

Amp- Proteína Quinase Ativada (AMPK): O Elo Proteico entre Metabolismo e Câncer

Amp- Activated Protein Kinase (Ampk): The Protein Link Between Metabolism and Cancer

Ana Carolina Guimarães Castro¹, Mariana Ferreira Bizzi^{1*}, Antonio Ribeiro-de-Oliveira-Jr¹

RESUMO

A proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) atua como sensor metabólico e é ativada por aumentos na relação AMP / ATP. Esta proteína suprime a via de sinalização de mamíferos alvo da rapamicina (mTOR) que, quando ativada, estimula proliferação celular e proteção contra apoptose. A via de sinalização mTOR também é regulada pela via de sinalização PI3K / Akt. O adipócito é mediador central da resposta inflamatória em indivíduos obesos e age secretando hormônios como a adiponectina. Além disso, os adipócitos secretam fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) e citocinas pró-inflamatórias, que são importantes na patogênese do câncer. Esses fatores aumentam a atividade da via de sinalização PI3K / Akt, estimulando proliferação celular. A relação entre obesidade, hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo 2 e aumento do risco de desenvolver diferentes tipos de câncer é bem conhecida. A adiponectina é essencial na regulação da sensibilidade à insulina e seus níveis circulantes estão inversamente associados à obesidade visceral. Estudos recentes in vitro mostraram correlação significativa entre baixos níveis plasmáticos de adiponectina e vários tipos de cânceres. A adiponectina ativa AMPK e, uma vez ativada, AMPK suprime o complexo mTOR 1 (mTORC1). Do ponto de vista terapêutico, existem drogas disponíveis cujos mecanismos de ação envolvem AMPK. Um desses medicamentos é a metformina, que atua inibindo a gliconeogênese por meio da ativação do AMPK no fígado. Esta revisão consiste numa análise da molécula de AMPK, vias de sinalização, regulação (mTORC1) e metformina, bem como a relação entre obesidade e vários tipos de cânceres.

Palavras-chave: AMPK; Câncer; Metabolismo; Obesidade; Adiponectina

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina - Belo Horizonte, MG - Brasil

Instituição:

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina - Belo Horizonte, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Mariana Ferreira Bizzi

E-mail: marianabizzi@yahoo.com.br

Recebido em: 10/02/2020.

Aprovado em: 30/04/2020.

ABSTRACT

Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) acts as a metabolic sensor and is activated by increases in the AMP/ATP ratio. This protein suppresses the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway which, when activated, stimulates cell proliferation and protection against apoptosis. The mTOR signaling pathway is also regulated by the PI3K/Akt signaling pathway. The adipocyte is the central mediator of the inflammatory response in obese individuals and acts by secreting hormones such as adiponectin. Furthermore, adipocytes secrete insulin-like growth factors (IGFs) and proinflammatory cytokines, which are all very important in cancer pathogenesis. These factors increase the activity of the PI3K/AKT signaling pathway, thus stimulating cell proliferation. The relationship between obesity, hyperinsulinemia, type 2 diabetes mellitus, and an increased risk of developing different types of cancer is well known. Adiponectin is essential in the regulation of insulin sensitivity, and its circulating levels are inversely associated with visceral obesity. Recent in vitro studies have shown that a low plasma adiponectin level is significantly correlated with several types of cancers. Adiponectin activates AMPK, and once activated, AMPK suppresses mTOR complex 1 (mTORC1). From a therapeutic point of view, there are available drugs whose mechanisms of action involve AMPK. One of these drugs is metformin which acts by inhibiting gluconeogenesis through activating AMPK in the liver. This review consists in an analysis of the AMPK molecule, signaling pathways, regulation (mTORC1) and metformin, as well as the relationship between obesity and various cancers.

Keywords: AMP-Activated Protein Kinases; Adiponectin; Metabolism; Obesity.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca de 13% dos adultos acima de 18 anos encontravam-se obesos em 2016.¹ A obesidade, e em especial a do tipo visceral, além do sedentarismo e da resistência à insulina, são importantes fatores relacionados à síndrome metabólica, hipertensão, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, insuficiência renal e vários tipos de câncer.^{2,3}

Nas últimas décadas, a relação entre obesidade e aumento de mortes relacionadas ao câncer vem sendo estudada, estimando-se que 14% dos casos de morte por câncer em homens e 20% em mulheres são atribuíveis à obesidade.⁴ Para tentar explicar a relação entre obesidade e câncer, diferentes mecanismos em comum às doenças crônicas vêm sendo estudados. Foi demonstrado que a inflamação crônica, um fenótipo associado à obesidade, também é um importante fator que contribui para a progressão das doenças crônicas acima citadas.⁵

O tecido adiposo, composto principalmente por adipócitos, representa o gatilho para o desencadeamento da inflamação associada à obesidade.⁵ Os adipócitos são células endócrinas que secretam, dentre várias substâncias, a adiponectina, um hormônio responsável pela sensibilidade à insulina e cujos níveis são inversamente proporcionais à obesidade abdominal.⁶ A adiponectina ativa AMP- proteína quinase ativada (AMPK) e suprime a via do receptor da rapamicina em mamíferos (mTOR).⁶

Esta revisão consiste numa análise da molécula de AMPK, incluindo suas vias de sinalização (mTOR), regulação, e relação com o anti-diabético oral metformina, incluindo a relação entre a obesidade e vários tipos de cânceres em humanos. Para esta finalidade, procedemos uma pesquisa no site Pubmed, utilizando-se os termos AMPK, metabolismo e câncer, seguido da seleção dos artigos que abordavam a relação em estudo nos últimos 10 anos.

AMPK

O AMPK desempenha papel fundamental na regulação da resposta celular à baixa energia em todas as células eucarióticas. Sua ativação ocorre quando a concentração de adenosina trifosfato (ATP) é reduzida e a concentração de adenosina monofosfato (AMP) é elevada.⁷ Sendo assim, AMPK é ativado em resposta a uma variedade de estímulos associados a danos causados pelo estresse oxidativo, como choque osmótico, hipóxia e privação de glicose e outros nutrientes durante o jejum prolongado.⁸ Além disso, esta proteína é ativada por estímulos fisiológicos, como exercício físico, contração muscular e hormônios (por exemplo, adiponectina). O AMPK é considerado o principal sensor do equilíbrio entre as concentrações de ATP e AMP.⁹

Como o AMPK é ativado principalmente por uma redução no conteúdo energético celular (ou seja, um aumento na relação AMP-ATP), seu efeito principal é inativar as vias metabólicas que consomem ATP, tais como as vias anabólicas da síntese de ácidos graxos e colesterol. Além disso, o AMPK estimula as vias metabólicas que produzem ATP, como as vias catabólicas de oxidação de glicose e ácidos graxos.⁸

O glicogênio é um importante substrato para os músculos durante o exercício físico e para o fígado durante o jejum prolongado. O AMPK fosforila a glicogênio sintase (GS), causando a quebra do glicogênio, que aumenta a glicose no sangue e diminui a síntese de glicogênio. Quando os nutrientes não estão disponíveis, o que pode ocorrer durante o jejum prolongado, os lipídios podem ser o substrato energético primário e o AMPK desempenha um papel importante na regulação desses substratos. Acetil-CoA carboxilase (ACC) é uma enzima dependente de biotina que catalisa a carboxilação de acetil-CoA para produzir malonil-CoA através de duas enzimas catalíticas: biotina carboxilase e carboxiltransferase. A função mais importante do ACC é gerar malonil-CoA, que é o substrato para a biossíntese de ácidos graxos. O AMPK fosforila e inibe o ACC e, conseqüentemente, limita a síntese de ácidos graxos.¹⁰

A cinase hepática B1 (LKB1), também conhecida como serina / treonina quinase do fígado, fosforila diretamente o AMPK, que subsequentemente ativa o AMPK. A maioria dos sinais de AMPK é regulada por LKB1 em músculos, fígado e adipócitos. O LKB1 é necessário para manter a sinalização normal do AMPK nos adipócitos.¹¹ O LKB1 é bioquimicamente suficiente para ativar o AMPK *in vitro* e é geneticamente necessário para a ativação do AMPK durante o estresse de energia em linhagens de células de mamíferos. Devido a essa poderosa conexão com o AMPK, o LKB1 pode atuar como um regulador central do metabolismo *in vivo*.¹²

O fenótipo maligno das células cancerosas é caracterizado por um aumento na produção de lipídios e aumento da síntese de proteínas e DNA, bem como proliferação celular e migração celular. O AMPK regula todos esses eventos. A ativação do AMPK por LKB1 leva à inibição do complexo mTOR 1 (mTORC1), que regula alguns processos associados à promoção do crescimento e proliferação celular.¹³

VIAS DE SINALIZAÇÃO

A insulina ativa a via de sinalização intracelular de Src / PI3K / Akt, que aumenta a proliferação celular e a proteção contra a apoptose. Entretanto, apenas níveis supra-fisiológicos de insulina (como observado na hiperinsulinemia) causam esses efeitos.¹⁴ O receptor de insulina (IR) existe nas isoformas IR-A e IR-B; ambos têm duas subunidades (alfa e beta). Quando a insulina se liga às subunidades alfa, as subunidades beta são ativadas e fosforilam as proteínas do substrato receptor de insulina (IRS1-4). A Src é subsequentemente fosforilada e ativada. A obesidade aumenta o nível de insulina, mas reduz os níveis de proteínas de ligação a fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFBPs), resultando na elevação do nível de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) livre. Níveis elevados de IGF-1 livres estão associados à obesidade e a um aumento da circunferência da cintura. O IGF-1 também está envolvido no desenvolvimento, progressão e potencial metástase do câncer, reduzindo a apoptose e aumentando o crescimento celular.¹⁵

A via de sinalização PI3K / Akt tem sido extensivamente estudada nos últimos anos. É uma via de sinalização intracelular responsável pelo crescimento celular, proliferação celular e metabolismo da glicose (Figura 1).

REGULAÇÃO DE AMPK E mTORC1

A falta esporádica de nutrientes ou energia leva as células a um estado de transição entre os estados anabólico e catabólico. O alvo da rapamicina (TOR) é uma proteína importante que responde a essas mudanças. TOR é um alvo molecular da rapamicina, também conhecido como sirolimus, que é uma lactona macrocíclica produzida por *Streptomyces hygroscopicus*. Além de suas propriedades antifúngicas, a rapamicina inibe fortemente o crescimento celular e a proliferação celular. O mTOR interage com algumas proteínas para formar o complexo mTOR 1 (mTORC1) e o complexo mTOR 2 (mTORC2). O mTORC1 é sensível à rapamicina e regula alguns processos relacionados com a promoção do crescimento celular e proliferação celular.

Similarmente à rapamicina, AMPK também inibe diretamente mTORC1. Uma vez ativada, mTORC1 fosforila a proteína S6 quinase 1 (S6K1) e a proteína 1 de ligação ao fator de iniciação da tradução eucariótica 4E (4E-BP1). A S6K1 e a 4E-BP1 são os principais reguladores da tradução de proteínas, promovendo a proliferação celular e a angiogênese.¹⁸ Ao mesmo tempo, a fosforilação da S6K1 pela mTORC1, além de promover a tradução da proteína, regula negativamente a via de sinalização da PI3K, que, por sua vez, suprime a IRS1 e inibe a mTORC1. A inibição de mTORC1 por análogos de rapamicina previne a regulação negativa de PI3K, o que aumenta a fosforilação de PKB / Akt. Além disso, a inibição da mTORC1 pela rapamicina leva ao acúmulo de Akt fosforilada, o que ativa uma via de sinalização alternativa para inibir a apoptose e promover a proliferação celular.¹⁹ O mTORC2 é ativado por fatores de crescimento por mecanismos que ainda não foram bem elucidados.¹⁸ Ao contrário dos efeitos inibitórios da rapamicina sobre o mTORC1, seus efeitos sobre o mTORC2 são considerados mínimos.

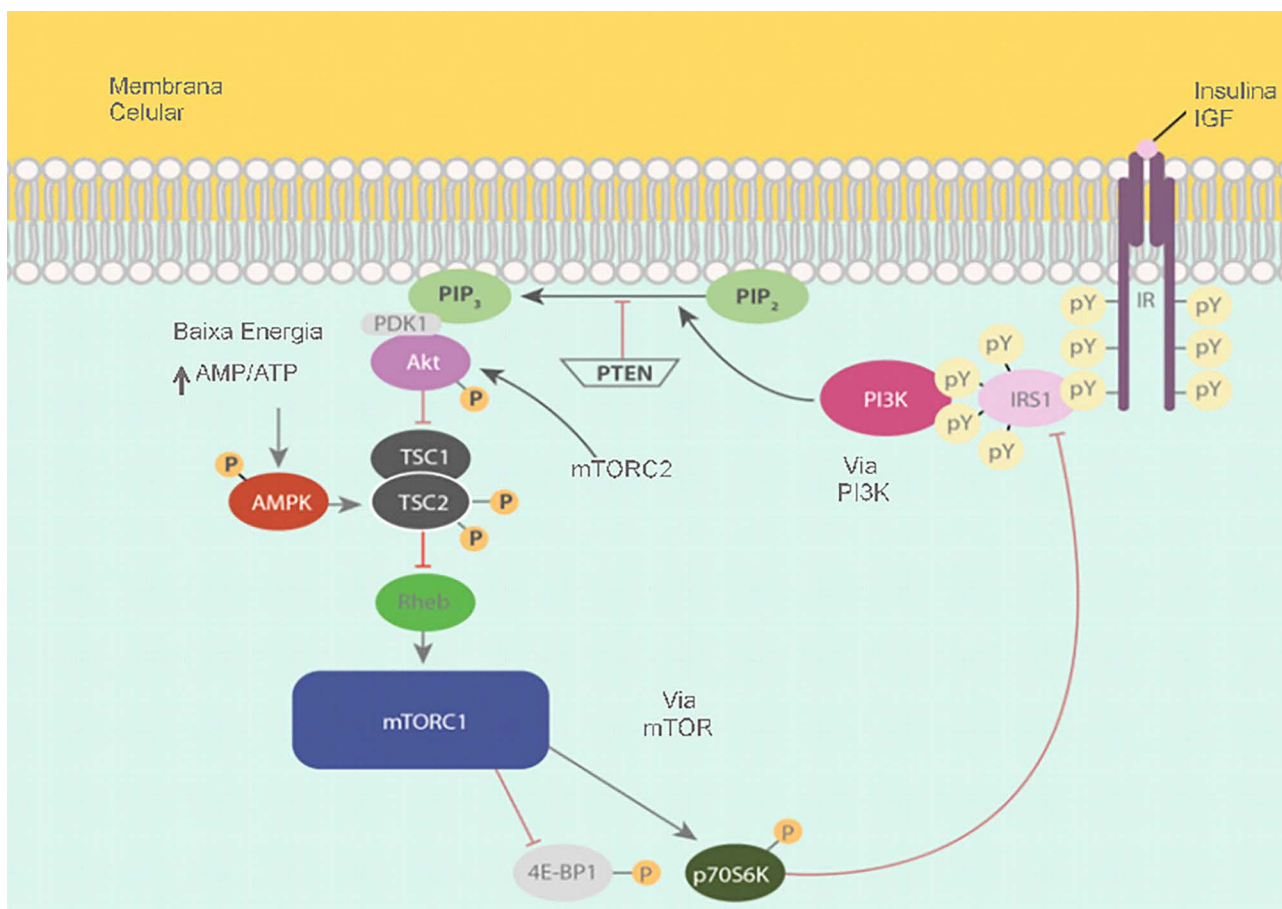


Figura 1. Lipase quinase PI3K fosforila o fosfatidilinositol 4,5 bisfosfato (PIP₂) para gerar fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP₃), que, por sua vez, fosforila a proteína quinase B (Akt), que desencadeia uma cascata de respostas na função celular.⁹ PI3K / Akt aumenta a síntese proteica e a proliferação celular através da ativação de mTOR. A mTOR é uma quinase Ser / Thr que regula o crescimento e o metabolismo celular.¹⁶ A proteína ribossômica S6-cinase de 70 kDa (p70S6K) e a proteína ribossômica S6 são partes de uma via de sinalização contra regulatória (downstream) de mTOR.⁸ A mTOR é aumentada após a estimulação da insulina, e recentemente foi demonstrado que ela desempenha um papel importante na carcinogênese.¹⁷

Os complexos de esclerose tuberosa TSC1 e TSC2, também conhecidos como hamartina e tuberina, respectivamente, também regulam a proliferação celular. Ambos formam heterodímeros que inibem o Rheb, uma pequena GTPase necessária para a ativação do mTOR. Na sua forma ativa, esses complexos inibem a ativação do mTOR. No entanto, a fosforilação mediada por Akt desativa os complexos TSC1-TSC2 e ativa mTORC1. De fato, a perda dos complexos TSC1-TSC2 promove a ativação autônoma de mTORC1.²⁰

DROGAS ESTIMULADORAS DO AMPK

A metformina age principalmente através da ativação do AMPK. A metformina inibe o complexo I da cadeia de transporte de elétrons, o que reduz o ATP e ativa o AMPK. Então, o AMPK inibe mTOR, levando a uma redução na síntese de proteínas e no crescimento celular. O AMPK está intimamente associada à via PI3K / Akt / mTOR, e essas vias de sinalização são essenciais para o crescimento celular em resposta a estímulos mitogênicos ou à ativação de receptores do fator de crescimento.^{21,22}

A significativa eficácia da metformina na inibição da proliferação celular, demonstrada *in vivo* e *in vitro* recentemente reunida em uma revisão sistemática²³, justificam a crescente

investigação para comprovação de sua eficácia como potencial adjuvante ou tratamento anticâncer. Sendo assim, podemos inferir que a atividade antiglicêmica da metformina represente um meio importante na atividade anticâncer já que seu efeito direcionado à molécula de AMPK na célula cancerosa tem se mostrado muito eficaz e promissor.

Já as drogas tiazolidinedionas (TZDs) ativam o PPAR γ e aumentam a sensibilidade à insulina. O principal mecanismo de ação das TZDs é a liberação de adiponectina nos adipócitos, que causa ativação da AMPK no fígado, diminuindo a produção de glicose.²⁴ Foi demonstrado que as TZDs podem ativar a AMPK por um mecanismo independente da transcrição gênica regulada por PPAR γ .²⁵

OBESIDADE, CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E CÂNCER

Obesidade e inatividade física são os principais determinantes da resistência à insulina e da hiperinsulinemia em um estado não diabético. Independentemente dos seus efeitos nos adipócitos, a atividade física melhora a sensibilidade à insulina e reduz os níveis circulantes. A insulina tem propriedades promotoras de crescimento e também aumenta os níveis de IGF-1.²⁶

Entre as citocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6) desempenham papéis essenciais na carcinogênese e no desenvolvimento do tumor. Hipóxia, estresse do retículo endoplasmático e estresse oxidativo têm sido propostos para explicar essa produção aumentada de citocinas na obesidade. Além disso, à medida que o tecido dos adipócitos se expande, o suprimento de sangue torna-se insuficiente para garantir a distribuição adequada de oxigênio aos adipócitos. A hipóxia resultante inicia uma resposta inflamatória e angiogênica semelhante à resposta que ocorre durante o crescimento do tumor. Além disso, a hipertrofia dos adipócitos promove alterações metabólicas e estruturais, desencadeando o estresse do retículo endoplasmático que também estimula a produção de TNF- α e IL-6 por meio da ativação do NF- κ B (fator nuclear κ B).²⁷

DIABETES E CÂNCER

O diabetes é uma síndrome metabólica complexa caracterizada por níveis prolongados de glicose nocivamente acima do normal no sangue e frequentemente associados com complicações potencialmente fatais.

Um recente e importante estudo demonstrou que uma hiperglicemia constante tem um efeito adverso no DNA 5-hidroximetiloma. Foi identificado por esse estudo o TET2, um supressor de tumor que tem como substrato o AMPK.²⁸ Altos níveis de glicose impedem que AMPK fosforile TET2 em serina 99, resultando na desestabilização do supressor de tumor TET2, dos níveis de 5hmC e consequentemente na atividade supressora de tumor do TET2 *in vitro* e *in vivo*. Após o tratamento com a metformina, observou-se que essa droga anti-diabética protege a fosforilação mediada por AMPK de serina 99, aumentando assim a estabilidade TET2 e os níveis de 5hmC. Essas descobertas elucidam a via de regulação e estabilização do TET2 que conecta glicose e AMPK à TET2 e 5hmC, que conecta diabetes ao câncer. Sendo assim, uma via epigenética pela qual a metformina regula a supressão tumoral é demonstrada. Este estudo apresenta um novo modelo de como um ambiente nocivo como uma hiperglicemia constante pode reprogramar diretamente o epigenoma em direção a um estado oncogênico, apontando a metformina como uma estratégia potencial e eficaz para a prevenção ao câncer.²⁸

ADIPONECTINA E CÂNCER

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino ativo que secreta vários hormônios proteicos. Quando ativas, essas adipocitocinas contribuem para manter a homeostase energética em todo o corpo. A adiponectina é um hormônio peptídico secretado pelo tecido adiposo o qual é responsável pelo aumento da sensibilidade à insulina e seus níveis são inversamente proporcionais à obesidade abdominal. Os níveis de adiponectina são muito baixos entre os pacientes obesos com diabetes mellitus do tipo 2. Existem estudos demonstrando correlações entre baixos níveis de adiponectina e vários tipos de tumores, como prolactinomas, câncer de mama, câncer de endométrio, câncer de cólon e câncer de estômago.^{29,30}

O AMPK desempenha um papel regulador na energia e homeostase e atua como um sensor metabólico para regular a concentração de adenosina trifosfato (ATP). Além disso, o AMPK está associado à regulação do crescimento celular.

Análises de Western blot revelaram que a adiponectina ativa o AMPK e inibe a via de sinalização da mTOR. A via de sinalização mTOR desempenha um papel importante na regulação da proliferação, crescimento, diferenciação e migração celular, bem como na proteção contra a apoptose. Esta via de sinalização pode ser anormalmente regulada em tumores. A proteína S6 quinase ribossômica de 70 kDa (proteína p70S6K) e a proteína ribossômica S6 fazem parte da via de sinalização contraregulatória de mTOR.¹⁷

AMPK E CÂNCER DE MAMA

Entre todos os tipos de câncer, o papel do AMPK é melhor caracterizado no câncer de mama. Estudos de imunohistoquímica demonstraram que o AMPK fosforilado está bastante aumentada no epitélio mamário normal, enquanto sua expressão é significativamente reduzida em amostras de tumores primários da mama.³¹

O tamoxifeno, um agente antiestrogênico não esteroide, é a droga mais comumente usada no tratamento de cânceres de mama positivos para receptores de estrogênio e / ou progesterona. Este medicamento tem se mostrado eficaz na redução do risco de recorrência e mortalidade. Um estudo usando um modelo animal analisou o efeito da combinação de tamoxifeno com metformina em células de carcinoma mamário. Uma análise de Western blot revelou que a metformina por si só aumentou os níveis de AMPK fosforilado nestas células, enquanto os níveis de mTOR e proteína p70S6 foram reduzidos. A combinação de tamoxifeno e metformina também aumentou o nível de AMPK fosforilado e reduziu a fosforilação de mTOR e p70S6.³² Esta descoberta demonstra um efeito protetor da metformina independente do tamoxifeno.

Em um estudo randomizado, Hadad *et al* (2015) avaliaram a atividade do AMPK fosforilado em pacientes com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico pré-operatório (neoadjuvante). Os pacientes não diabéticos foram randomizados em dois grupos para avaliar o efeito da metformina pré-operatória: um grupo recebeu 500 mg por dia na primeira semana e 1g duas vezes por dia na semana seguinte, e o segundo grupo recebeu um placebo. A imunohistoquímica foi realizada em biópsias pré-randomização e nas amostras de biópsia de ambos os grupos. Em pacientes tratados com metformina, a imunohistoquímica demonstrou a regulação positiva do AMPK fosforilado e a regulação negativa da Akt em comparação com o grupo controle. As mudanças foram independentes do IMC. Esses biomarcadores sugerem mecanismos de regulação da AMPK pela metformina *in vivo* em pacientes com câncer de mama.³³

AMPK E CÂNCER COLORRETAL

As vias de sinalização regulam funções como crescimento celular, proliferação celular e proteção contra apoptose. A Src quinase é uma proteína-tirosina quinase citoplasmática que desempenha um papel em vários processos celulares associados à proliferação celular. Cada tipo de câncer é particularmente influenciado por certas vias de sinalização que são alteradas devido a mutações genéticas ou carcinógenos ambientais. O câncer de cólon é um exemplo de um câncer fortemente associado à via de sinalização PI3K / Akt. A ativação desta via nos carcinomas do cólon é explicada pela ativação da proteína-tirosina quinase Src.

Entretanto, apenas 12% dos pacientes com este tipo de câncer apresentam mutações de Src ativadoras.³⁴ Para outros pacientes, a ativação da via de sinalização PI3K / Akt pode ocorrer em resposta a fatores de risco associados à obesidade, como hiperinsulinemia, fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), leptina, TNF α e IL-6. Uma meta-análise de 31 estudos com 70.000 pacientes mostrou uma associação entre um alto IMC e carcinoma colorretal.³⁵

Já foi discutido anteriormente se o câncer de cólon pode ser considerado uma doença associada ao sistema endócrino. Sua associação com a obesidade e a síndrome metabólica sugere que o câncer de cólon está provavelmente associado ao sistema endócrino porque os fatores derivados do tecido adiposo podem desempenhar um papel importante em sua ocorrência. O papel do AMPK como mediador de efeitos pró-apoptóticos em células de câncer de cólon tem sido estudado. Zulato *et al* (2014) analisaram semi-quantitativamente a expressão de AMPK por imunohistoquímica em 48 pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia e com bevacizumabe, que é um agente antiangiogênico. A baixa expressão de AMPK foi associada com pior sobrevida global ($p < 0,05$) nesses pacientes.³⁶ A ativação do AMPK com o ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AICAR) aumentou a sensibilidade das células à apoptose em células neoplásicas do cólon.³⁷

Estudos demonstraram que indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 de início na idade adulta apresentam maior risco de desenvolver câncer de cólon. Uma meta-análise de estudos publicados em 2005 mostrou uma associação significativa (risco relativo de 1,43) entre diabetes mellitus tipo 2 e câncer de cólon.³⁸ Além do fato de o diabetes mellitus tipo 2 estar associado ao aumento da incidência de câncer colorretal³⁷, um estudo recente mostrou associação entre o uso intensivo de metformina e menor taxa de mortalidade entre pacientes diabéticos com câncer colorretal dos estágios I a III, em comparação com pacientes não diabéticos com câncer nos mesmos estágios.³⁹ Além disso, a metformina tem sido associada a uma redução da incidência de adenomas colorretais entre pacientes diabéticos com diagnóstico de câncer colorretal.³⁹

No diabetes mellitus, a hiperinsulinemia e o aumento da resistência à insulina são considerados importantes fatores de risco no desenvolvimento do câncer colorretal.⁴⁰ O eixo IGF-1 / IGF-1R desempenha um papel importante na carcinogênese do câncer colorretal⁴¹ e já foi demonstrado que os níveis de IGF-1 estão aumentados em pacientes com adenomas do cólon e carcinomas do cólon.⁴²

A ligação da insulina e do IGF-1 a seus receptores em células malignas ou pré-malignas ativa a via de sinalização PI3K / Akt, responsável por processos como o crescimento celular, a proliferação celular e a proteção contra a apoptose. Além disso, a resistência à insulina e o aumento de gordura causam estresse oxidativo em tecidos que expressam citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6, que estimulam o crescimento celular e a progressão tumoral. Este aumento do estresse oxidativo promove dano ao DNA e ativa a via de sinalização PI3K / Akt. Assim, a resistência à insulina e a subsequente cascata inflamatória envolvendo estresse oxidativo são fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer colorretal relacionado à obesidade.⁴³

A hipótese de que o IGF-1 estimula a carcinogênese colorretal também foi apoiada em pacientes que sofrem de acromegalia. Os níveis excessivos de hormônio de crescimento observados nesses pacientes estimulam a elevação anormal do IGF-1, levando a um possível aumento do risco de câncer colorretal.⁴⁴

AMPK E CÂNCER ENDOMETRIAL E OVARIANO

O papel do AMPK no câncer de endométrio e ovário é menos conhecido do que no câncer de mama. A redução da expressão de AMPK em amostras de carcinoma ovariano está correlacionada com tumores de alto grau e está associada a um pior prognóstico.⁴⁵ Além disso, as concentrações de glicose são maiores nos tumores deficientes em AMPK, indicando que a regulação do AMPK depende do metabolismo energético. A obesidade é o principal fator de risco para o carcinoma endometrial, e baixos níveis de adiponectina têm se mostrado um fator de risco independente em estudos epidemiológicos.⁴⁶ Usando linhas celulares de cancro do endométrio, Moon *et al* (2011) mostraram que a adiponectina inibe a proliferação celular, a adesão celular e a invasão celular através de seus efeitos nos receptores de adiponectina.⁴⁷ Neste mesmo estudo, os autores demonstraram que a adiponectina aumentou a fosforilação de LKB1 e AMPK, cancelando assim o efeito direto da adiponectina na inibição da proliferação, adesão e invasão celular.

A progesterona tem um efeito antiproliferativo sobre as células cancerígenas do endométrio através da sua ação no receptor de progesterona (PR). No entanto, a resistência ocorre frequentemente devido à regulação negativa de PR. Estudos demonstraram que a AMPK aumenta a expressão de PR em pacientes tratados com metformina, onde a metformina também tem um efeito sinérgico com o acetato de medroxiprogesterona na inibição da proliferação celular.⁴⁸

AMPK E CÂNCER DE PÂNCREAS

Os fatores de risco para câncer de pâncreas incluem tabagismo, consumo de álcool, pancreatite crônica e obesidade. Em uma análise de coorte com 14 estudos, o risco de desenvolver câncer pancreático foi 47% maior entre pacientes com IMC maior que 30. Uma circunferência abdominal alta está associada ao câncer de pâncreas, sugerindo que a obesidade central aumenta o risco de câncer pancreático.⁴⁹

A relação entre diabetes mellitus e câncer de pâncreas é bidirecional porque estudos mostraram um aumento do risco de câncer de pâncreas em pacientes com diabetes mellitus de longa duração, bem como uma maior incidência de diabetes em pacientes com câncer de pâncreas. Uma meta-análise com 36 estudos de 2005 demonstrou que pacientes que tinham diabetes há mais de cinco anos tinham um risco aumentado de 50% de desenvolver câncer de pâncreas.⁵⁰ O diabetes é caracterizado por hiperglicemia e aumento da resistência à insulina, e ambos podem contribuir para a carcinogênese. A hiperinsulinemia diminui os níveis de IGF1R enquanto aumenta os níveis de IGF-1. O IGF-1 se liga ao receptor de membrana e ativa a via de sinalização PI3K / Akt, promovendo assim a proliferação celular.

Além disso, um baixo nível de adiponectina está associado a um risco aumentado de câncer pancreático. Um estudo retrospectivo que incluiu 302 pacientes com câncer de pâncreas tratados no MD Anderson Cancer Center mostrou um aumento na sobrevivência entre pacientes diabéticos tratados com metformina em comparação com pacientes que não receberam metformina.⁵¹

AMPK E CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS

O carcinoma de células renais (câncer renal) é um tumor altamente agressivo. Este tipo de câncer é caracterizado pela hiperativação da via de sinalização Akt / mTOR. No estudo *in vitro* com tumores de células renais foi demonstrado que a metformina desempenha um papel na supressão da carcinogênese das células renais.⁵² Kleinmann *et al* (2014) sugerem que deficiências em todo o eixo hormonal da adiponectina (o hormônio e seu receptor) resultam na subativação do AMPK, levando a um aumento das capacidades angiogênicas e invasivas do carcinoma de células renais.⁵³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O AMPK é uma proteína associada à regulação da proliferação celular através da inibição da via de sinalização da mTOR. A adiponectina é uma adipocitocina produzida pelo tecido adiposo que ativa o AMPK. Os níveis de adiponectina são elevados em indivíduos com peso normal e reduzido em indivíduos obesos. A metformina é uma biguanida usada no tratamento da intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2. Tanto a metformina como a adiponectina promovem a fosforilação do AMPK, inibindo as vias de proliferação celular de Akt / PI3K / mTOR pela inibição da mTORC1. Essas vias são ativadas no câncer. Portanto, a ligação entre o metabolismo e o câncer através da ativação do AMPK induzida pela adiponectina e pela metformina deve ser alvo de estudos futuros sobre o câncer, especialmente em pacientes obesos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais - Fapemig (AROf), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (AROf, MB), AROf

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). Overweight and obesity. 2016. Disponível em : https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/. Acesso em: 21 Abril 2020.
2. Martin-Rodriguez E, Guillen-Grima F, Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(5):435-47.
3. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
4. Amer A, Franchi L, Kanneganti TD, Body-Malapel M, Ozören N, Brady G, et al. Regulation of Legionella phagosome maturation and infection through flagellin and host Ipaf. *J Biol Chem*. 2006;281(46):35217-23.
5. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45.
6. Kim AY, Lee YS, Kim KH, Lee JH, Lee HK, Jang SH, et al. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation. *Mol Endocrinol*. 2010;24(7):1441-52.
7. Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson E R. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett*. 2003; 546: 113-20.
8. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*. 2005; 1:15-25.
9. Pimentel GD, Ropelle ER, Rocha GZ, Carvalheira JBC. The role of neuronal AMPK as a mediator of nutritional regulation of food intake and energy homeostasis. *Metabolism, Clinical and Experimental*. 2013; 62:171-8.
10. Luo Z, Zang M, Guo W. AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth. *Future Oncol*. 2010;6:457-70.
11. Thomson DM, Porter BB, Tall JH, Kim H, Barrow JR, Winder WW. Skeletal muscle and heart LKB1 deficiency causes decreased voluntary running and reduced muscle mitochondrial marker enzyme expression in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E196-202.
12. Shaw RJ, Kosmatka M, Bardeesy N, Hurley RL, Witters LA, DePinho RA. The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:3329-35.
13. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, Lum JJ, DeBerardinis RJ, Zhao F, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res*. 2007;67:6745-52.
14. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:328-36.
15. Singh P, Rubin N. Insulinlike growth factors and binding proteins in colon cancer. *Gastroenterology*. 1993;105:1218-37.
16. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*. 2006;124:471-84.
17. Grozinsky-Glasberg S, Franchi G, Teng M, Leontiou C.A, Ribeiro de Oliveira Jr. A, Dalino P et al. Octreotide and the mTOR Inhibitor RAD001 (Everolimus) Block Proliferation and Interact with the Akt-mTOR-p70S6K Pathway in a Neuro-Endocrine Tumour Cell Line. *Neuroendocrinology*. 2008; 87:168-81.
18. Laplante M, Sabatini D. MTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012;149:274-93.
19. Yap TA, Garrett MD, Walton MI, Raynaud F, de Bono JS, Workman P. Targeting the PI3K-AKT-mTOR pathway: progress, pitfalls, and promises. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:393-412.

20. Rosner M, Hanneder M, Siegel N, Valli A, Fuchs C, Hengstschläger M. The mTOR pathway and its role in human genetic diseases. *Mutat Res.* 2008;659:284-92.
21. Lee JH, Kim TI, Jeon SM, Hong SP, Cheon JH, Kim WH. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer.* 2012;131:752-9.
22. Rocha GZ, Dias MM, Ropelle ER, Osório-Costa F, Rossato FA, Vercesi AE, Saad MJA, Carvalheira JBC. Metformin Amplifies Chemotherapy-Induced AMPK Activation and Antitumoral Growth. *Clinical Cancer Research.* 2011; 17: 3993-4005.
23. Aljofan M, Riethmacher D. Anticancer activity of metformin: a systematic review of the literature. *Future Sci OA.* 2019;5(8):FSO410.
24. Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, Kumagai H, Itoh S, Satoh H et al. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem.* 2006; 281: 8748-8755.
25. Zhang BB, Zhou G, Li C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metabol.* 2009. 9: 407-416.
26. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res.* 2003;35:694-704.
27. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27 Suppl 3:S49-52.
28. Wu D, Hu D, Chen H, Shi G, Fetahu IS, Wu F et al. Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. *Nature.* 2018; 559(7715): 637-641.
29. Rodrigues LFA, Campos SMS, Miranda PAC, Bizzi MF, Amaral PHS, Gianetti AV, Ribeiro-Oliveira A. Prolactinoma: A Condition Associated with Hypoadiponectinemia. *Horm Metab Res.* 2012; 44: 832-8.
30. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer.* 2006;94:1221-5.
31. Hadad SM, Baker L, Quinlan PR, Robertson KE, Bray SE, Thomson G, et al. Histological evaluation of AMPK signalling in primary breast cancer. *BMC Cancer.* 2009;9:307.
32. Ma J, Guo Y, Chen S, Zhong C, Xue Y, Zhang Y, et al. Metformin enhances tamoxifen-mediated tumor growth inhibition in ER-positive breast carcinoma. *BMC Cancer.* 2014;14:172.
33. Hadad SM, Coates P, Jordan LB, Dowling RJO, Chang MC, Done SJ, et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: biomarker analysis in a pre-operative window of opportunity randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150:149-55.
34. Irby RB, Mao W, Coppola D, Kang J, Loubeau J, Trudeau W, et al. Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers. *Nat Genet.* 1999;21:187-90.
35. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2533-47.
36. Zulato E, Bergamo F, De Paoli A, Griguolo G, Esposito G, De Salvo GL, et al. Prognostic significance of AMPK activation in advanced stage colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab. *Br J Cancer.* 2014;111:25-32.
37. Su RY, Chao Y, Chen TY, Huang DY, Lin WW. 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside sensitizes TRAIL- and TNF[1]-induced cytotoxicity in colon cancer cells through AMP-activated protein kinase signaling. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:1562-71.
38. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1679-87.
39. Spillane S, Bennett K, Sharp L, Barron TI. A cohort study of metformin exposure and survival in patients with stage I-III colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:1364-73.
40. Chang CK, Ulrich CM. Hyperinsulinemia and hyperglycaemia: possible risk factors of colorectal cancer among diabetes patients. *Diabetologia.* 2003;46:595-607.
41. Durai R, Yang W, Gupta S, Seifalian AM, Winslet MC. The role of the insulin-like growth factor system in colorectal cancer: review of current knowledge. *Int J Colorectal Dis.* 2005;20:203-20.
42. Erarslan E, Coşkun Y, Türkay C, Köktener A, Aydoğan T. *IGF-I* levels and visceral fat accumulation in colonic neoplasia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38:99-105.
43. Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Araki H, Tanaka T, Moriwaki H, et al. Chemoprevention of colorectal cancer by targeting obesity-related metabolic abnormalities. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8939-46.
44. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemejaer L, Ekblom A, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Contr.* 2002;13:395-400.
45. Buckendahl AC, Budczies J, Fiehn O, Darb-Esfahani S, Kind T, Noske A, et al. Prognostic impact of AMP-activated protein kinase expression in ovarian carcinoma: correlation of protein expression and GC/TOF-MS-based metabolomics. *Oncol Rep.* 2011;25:1005-12.
46. Paz-Filho G. Associations between adipokines and obesity-related cancer. *Front Biosci.* 2011;16:1634-50.
47. Moon HS, Chamberland JP, Aronis K, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS. Direct role of adiponectin and adiponectin receptors in endometrial cancer: *in vitro* and *ex vivo* studies in humans. *Mol Cancer Ther.* 2011;10:2234-43.
48. Xie Y, Wang Y, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y, et al. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;126:113-20.
49. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bernstein L, van den Brandt PA, Calle EE, et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer.* 2011;129:1708-17.
50. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005;92:2076-83.
51. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung S-J, Hassan M, Li D. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:2905-12.

52. Hager M, Haufe H, Kemmerling R, Hitzl W, Mikuz G, Moser PL, et al. Increased activated Akt expression in renal cell carcinomas and prognosis. *J Cell Mol Med.* 2009;13:2181-8.
53. Kleinmann N, Duivenvoorden WC, Hopmans SN, Beatty LK, Qiao S, Gallino D et al. Underactivation of the adiponectin-adiponectin receptor 1 axis in clear cell renal cell carcinoma: implications for progression. *Clin Exp Metastasis.* 2014; 31:169-83.