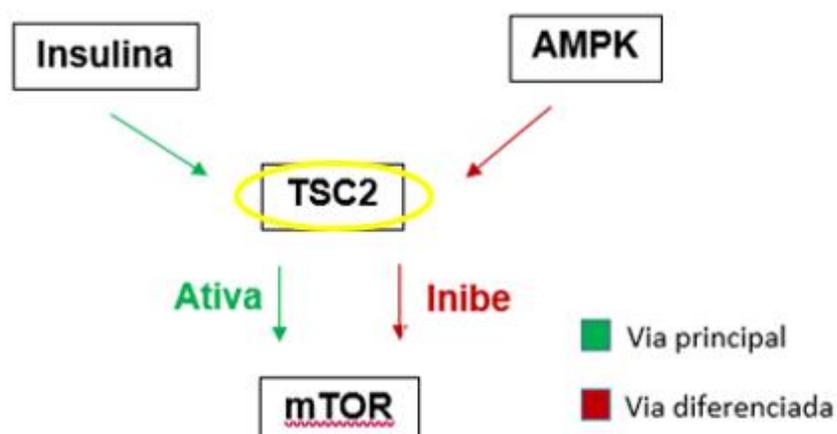
drogas que esgotam o ATP (WINDER; HARDIE, 1996; TOWLER; HARDIE, 2007). Com isso, a ativação desta proteína causará uma diminuição da atividade de vias metabólicas e uma ativação de vias catabólicas para síntese de ATP (HARDIE, 2004).

Uma via biossintética inibida pela AMPK é a tradução, que é dependente de ATP. Esse processo se deve pela inibição da mTOR, que é responsável pelo crescimento celular, sendo este um primeiro nexos com a via principal descrita anteriormente (CARREIRA, 2004).

A via de sinalização da insulina e da AMPK são antagonistas, uma vez que a insulina é ativada pela disponibilidade de nutrientes e a via da AMPK ativada quando as células sofrem estresse genotóxico gerado pela baixa concentração de ATP (TOWLER; HARDIE, 2007). As vias ativadas pela insulina são os alvos de bloqueio da via da AMPK. Esse processo ocorre por meio de um gene em comum, o TSC1-2 (regulação de crescimento celular) (ROCHA, 2010).

síntese de proteínas gerada pela insulina é mediada pela mTOR, por meio da fosforilação do gene em questão. Contudo, contrariamente à insulina, a ativação da AMPK fosforila esse mesmo gene em um sítio diferente da via Akt e inibe a mTOR, como exemplificado na figura 2 (INOKI et al., 2002; INOKI et al., 2003).

Figura 2: Esquema da via de sinalização antagonista da Insulina e da AMPK.



Fonte: Adaptado de ROCHA (2010).

3.8 Associação com o Paclitaxel

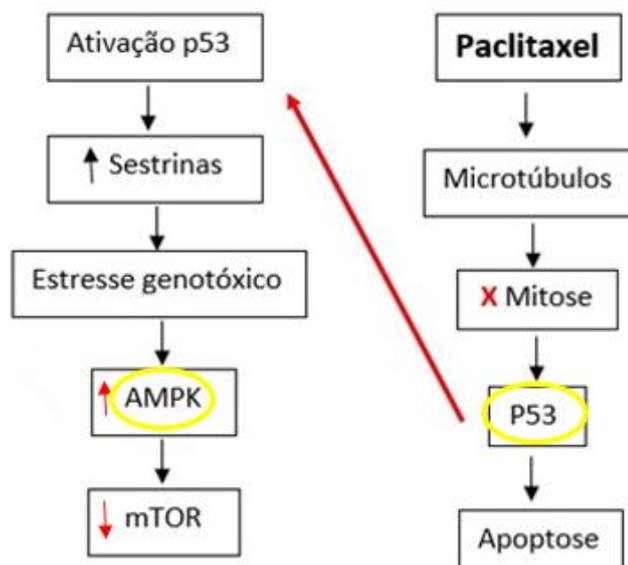
O paclitaxel (PTX) (Taxol[®]) e o docetaxel (DTX) (Taxotere[®]) são os dois taxanos disponíveis no mercado e suas origens são de plantas de mesmo gênero, porém de espécies diferentes, sendo o PTX do tronco da árvore *Taxus brevifolia* e o DTX da folha da árvore *Taxus baccata*. Seus mecanismos de ação são similares, mas suas indicações e efeitos colaterais são distintos. Os dois agem interrompendo o ciclo celular na fase anterior à mitose por meio da estabilização dos microtúbulos da mitose impedindo que estes se desagreguem, assim levando à morte celular (MARTY et al., 1994).

Esse medicamento induz uma mudança conformacional da tubulina, bloqueando a sua renovação, permanecendo estável e dificultando sua dissociação do agente. Essa estabilidade inibe a reorganização dos microtúbulos, interrompendo assim o processo de mitose na fase G2/M (fase mais sensível à radiação), atrasando a mitose no limite da metáfase/anáfase, causando a indução da apoptose. Esse processo do PTX tem como foco principal induzir a ação do supressor tumoral p53, além dele próprio mediar proliferação, apoptose e inflamação (BHALLA et al., 1993; JORDAN; WENDELL et al., 1996; STROBEL et al., 1996; HOFF et al., 1998; MOOS; FITZPATRICK, 1998; PORUCHYNSKY; WANG et al., 1998; ROCHA, 2010; SCATENA; STEWART et al., 1998; TORRES; HORWITZ, 1998; DUMONTET; SIKIC, 1999; WANG et al., 1999; ZHANG; YANG et al. 1999; FERLINI; RASPAGLIO et al. 2003).

A ativação do gene p53 tem como objetivo principal na interrupção do ciclo celular, a geração de um estresse genotóxico na célula (YAMAIZUMI; SUGANO, 1994) causado pelo aumento da expressão das sestrinas.

As sestrinas são ativadas no organismo quando ocorre algum estresse celular, uma vez que estas tem papel importante na função anti-oxidante e na ação contra degeneração celular (ROLO, 2015). O estresse genotóxico é conhecido como uma das causas da diminuição de disponibilidade de ATP, sendo essa um dos meios de ativação da AMPK, que agirá fosforilando a TSC2 (ROCHA, 2010), seguindo o percurso de sinalização da figura 2, também exemplificado na figura 3.

Figura 3: Esquema da via de sinalização do Paclitaxel



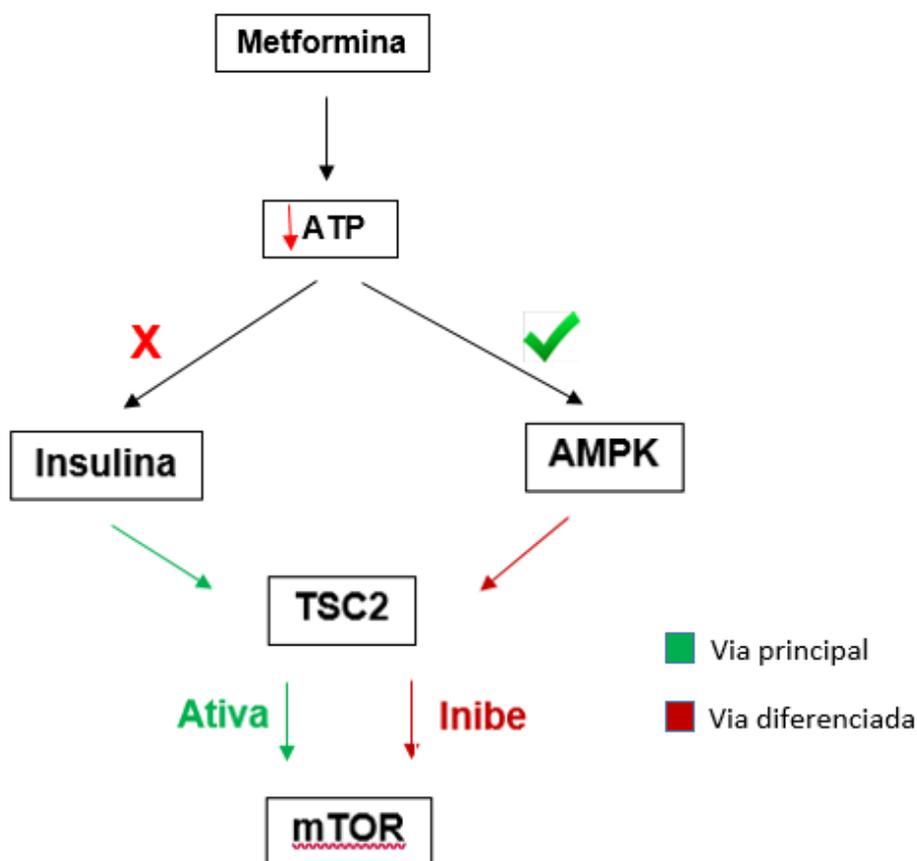
Fonte: Adaptado de ROCHA (2010)

3.9 Associação com a Metformina

A metformina (MET) é um medicamento oral antidiabético para pacientes com diabetes do tipo 2 derivado da guanidina, de origem da *Galega officinalis* (erva medicinal conhecida também como Lilac) (MONTALTI, 2011). Ela é um agente hipoglicêmico, e age por diversas vias extra-hepáticas, visando a sensibilização do organismo à ação da insulina endógena e o controle da resistência à insulina por meio de mecanismos dependentes e independentes desta. Contudo, o mecanismo de ação da metformina ainda não é completamente compreendido, mas sabe-se que sua função é inibir a produção de glicose pelo fígado (ZHOU et al., 2001; SEUFERT et al., 2004; SHAW et al., 2005).

Com a diminuição dos níveis de glicose, diminui-se a ATP e a produção de insulina (em uma pessoa não-diabética) é inibida, e com a baixa de ATP, a AMPK é ativada, seguindo a via de sinalização apresentada na figura 4 (elaboração da figura 2) (ROCHA, 2010).

Figura 4: Esquema da associação da Metformina com a AMPK



Fonte: Adaptado de ROCHA (2010)

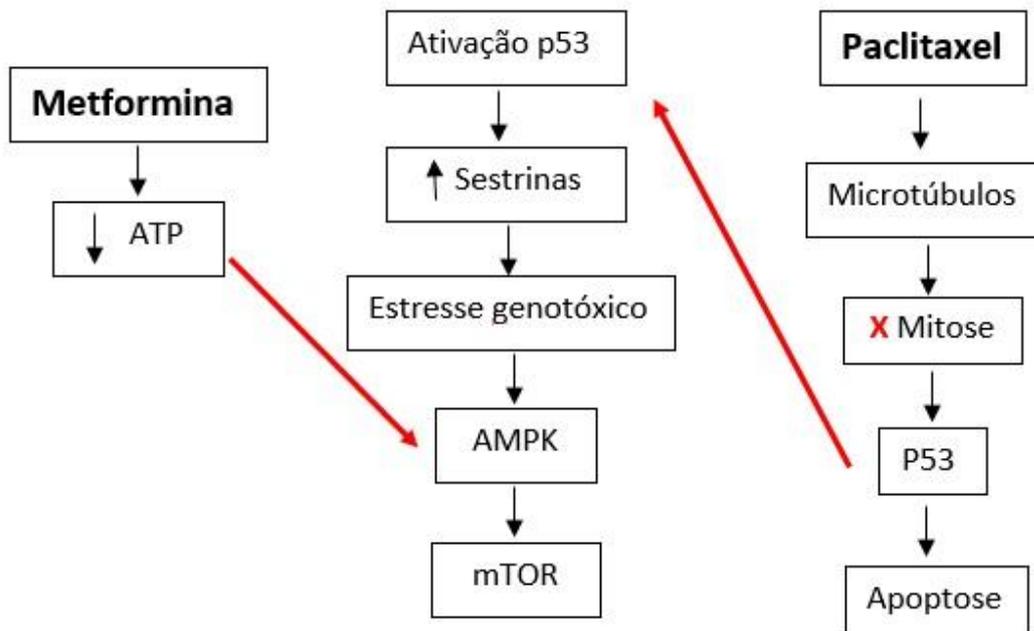
Desta forma, a via de ação do PTX e da metformina pode ser resumida na figura 5.

3.10 Paclitaxel + Metformina

Para examinar os efeitos do PTX e da Metformina no processo de crescimento celular, o pesquisador Guilherme Zweig Rocha fez testes em camundongos imunocomprometidos inoculando células das linhagens celulares MCF-7 (câncer de mama) e A549 (câncer de pulmão) e avaliaram a funcionalidade dos medicamentos estudados, sendo eles administrados separadamente e em conjunto. Ambos os medicamentos inibiram a viabilidade do processo de crescimento celular, e em conjunto desencadearam de forma ainda mais acentuada o tratamento das células cancerosas em questão, sendo mais efetivo do que a

administração isolada de cada um, como demonstrado na figura 6. Em células de linhagem MCF-7 tratadas com metformina, a redução da viabilidade celular foi de 23% e com o paclitaxel essa redução foi de 37%. Porém, com o tratamento conjunto, essa redução foi de 44%. Em células de linhagem A549, essa redução foi de 40%, 35% e 50%, respectivamente (ROCHA,2010).

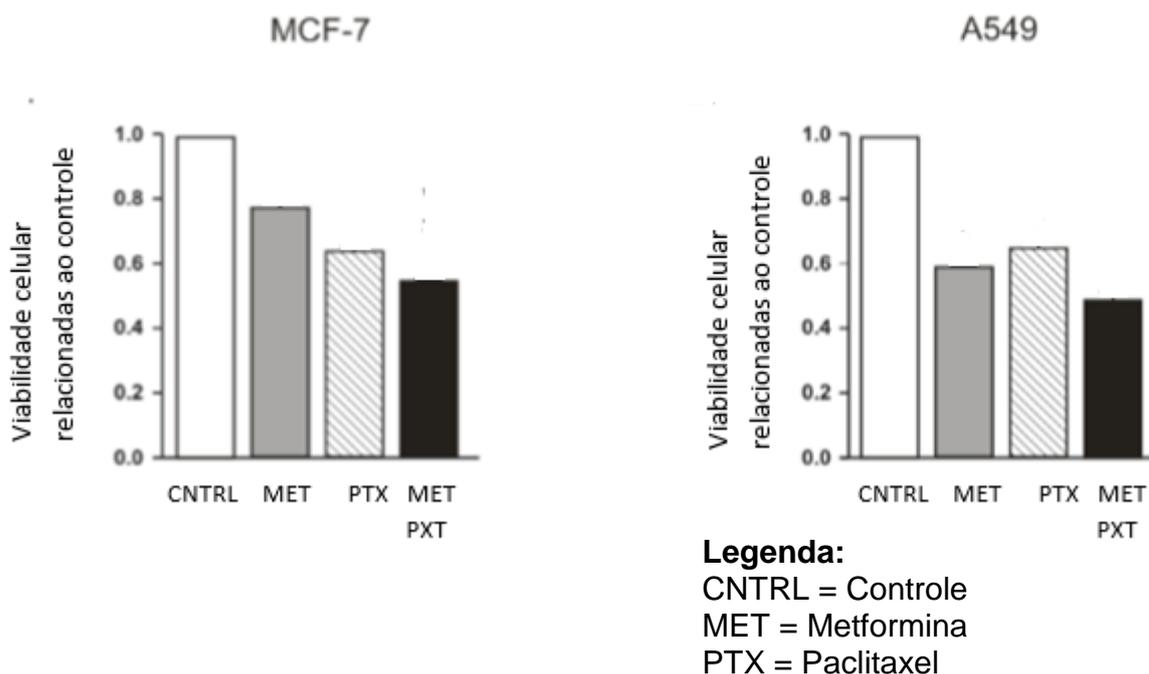
Figura 5: Esquema da associação do PXT e da Metformina



Fonte: Adaptado de ROCHA (2010)

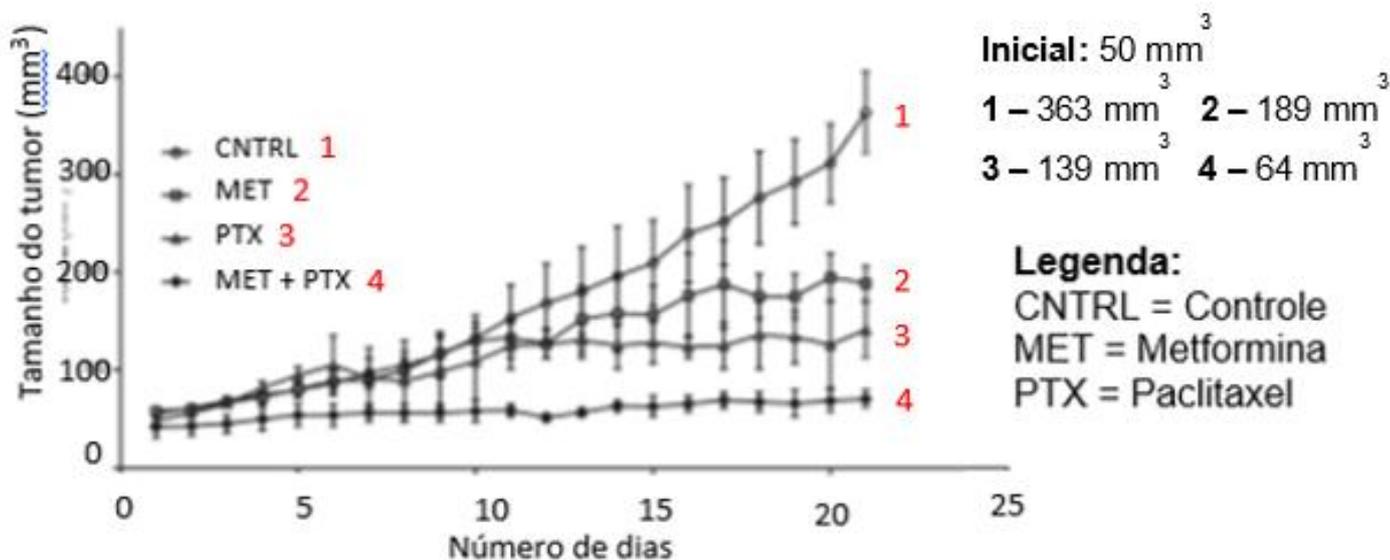
A figura 7 demonstra a evolução dos tumores de linhagem A549 em tratamento isolado e em conjunto, levando em consideração o tamanho do tumor em mm³ em relação aos dias de tratamento. Foram testados tumores com tamanho inicial de aproximadamente 50 mm³. Como apresentado, camundongos pertencentes ao grupo controle tiveram uma evolução rápida e progressiva do tumor (chegando a 363 mm³), enquanto camundongos tratados com cada medicamento isoladamente já demonstraram uma considerável diminuição desse crescimento (139 mm³ com PTX e 189 mm³ com MET). Já células tratadas com os dois medicamentos em conjunto mostraram uma maior efetividade da associação medicamentosa na redução do crescimento tumoral em células A549 (com medida final de 64 mm³, muito próxima da inicial do experimento).

Figura 6: Gráfico da evolução de células MCF-7 e A549 em camundongos tratados



Fonte: Adaptado de ROCHA (2010)

Figura 7: Gráfico da evolução do tamanho dos tumores de linhagem A549 em tratamento



Fonte: Adaptado de ROCHA (2010)

4. Considerações Finais

Com a elucidação do funcionamento das vias de sinalização corporal e dos medicamentos em foco nesse trabalho, e com uma apresentação de resultados relatados em outras pesquisas, foi possível demonstrar que o tratamento de células cancerosas de linhagem MCF-7 e A549 com paclitaxel e metformina em associação apresentou resultados mais favoráveis à redução da evolução tumoral em comparação com a administração isolada de cada um. Seus efeitos colaterais ainda não são completamente compreendidos, porém, visa a diminuição desses para o melhor tratamento do paciente.

Esse fenômeno mostra como medicamentos diversos podem interagir de forma positiva no tratamento do câncer e abre portas para novas pesquisas em múltiplas linhagens celulares em diferentes tipos de neoplasia, uma vez que novos estudos devem sempre ser feitos visando o combate à quimiorresistência, além também de sugerir que a metformina pode ser um grande aliado no combate dessa patologia.

5. Referências Bibliográficas

AACR (American Association for Cancer Research). AACR Cancer Progress Report 2014. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, v. 20, Supl. 1, p. SI-S112, 2014.

ARKIN, A.P. Synthetic cell biology. **Current Opinion in Biotechnology**, London, v. 12, n. 6, p. 638-644, Dez, 2001.

BARREIRO, G. C.; PRATTALI, R. R. et al. Aspirin inhibits serine phosphorylation of IRS-1 in muscle and adipose tissue of septic rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 320, n. 3, p. 992-997, Jul, 2004.

BHALLA, K.; IBRADO, A. M. et al. Taxol induces internucleosomal DNA fragmentation associated with programmed cell death in human myeloid leukemia cells. **Leukemia**, London, v. 7, n. 4, p. 563-568, Abr, 1993.

BRAY, F.; JEMAL, A.; GREY, N.; FERLAY, J.; FORMAN, D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. **The Lancet Oncology**, London, n.13 p. 790-801, Ago. 2012.

CARRERA, A. C. TOR signaling in mammals. **Journal of Cell Science**, Cambridge, v. 117, Pt 20, p. 4615-4616, Set, 2004.

CARVALHEIRA, J.B.; CALEGARI, V.C., et al. The cross-talk between angiotensin and insulin differentially affects phosphatidylinositol 3-kinase- and mitogen-activated protein kinase-mediated signaling in rat heart: implications for insulin resistance. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 144, n. 12, p. 5604-5614, Dez, 2003.

CARVALHEIRA, J.B.; RIBEIRO, E.B., et al. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. **Diabetologia**, Berlin Springer Verlag, v. 46, n. 12, p. 1629-1640, Dez, 2003.

CARVALHEIRA, J.B.; RIBEIRO, E.B., et al. Interaction between leptin and insulin signaling pathways differentially affects JAK-STAT and PI 3-kinase-mediated signaling in rat liver. **Biological Chemistry**, Berlin, v. 384, n. 1, p. 151-159, Jan, 2003.

CARVALHEIRA, J.B.; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 419-425, Ago, 2002.

CENTRO DE COMBATE AO CÂNCER. **O que é a quimioterapia**. Centro de Combate ao Câncer, 2016. Disponível em: <http://www.cccancer.net/o-que-e-quimioterapia/>. Acessado em: 10 Mar. de 2016.

CHABNER, B.A.; ROBERTS JR, T.G. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 5, n. 1, p. 65-72, Jan, 2005.

CHANG, Q., Y. LI, et al. Constitutive activation of insulin receptor substrate 1 is a frequent event in human tumors: therapeutic implications. **Cancer Research**, Chicago, v. 62, n. 21, p. 6035-6038, Nov, 2002.

D'ANGIO, G.J. Capítulo 16 – Princípios Básicos da Quimioterapia Giulio J. D'ANGIO et al. **Pediatria Oncológica Prática**, 1ª edição. São Paulo. Revinter, 1995.

DONATI, A.; CASTRO, L. G. M. Efeitos colaterais cutâneos de quimioterapia com taxanos: O ponto de vista do dermatologista. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 755-758, Ago. 2011.

DUMONTET, C.; SIKIC, B. I. Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 17, n. 3, p. 1061-1070, Mar, 1999.

FERLAY, J. et al. Estimates of worldwide burden of câncer in 2008: GLOBOCAN 2008. **International Journal of Cancer**, New York, v. 127, n. 12, p. 2893-2917, Dez, 2010.

FERLINI, C.; RASPAGLIO G. et al. Bcl-2 down-regulation is a novel mechanism of paclitaxel resistance. **Molecular Pharmacology**, Bethesda, v. 64, n. 1, p. 51-58, Jul, 2003.

FOLLI, F.; SAAD, M. J., et al. Insulin stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity and association with insulin receptor substrate 1 in liver and muscle of the intact rat. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 267, n. 31, p. 22171-22177, Nov, 1992.

FOROUZANFAR M.H., FOREMAN K.J., DELOSSANTOS A.M., LOZANO R., LOPEZ A.D., MURRAY C.J., et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. **Lancet**, New York, v. 378, p.1461-1484, Out. 2011.

FREI, E.; KARON, M. et al. The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. **Blood**, Washington D.C., v. 26, n. 5, p. 642-656, Nov, 1965.

GILMAN, A. The initial clinical trial os nitrogen mustard.**The American Journal od Surgery**, New York, v.105, n, 5, p. 574-578, Maio, 1963.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of cancer. **Cell**, Cambridge, USA, v. 100, n. 1, p. 57-70, Jan, 2000.

HARDIE, D. G. The AMP-activated protein kinase pathway--new players upstream and downstream. **Journal of Cell Science**, Cambridge, v. 117, Pt. 23, p. 5479-5487, Nov, 2004.

HOFF, P. M.; VALERO, V. et al. Hand-foot syndrome following prolonged infusion of high doses of vinorelbine. **Cancer**, Hoboken, v. 82, n. 5, p. 965-969, Mar, 1998.

HOYERT, D.L.; XU, J.Q. Deaths: preliminary data for 2011. **National Vital Statistics Reports**, Washington D.C., v. 61, n.6, p. 1-52, Out. 2012.

INCA. **Câncer**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2016. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322. Acessado em: 10 Mar de 2016.

INOKI, K.; LI, Y. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. **Nature Cell Biology**, London, v. 4, n. 9, p. 648-657, Set, 2002.

INOKI, K.; ZHU, T. et al. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. **Cell**, Cambridge, v. 115, n. 5, p. 577-590, Nov, 2003.

IARC (International Agency for Research on Cancer). **World Cancer Report 2014**. Wold Health Organization. Lyon, Fance, 2014.

JEMAL, A.; CENTER, M.M.; DESANTIS, C.; WARD, E.M. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v. 19, n.8, p. 1893-907, Ago. 2010.

JONSSON, H.; et al. Service screening with mammography in Northern Sweden: effects on breast cancer mortality - an update. **Journal of Medical Screening**. London, v. 14, p. 87-93, Jun. 2007.

JORDAN, M. A.; WENDELL, K. et al. Mitotic block induced in HeLa cells by low concentrations of paclitaxel (Taxol) results in abnormal mitotic exit and apoptotic cell death. **Cancer Research**, Baltimore, v. 56, n. 4, p. 816-825, Fev, 1996.

KALAGER, M.; ZELEN, M.; LANGMARK, F., et al. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 363, p. 1203-10, Set. 2010.

LAWLOR, M.A.; ALESSI, D.R. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? **Journal of Cell Science**, London, v. 114(Pt 16), p. 2903-2910, Ago, 2001.

LEE, Y. H.; GIRAUD, J. et al. c-Jun N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 278, n. 5, p. 2896-2902, Jan, 2003.

LEE, C.H.; DERSHAW, D.D.; KOPANS, D. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. **Journal of the American College of Radiology**, New York, v. 7, p. 18-27, Jan. 2010.

LEVCHENKO, A. Computational cell biology in the post-genomic era. **Molecular Biology Reports**, Netherlands, v. 28, n.2, p. 83-89, Jun, 2001.

LOPES, A. et al. **Oncologia para Graduação**. Tecmedd, São Paulo, SP, 2008.

MANNING, B.D., CANTLEY, L.C. Rheb fills a GAP between TSC and TOR. **Trends in Biochemical Science**, Amsterdam, v. 28, n. 11, p. 573-576, Nov, 2003.

MARTY, M.; EXTRA, J.M.; GIACCHETTI, S.; CUVIER, C.; ESPIE, M. Taxoids: a new class of cytotoxic agents. **Nouvelle Revue Francaise d'Hematologie**. Paris, v. 36, n. Suppl 1, p. S25-8, 1994.

MCCORMICK, F. Cancer: survival pathways meet their end. **Nature**, Londres, v. 428, n. 6980, p. 267-269, Mar, 2004.

MONTALTI, E. Droga usada no tratamento de diabetes é nova arma para combate ao câncer: nova via bioquímica é testada com êxito a partir de combinação de medicamentos. **Jornal da UNICAMP**, Campinas 13 a 26 de Jun., 2011; ano XXV, n. 498.

MONTMINY, M.; CANTLEY, L.C. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic affects of metformin. **Science**, New York, v. 310, n. 5754, p. 1642-1646, Dez. 2005.

MOOS, P. J.; Fitzpatrick, F. A. Taxane-mediated gene induction is independent of microtubule stabilization: induction of transcription regulators and enzymes that modulate inflammation and apoptosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington D.C., v. 95, n. 7, p. 3896-3901, Mar, 1998.

MURPHY, S.L. et al. Deaths: Final Data for 2012. **National Vital Statistics Report**. United States, v. 63, n. 9. Ago, 2015.

NEID, M., K. D., et al. Role of insulin receptor substrates and protein kinase C-zeta in vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor expression in pancreatic cancer cells." **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 279, n. 6, p. 3941-3948, Fev, 2004.

ONCOGUIA. **Principais Dados Estatísticos sobre o Câncer de Mama**. Instituto Oncoguia, 2014. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/principais-dados-estatisticos-sobre-o-cancer-de-mama/6562/34/>. Atualizado em: 05/10/2014. Acessado em: 10 Mar. 2016.

PETO, J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. **Nature**. London, v. 411, n. 6835, p. 390-95, Mai. 2001.

PORUCHYNSKY, M. S.; WANG, E. E. et al. Bcl-xL is phosphorylated in malignant cells following microtubule disruption. **Cancer Research**, Baltimore, v. 58, n. 15, p. 3331-3338, Ago, 1998.

PRADA, P. O.; ZECCHIN, H. G. et al. Western diet modulates insulin signaling, cJun N-terminal kinase activity, and insulin receptor substrate-1ser307 phosphorylation in a tissue-specific fashion. **Endocrinology**, New York, v. 146, n. 3, p. 1576-1587, Mar, 2005.

ROCHA, G.Z. Efeito do Paclitaxel na via IRS/PI3K/Akt/mTOR em linhagem de adenocarcinoma de mama e carcinoma de pulmão. **UNICAMP**, Campinas, SP, 2010.

RODRIGUES, J.S.M.; FERREIRA, N.M.L.A. Caracterização do perfil epidemiológico do câncer em uma cidade do interior paulista: conhecer para intervir. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Rio de Janeiro, v. 56, n.4, p. 431-41, Out./Dez. 2010.

ROLO, A. et al. **Modulação da resposta mitocondrial ao stress pela sestrina 2**. Universidade de Aveiro, 2015

SAAD, M. J., FOLLI, F., et al. Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of dexamethasone-treated rats. **The Journal of Clinical Investigation**, New Heaven, v. 92, n. 4, p. 2065-2072, Out, 1993.

SARBASSOV, D.D.; GUERTIN, D. A., et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. **Science**, New York, v. 307, n. 5712, p. 1098-1101, Fev, 2005.

SCATENA, C. D.; STEWART, Z. A. et al. Mitotic phosphorylation of Bcl-2 during normal cell cycle progression and Taxol-induced growth arrest. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 273, n. 46, p. 30777-30784, Nov, 1998.

SEUFERT J.; LUBBEN G.; DIETRICH, K.; BATES, P.C. A comparison of the effects of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients in type 2 diabetes mellitus. **Clinical Therapeutics**, Princeton, v. 26, n. 6, p. 805-818, Jun. 2004.

SHAW, R.J.; VASQUEZ D.; KOO, S.H.; BARDEESY, N.; DEPINHO, R.A.; The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformina. **Science**, New York, v. 310, n. 5754, p. 1642-6, Dez, 2005.

SHEPHERD, P.R.; NAVE, B.T., et al. Insulin stimulation of glycogen synthesis and glycogen synthase activity is blocked by wortmannin and rapamycin in 3T3-L1 adipocytes: evidence for the involvement of phosphoinositide 3-kinase and p70

ribosomal protein-S6 kinase. **The Biochemical Journal**, London, v. 305(Pt 1), p. 25-28, Jan, 1995.

SKIPPER, H.E.; GRISWOLD, D.P. Frank M. Schabel 1918-1983. **Cancer Research**, Chicago, v. 44, n. 2, p. 871-872, Fev, 1984.

STROBEL, T.; SWANSON, L. et al. BAX enhances paclitaxel-induced apoptosis through a p53-independent pathway. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington D.C., v. 93, n. 24, p. 14094-14099, Nov, 1996.

SUGIMOTO, L. Combinação de medicamentos inibe proliferação de tumores em cânceres. **Jornal da UNICAMP**, Campinas, 14 a 20 de Setembro de 2009, Ano XXIV, n. 441.

TEE, A.R.; BLENIS, J. mTOR, translational control and human disease. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, London, v. 16, n. 1, p. 29-37, Fev, 2005.

THIRONE, A.C.; CARVALHEIRA, J.B., et al. Regulation of Cbl-associated protein/Cbl pathway in muscle and adipose tissues of two animal models of insulin resistance. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 145, n. 1, p. 281-293, Jan, 2004.

TORRES, K.; HORWITZ, S. B. Mechanisms of Taxol-induced cell death are concentration dependent. **Cancer Research**, Baltimore, v. 58, n. 16, p. 3620-3626, Ago, 1998.

TOWLER, M. C.; HARDIE, D. G. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. **Circulation Research**, Baltimore, v. 100, n. 3, p. 328-341, Fev, 2007.

TRAVASSOS C, MARTINS M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro; v. 20: p. 190-98. 2004.

URBAN, L.A.B.D. et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 334-339, Dez. 2012.

VENTER, J.C. Genomic impact on pharmaceutical development. **Novartis Foundation Symposium**, Chichester, Reino Unido, v. 229, p. 14-15; discussion 15-18, Set 2000.

VENTER, J. C., ADAMS, M. D., et al. The sequence of the human genome, **Science**, New York, v. 291, n. 5507, p. 1304-1351, Fev, 2001.

WANG, L. G.; LIU, X. M. et al. The effect of antimicrotubule agents on signal transduction pathways of apoptosis: a review. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, Berlin, v. 44, n. 5, n. 355-361, Set, 1999.

WENDEL, H.G.; DE STANCHINA, E., et al. Survival signalling by Akt and eIF4E in oncogenesis and cancer therapy. **Nature**, London, v. 428, n. 6980, p. 332-337, Mar, 2004.

WEIR, H.K. et al. The Past, Present, and Future of Cancer Incidence in the United States: 1975 Through 2020. **HHS Public Access**, Washington D.C., v. 121, n. 11, p. 1827-1837, Jun, 2015.

WHO (World Health Organization). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, **World Health Organization**, Abril 2011.

WINDER, W. W.; HARDIE, D. G. Inactivation of acetyl-CoA carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. **The American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 270, n. 2 Pt 1, p. E299-304, Fev, 1996.

YAMAIZUMI, M.; SUGANO, T. U.v.-induced nuclear accumulation of p53 is evoked through DNA damage of actively transcribed genes independent of the cell cycle. **Oncogene**, Basingstoke, v. 9, n. 10, n. 2775-2784, Out, 1994.

ZAPPONI, A.L.B.; MELO, E.C.P. Distribuição da mortalidade por câncer de mama e de colo de útero segundo regiões brasileiras. **Revista Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 4, p. 628-631, Out/Dez, 2010.

ZHANG, C. C.; YANG, J. M. et al. DNA damage increases sensitivity to vinca alkaloids and decreases sensitivity to taxanes through p53-dependent repression of microtubule-associated protein 4. **Cancer Research**, Baltimore, v. 59, n. 15, p. 3663-3670, Ago, 1999.

ZHOU, G. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 108, p. 1167-1174, Out, 2001.