UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudo *in vitro* e *in vivo* de novos compostos: com alvo-específico (hnRNP K e SET) ou com ação na mitocôndria para uso como antitumoral em carcinoma oral ou como citoprotetor em célula não-tumoral

Renata Nishida Goto

Ribeirão Preto
2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudo *in vitro* e *in vivo* de novos compostos: com alvo-específico (hnRNP K e SET) ou com ação na mitocôndria para uso como antitumoral em carcinoma oral ou como citoprotetor em célula não-tumoral

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Biociências
Aplicadas à Farmácia como requisito para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Biociências
Aplicadas à Farmácia.

Orientada: Renata Nishida Goto

Orientadora: Prof. Dra. Andréia Machado
Leopoldino

Ribeirão Preto
2017

RESUMO

Goto, R.N. **Estudo *in vitro* e *in vivo* de novos compostos com alvo-específico (hnRNP K e SET) ou com ação na mitocôndria para aplicação como antitumoral em carcinoma oral ou como citoprotetor em célula não-tumoral.** 2017. 136f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Os avanços na compreensão da biologia das neoplasias de cabeça e pescoço têm aberto novas direções na ciência. As pesquisas estão sendo direcionadas para o desenvolvimento de terapias com alvos moleculares específicos, os quais são úteis tanto na predição dos tratamentos, quanto na seleção de pacientes que podem responder a uma determinada terapia com base nas alterações moleculares dos tumores. As proteínas hnRNP K e SET, recentemente identificadas como superexpressas em câncer de cabeça e pescoço, representam um novo e atrativo alvo terapêutico para esse tipo de câncer. As mitocôndrias também tem sido objeto de estudo, pois participam nos processos de morte celular por apoptose, e estão envolvidas na sobrevivência celular. Neste estudo avaliamos os efeitos *in vitro* e *in vivo* em carcinoma oral e em célula não-tumoral, de novos compostos com alvo-específico (hnRNP K e SET) ou com ação na mitocôndria, para aplicação tanto como antitumoral, como citoprotetor. A citotoxicidade dos compostos foi avaliada pelo método de resazurina nas linhagens tumorais de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HN13, HN12, HN6 e CAL27). Os compostos 11 e 17, alvos específicos da proteína hnRNP K, apresentaram baixa citotoxicidade; o peptídeo OP449, alvo específico da proteína SET, e o composto YV-241, com ação na mitocôndria, apresentaram alta citotoxicidade, com valores de IC₅₀ 5,11 e 7,77 µM, respectivamente. OP449 alterou as proteínas reguladas por SET e reduziu a proliferação das células tumorais no modelo de xenoinxerto ortotópico em camundongo BALB/ c nude; os resultados, porém, não foram significativos. A associação de OP449 com FTY720 promoveu um efeito sinérgico significativo (CID<0,7) na linhagem celular HN12 e reduziu os tumores do xenoinxerto no dorso em camundongos BALB/c nude. O composto YV-241 alterou o potencial de membrana mitocondrial das células tumorais e aumentou o número de mitocôndrias, observado por microscopia eletrônica de transmissão e por microscopia confocal, reduziu proteínas envolvidas com vias de sinalização de sobrevivência, proliferação, ciclo celular e angiogênese, e induziu apoptose com o envolvimento da mitocôndria. Além disso, o composto reduziu os tumores do modelo de xenoinxerto. O possível efeito citoprotetor do composto JM-E-H foi observado na linhagem NOK-SI, por meio da regulação da via de sinalização de HIF-1α. Portanto, OP449 + FTY720 e o composto YV-241 apresentam potencial terapêutico contra carcinoma oral, e o composto JM-E-H, potencial efeito citoprotetor.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço, mitocôndria, SET, hnRNP K e compostos.

ABSTRACT

Goto, R.N. **Studies in vitro and in vivo novel compounds: with target-specific (hnRNP K and SET) or the mitochondrion action for use as antitumor in oral carcinoma cell or as cytoprotection in non-tumor.** 2017. 136f. Thesis (Doctorate). Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto - University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Advances in understanding the biology of head and neck cancer have opened new directions in science. Research is being directed at the development of therapies with specific molecular targets that are useful in predicting treatments or in selecting patients who may respond to a particular molecular therapy based on molecular changes of the tumors. The hnRNP K and SET proteins, recently identified as overexpressed in head and neck cancer, represent a new and attractive therapeutic target for this type of cancer. Mitochondria have also been the object of study, since they participate in the processes of cell death by apoptosis, and are involved in cell survival. In this work we evaluated the in vitro and in vivo effects in oral carcinoma and non-tumor cell of new compounds with specific target (hnRNP K and SET) or with action in mitochondria, for application either as antitumor or cytoprotectant. The cytotoxicity of the compounds was evaluated by the resazurin method in head and neck squamous cell carcinoma cell lines (HN13, HN12, HN6 and CAL27). Compounds 11 and 17, specific targets of hnRNP K protein, showed low cytotoxicity; the peptide OP449, specific target of SET protein, and compound YV-241, acting on mitochondria, showed high cytotoxicity, with IC₅₀ values of 5.11 and 7.77 μM, respectively. OP449 altered SET-regulated proteins and decreased proliferation of tumor cells in the orthotopic xenograft model in BALB/c nude mouse. The results, however, were not significant. The association of OP449 with FTY720 caused a significant synergistic effect (CID <0.7) on HN12 cell line, and decreased the xenograft tumors. The YV-241 compound altered mitochondrial membrane potential of tumor cells and increased the number of mitochondria, observed by transmission electron microscopy and by confocal microscopy, reduced proteins involved with signaling pathways for survival, proliferation, cell cycle and angiogenesis, and induced apoptosis with the involvement of mitochondria. In addition, the compound reduced tumors of the xenograft model. The possible cytoprotective effect of the compound JM-E-H was observed in the NOK-SI lineage through the regulation of HIF-1α signaling pathway. Therefore, OP449 + FTY720 and compound YV-241 show therapeutic potential against oral carcinoma, and the compound JM-E-H, potential cytoprotective effect.

Key Words: Head and neck cancer, mitochondria, SET, hnRNP K and compounds.

RESUMEN

Goto, R.N. **Estudio in vitro e in vivo de nuevos compuestos: con objetivo específico (hnRNP K y SET) o con acción en la mitocondria para uso como antitumoral en carcinoma oral o como citoprotector en célula no tumoral** 2017. 136f. Tesis (Doctorado). Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto - Universidad de Sao Paulo, Ribeirão Preto de 2017.

Los avances en la comprensión de la biología de las neoplasias de cabeza y cuello han abierto nuevas direcciones en la ciencia. Las investigaciones se están dirigiendo hacia el desarrollo de terapias con blancos moleculares específicos que son útiles en la predicción de los tratamientos o en la selección de pacientes que pueden responder a una determinada terapia molecular basada en las alteraciones moleculares de los tumores. Las proteínas hnRNP K y SET, recientemente identificadas como superexpresas en cáncer de cabeza y cuello, representan un nuevo y atractivo objetivo terapéutico para ese tipo de cáncer. Mitocondria también ha sido el objeto del estudio, ya que participan en los procesos de la célula de células por apoptosis, y se refieren a la célula de supervivencia. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto in vitro e in vivo en carcinoma oral y en célula no-tumoral de nuevos compuestos con objetivo específico (hnRNP K y SET) o con acción en la mitocondria para aplicación como antitumoral o como citoprotector. La citotoxicidad de los compuestos fue evaluada por el método de resazurina en los linajes tumorales de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HN13, HN12, HN6, HN6 y CAL27). Los compuestos 11 y 17, objetivo específico de la proteína hnRNP K, presentaron baja citotoxicidad, el péptido OP449, objetivo específico de la proteína SET y el compuesto YV-241, con acción en la mitocondria, presentaron alta citotoxicidad con un IC₅₀ de 5,11 y 7,77µM, respectivamente. OP449 cambió las proteínas reguladas por SET y redujo la proliferación de las células tumorales en el modelo de xenoinjerto ortotópico en ratones BALB/c nude, pero no fue significativo. La asociación de OP449 con FTY720 provocó un efecto sinérgico significativo (CID <0,7) en el linaje celular HN12 y redujo los tumores del xeno en el dorso en los ratones BALB/c nude. El compuesto YV-241 alteró el potencial de membrana mitocondrial de las células tumorales y aumentó el número de mitocondrias, observado por microscopía electrónica de transmisión y por microscopía confocal, redujo las proteínas involucradas con vías de señalización de supervivencia, proliferación, ciclo celular y angiogénesis e inducido Apoptosis con la participación de la mitocondria. Y también fue capaz de reducir los tumores del modelo de xenoinjerto en el dorso en ratones. El posible efecto citoprotector del compuesto JM-E-H se observó en el linaje NOK-SI a través de la regulación de la vía de señalización de HIF-1α. Por lo tanto, los OP449 asociados con FTY720 y el compuesto YV-241 son potenciales nuevos agentes terapéuticos para el carcinoma oral. Y el compuesto JM-E-H es un potencial agente citoprotector.

Palabras clave: Cabeza y cáncer de cuello, mitochondria, SET, hnRNP K and compounds.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC)

O câncer de cabeça e pescoço é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo, com 600.000 novos casos e 300.000 mortes registrados por ano (JEMAL et al., 2011). Aproximadamente 90% dos casos de câncer de cabeça e pescoço são de células escamosas, compreendendo as lesões localizadas na laringe, glândulas salivares, cavidade oral, cavidade nasal, seios paranasais e faringe (INCA/Ministério da Saúde 2016). O câncer de cavidade oral é o que apresenta maior incidência, com 40% dos casos, seguido por laringe com 25%, faringe com 15%, e o restante dividido entre os sítios remanescentes (COLOMBO; RAHAL, 2009; VIGNESWARAN; WILLIAMS, 2014).

As estimativas no Brasil para o câncer de cavidade oral para 2016-2017 são 11.140 novos casos para o sexo masculino e 4.350 para o sexo feminino. Esses valores correspondem a um risco estimado de 11,27 novos casos para cada 100 mil homens, e 4,21 para cada 100 mil mulheres. Este tipo de câncer representa a quinta neoplasia mais frequente na população masculina, atrás apenas das neoplasias de pele não melanoma (INCA/Ministério da Saúde, 2016).

Um dos principais fatores de risco para os HNSCC é o consumo prolongado de álcool e tabaco (STURGIS, 2013) e as infecções por papilomavírus humano (HPV 16 e 18), as quais foram encontradas em 80% dos casos de câncer de orofaringe (KREIMER et al., 2005; RAGIN; MODUGNO; GOLLIN, 2007). O uso concomitante de álcool e tabaco estabelece um sinergismo entre esses fatores de risco, aumentando em 30 vezes o risco de desenvolvimento deste tipo de câncer (Ministério da Saúde 2016).

Nas últimas décadas a taxa de sobrevida dos pacientes com HNSCC tem sido de 5 anos (LEEMANS; BRAAKHUIS, 2011). Este tempo curto de sobrevida deve-se ao atraso no diagnóstico, que na maioria das vezes ocorre porque os pacientes com lesões em estágios iniciais frequentemente manifestam poucos sintomas e não procuram assistência médica. Por outro lado, quando diagnosticado precocemente, o HNSCC apresenta um bom prognóstico (BOSE; BROCKTON; DORT, 2013; FELDMAN et al., 2016).

O tratamento de escolha para o HNSCC é, em geral, a ressecção cirúrgica, mas também são utilizadas, de forma isolada ou combinada, radioterapia e quimioterapia (FORASTIERE et al., 2001; Ministério da Saúde 2016). Entretanto, mesmo com esses tratamentos, os pacientes sofrem de recorrência loco-regionais, metástase distantes, e desenvolvimento de tumores secundários, reduzindo significativamente a sobrevida dos pacientes. A heterogeneidade genética e biológica, em associação com o conhecimento limitado da carcinogênese molecular de HNSCC, são fatores que tem prejudicado o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (LEEMANS; BRAAKHUIS, 2011). Assim, a compreensão da biologia das neoplasias de HNSCC são importantes para identificar marcadores moleculares e possíveis alvos terapêuticos para aprimorar o prognóstico e o tratamento dos pacientes.

1.2. Marcadores moleculares e terapia alvo em HNSCC

Marcadores moleculares são moléculas biológicas que correlacionam-se com a presença/ausência da doença e o seu prognóstico, prevendo ainda a resposta do tumor a terapias específicas (WILLIAMS, 2010). Esses marcadores podem ser identificados ao longo de todo o processo da carcinogênese (BHATT et al., 2010). A identificação de marcadores moleculares é importante para o desenvolvimento de novas terapias direcionadas às células tumorais.

Cada etapa da progressão da HNSCC é seguida por alterações cromossômicas resultantes tanto da perda como do ganho de material genético e, conseqüentemente, da perda ou ganho de função celular. Uma dessas alterações é a perda da região cromossomal 9p21 encontrada em 70-80% dos casos, sendo a alteração genética mais comum observada em displasia escamosa e HNSCC. O gene inibidor de quinase dependente de ciclina 2A (CDKN2A) encontrado no cromossomo 9p21 codifica dois transcritos, p16 e p-14ARF, que são responsáveis pela regulação do ciclo celular na fase G1 e pela degradação de p53 mediada por murino duplo minuto 2 (MDM2) (PEREZ-ORDOÑES; BEAUCHEMIN; JORDAN, 2006). Alterações no gene *P53* foram descritas como um evento inicial na tumorigênese, sendo portanto utilizado como biomarcador das fases iniciais da tumorigênese (PARTRIDGE; COSTEA; HUANG, 2007). A proteína p53 está envolvida em várias funções celulares, tais como manutenção da estabilidade genômica, progressão do ciclo celular, diferenciação celular, reparo nos danos ao DNA, resposta ao estresse, e apoptose (HARRIS, 1996;

FRIDMAN; LOWE, 2003). O aumento nos níveis da proteína p53 ocorre em resposta a danos no DNA, provocando uma parada do ciclo na transição G1/S. Se este dano não for reparado, a proteína p53 induzirá apoptose. A expressão elevada da proteína p53 nos tumores primários é considerada um sinal preditivo de sobrevida reduzida devido a sua associação com recorrência de tumores primários e secundários (CHIN et al., 2004).

Outro biomarcador de HNSCC é o receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR ou HER1), que apresenta expressão elevada (cerca 80-90%) em carcinomas de HNSCC, podendo estar relacionado a agressividade do tumor (FELDMAN et al., 2016). O cetuximabe (anticorpo monoclonal), inibidor de EGFR, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço recorrente e/ou com metástase, fazendo parte das denominadas terapias alvo. Sua ação é por meio da inibição de EGFR, com consequente redução da proliferação celular (BONNER et al., 2006; RIVERA et al., 2009).

Neste contexto, o nosso grupo de pesquisa tem estudado a proteína hnRNP K, que está aumentada em HNSCC (SILVA, 2009) e tem sido descrita também como marcador de prognóstico em diversos tipos de câncer, além de HNSCC, tais como colorretal e leucemia mielóide crônica (LMC) (MATTA et al., 2009; SILVA, 2009; WANG et al., 2012; ZHANG et al., 2012). Ainda não existem compostos descritos com ação específica para hnRNP K. Também foi demonstrado pelo nosso grupo que a proteína SET, inibidor da proteína fosfatase 2A (PP2A), está acumulada em HNSCC, podendo conferir resistência a morte celular neste tipo de tumor, constituindo-se, portando, em um novo marcador molecular para a doença.

1.3. Ribonucleoproteína heterogênea nuclear K (hnRNP K)

As ribonucleoproteínas heterogêneas nucleares (hnRNPs) constituem uma grande família de proteínas. Estas proteínas possuem importante papel na biogênese dos telômeros, reparo de DNA, sinalização celular, e regulação da expressão em níveis transcricional e traducional (CARPENTER et al., 2006a, 2006b). Alterações nas funções das proteínas hnRNPs, tais como falha no reparo do DNA, instabilidade cromossômica, apoptose, angiogênese, e invasão celular, podem estar relacionadas com a transformação maligna das células (KLIMEK-TOMCZAK et al., 2006). A hnRNP

K, uma das hnRNPs mais estudadas, é uma proteína com 65 KDa com três domínios homólogos K (KH) nos quais se ligam moléculas de DNA e RNA (SIOMI et al., 1993), podendo funcionar também como plataforma de acoplamento de proteínas reguladas por ácidos nucleico (OSTROWSKI; BOMSZTYK, 2003; BOMSZTYK; DENISENKO; OSTROWSKI, 2004).

A hnRNP K está localizada em múltiplos compartimentos subcelulares, tais como núcleo, citoplasma e mitocôndria, atuando nos processos de transcrição, *splicing* e transporte de RNA, tradução e reparo de DNA (BOMSZTYK; DENISENKO; OSTROWSKI, 2004). Além disso, o *splicing* alternativo do transcrito do gene *HNRNPK* leva a formação de 2 isoformas da proteína hnRNP K: as variantes 1 e 3 codificam a isoforma maior (a), e a variante 2 codifica a isoforma menor (b) (KIMURA et al., 2010).

A hnRNP K foi identificada como alvo de degradação proteossomal dependente de MDM2, uma proteína que controla a atividade e o nível da proteína p53 em células não danificadas (MOUMEN et al., 2005). Níveis elevados de MDM2 podem inativar as funções de p53 com relação a apoptose e parada do ciclo celular, tal qual acontece em mutações ou deleções de p53, eventos comuns na gênese de muitos tipos de tumores (IWAKUMA; LOZANO, 2003). Acredita-se que hnRNP K facilita a montagem e/ou estabilidade do complexo promotor de p53 (MOUMEN et al., 2005), e que ajuda a proteína p53 a buscar sítios alvos no genoma, um evento chave na ativação gênica (PRIVES; HALL, 1999).

Vários estudos têm mostrado aumento na expressão de hnRNP K em diversos tipos de câncer e o seu papel na regulação da tumorigênese. Esta atividade tumorigênica de hnRNP K parece ser conferida pela sua habilidade de aumentar a proliferação celular (LYNCH et al., 2005), seus efeitos anti-apoptóticos (CHEN et al., 2009), potencial clonogênico (NOTARI et al., 2006), e capacidade de metástases (INOUE et al., 2007).

Estudos recentes mostraram que o aumento da proteína hnRNP K em câncer de próstata é mais evidente na matriz nuclear, sendo crucial para ativação de várias vias de sinalização envolvidas na carcinogênese (BARBORO et al., 2009). Em pacientes com carcinoma de pâncreas foi observado acúmulo citoplasmático de hnRNP K associado a p53 mutante (ZHOU et al., 2010). Níveis alterados de expressão de hnRNP K foram descritos em pacientes com carcinoma colorretal, e seu acúmulo no citoplasma foi associado a pior prognóstico nesse tipo de neoplasia (CARPENTER et al., 2006b). Em carcinoma de células escamosas oral o aumento da expressão

citoplasmática de hnRNP K foi associado a um pior prognóstico (SILVA, 2009; MATTA et al., 2009). Em carcinoma nasofaríngeo, a localização citoplasmática aberrante de hnRNP K foi associada a menor sobrevida global e sobrevida livre de doença (CHEN et al., 2008). De acordo com Inoue e cols. (INOUE et al., 2007), o acúmulo da proteína hnRNP K no citoplasma está envolvido na migração celular/metástase, sugerindo envolvimento na agressividade dos tumores.

1.3.1. Proteína hnRNP K como alvo terapêutico: compostos 11 e 17

A evidência de que o aumento nos níveis da proteína hnRNP K está associado a pior prognóstico sugere a proteína como um novo e atrativo alvo terapêutico no câncer. O planejamento de candidatos a fármacos dirigidos a essa proteína pode enriquecer o arsenal terapêutico contra a doença, por meio de terapias farmacológicas mais eficientes e menos agressivas, não somente em câncer de cabeça e pescoço (SILVA, 2009), mas também nasofaringe (CHEN et al., 2008) e colorretal (CARPENTER et al., 2006a), uma vez que hnRNP K também está envolvida em suas gêneses.

No presente estudo, foram avaliados dois compostos alvo-específicos em linhagens derivadas de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, selecionados por meio de química computacional no trabalho de Doutorado de Vinicius Barreto da Silva, apresentado à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo (FCFRP/USP) (SILVA, 2011): composto 11 (1-{4-[6-(2,5-Dioxo-1-pyrrolidinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]phenyl}-2,5pyrrolidinedione), e composto 17 (3-Fluoro-N-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]benzamide). Estes compostos foram identificados como ligantes da proteína hnRNP K *in vitro* e se mostraram capazes de impedir a formação do complexo ssDNA-hnRNP K (SILVA, 2011). Uma vez que os compostos foram selecionados por química computacional usando a estrutura do domínio KH3 da hnRNP K, é possível que alguns deles apresentem afinidade apenas para o domínio KH3, embora exista homologia entre os três domínios KH presentes na proteína (PAZIEWSKA et al., 2004).

1.4. Inibidor 2 da proteína fosfatase 2A (SET ou I2PP2A ou TAF1β)

A proteína SET, também proposta como alvo terapêutico, é uma fosfoproteína de 39 KDa, codificada pelo gene *SET* (ADACHI; PAVLAKIS; COPELAND, 1994); ela encontra-se localizada no núcleo ou citoplasma, dependendo do tipo celular (AL-MURRANI; WOODGETT; DAMUNI, 1999; VERA et al., 2005; DANIEL LAM; ANTHONY; HORDIJK, 2012). A SET foi identificada originalmente como componente do gene de fusão SET-CAN em leucemia indiferenciada aguda (ADACHI; PAVLAKIS; COPELAND, 1994). SET, também denominada I2PP2A, é um potente inibidor endógeno da proteína fosfatase 2A (PP2A) (LI; GUO; DAMUNI, 1995), sendo que a inibição ocorre a partir da ligação da proteína na subunidade C catalítica de PP2A (LI; MAKKINJE; DAMUNI, 1995). O transcrito do gene SET pode formar 4 isoformas da proteína SET (1-4): o transcrito variante 1 codifica a isoforma 1 (42 kDa, maior proteína), e o variante 2 codifica a isoforma 2 (39 kDa, menor proteína). A isoforma 2 tem sido associada a tumorigênese, e também à doença de Alzheimer, por modificar a atividade de PP2A (TANIMUKAI; GRUNDKE-IQBAL; 2005; ARNAUD et al., 2011; ARIF et al., 2014; TRAKHTENBERG et al., 2015).

Entre outras funções, a SET está envolvida na regulação do ciclo celular por meio da interação com p21 (ESTEVE et al., 2003), inibição da acetilação de histonas (SEO et al., 2001), estímulo de migração de forma dependente de Rac1 (PAUL TEN KLOOSTER et al., 2007), hiperfosforilação da proteína Tau (CHOHAN et al., 2006), reparo de DNA (KALOUSHI et al., 2015), aumento da transcrição de p53 e AKT envolvidos no metabolismo de glicose, apoptose e proliferação celular (LIU et al., 2012), regulação negativa da atividade de TP53 (WANG et al., 2016), e sensibilidade ao estresse oxidativo (LEOPOLDINO et al., 2012a). Em HNSCC, a SET pode atuar tanto como oncogene, quanto como supressor de metástase (SOBRAL et al., 2014).

Os níveis da proteína SET estão aumentados em vários tipos de câncer, tais como pâncreas (FARREL et al., 2014), leucemia (CHRISTENSEN et al., 2011a; CRISTOBAL et al., 2012), mama (JANGHORBAN et al., 2014), e o próprio HNSCC (PATEL et al., 2008; LEOPOLDINO et al., 2012b).

1.4.1. SET/I2PP2A como alvo terapêutico: peptídeo OP449 e FTY720

Atualmente existe uma busca por inibidores da proteína SET que apresentem ação antitumoral, tais como o peptídeo OP449 e FTY720, que mostraram resultados positivos contra alguns tipos de câncer, tais como mama (JANGHORBAN et al., 2014;

HAIT et al., 2015), leucemia (ARRIAZU; PIPPA, 2016) e pâncreas (FARREL et al., 2014).

O peptídeo COG, considerado um antagonista da proteína SET, é derivado do COG133, que foi o primeiro a apresentar propriedades anti-inflamatória e neuroprotetora; ele é derivado de amino ácidos localizados na região de ligação do receptor de apolipoproteína E (apoE) (LI et al., 2006; SINGH et al., 2008). O COG112 resultou da fusão do COG133 com domínios de transdução de proteína derivada de *Drosophila antennapedia*. Essa fusão promoveu aumento da bioatividade do COG133 (LI et al., 2006). Já o peptídeo OP449 (ou COG449), é um derivado dimerizado do COG112 (CHRISTENSEN et al., 2011b).

O OP449 é estável fisiologicamente e se liga a proteína SET antagonizando a inibição de PP2A (CHRISTENSEN et al., 2011a, 2011b; AGARWAL et al., 2014). Alguns estudos demonstraram que os COGs foram capazes de aumentar a atividade de PP2A e induzir apoptose em células de linfomas não-Hodgkin e de leucemia linfocítica crônica (CHRISTENSEN et al., 2011a), diminuir a tumorigenicidade em linhagem celular de câncer de mama (JANGHORBAN et al., 2014), reduzir proliferação e potencial tumorigênico em linhagens de carcinoma de pâncreas, além de diminuir o crescimento celular e alterar vias de sinalização celular de sobrevivência (FARRELL et al., 2014).

Outra forma de inibir a proteína SET seria por meio da sinalização de esfingolipídios, uma vez que a SET apresenta sítios de alta afinidade e altamente seletivos para ceramidas (LIAO et al., 2012; OAKS; OGRETMENT, 2015). O análogo da esfingosina, FTY720, é um inibidor químico da proteína SET, sendo utilizado na clínica para o tratamento de esclerose múltipla (COHEN et al., 2010; OAKS et al., 2013). Ele previne a interação SET/PP2A por se ligar na região C-terminal da SET (ARNAUD et al., 2011). Em leucemia mielóide aguda, o FTY720 não desfaz a formação do complexo entre SET e PP2A-C, mas induz aumento da translocação de SET para o núcleo (PIPPA et al., 2014), possivelmente por fosforilação da proteína, sem aumentar os níveis da mesma (OAKS et al., 2013).

FTY720 tem sido proposto para o tratamento de tumores sólidos e hematológicos, como potente inibidor do crescimento tumoral e angiogênese. FTY720 afeta AKT e ERK1/2, diminuindo a proliferação celular e o potencial clonogênico em câncer colorretal e leucemia (PIPPA et al., 2014; CRUICKSHANKS et al., 2015). Em células de câncer de pulmão, ele restaura a sensibilidade a cisplatina e inibe invasão e

crescimento de tumores xenográficos (LIU et al., 2015). Entretanto, em câncer de cabeça e pescoço, que apresenta altos níveis da proteína SET, a ação desses dois potenciais fármacos ainda não foi determinada.

1.5. Mitocôndria

As mitocôndrias são organelas presentes em células eucarióticas e desempenham diversas funções relacionadas à produção de energia e manutenção da vida celular. Elas participam da fosforilação oxidativa, biogênese de lipídeos e aminoácidos, sinalização de cálcio, e regulação de apoptose (BROOKES et al., 2004; MCBRIDE; NEUSPIEL; WASIAK, 2006; SUEN; NORRIS; YOULE, 2008; OTERA; MIHARA, 2011).

Um dos principais processos bioquímicos que acontece na mitocôndria é a fosforilação oxidativa, na qual ocorre uma série de reações coordenadas de oxidação e redução. Essas reações são catalisadas por cinco complexos enzimáticos incorporadas à membrana mitocondrial interna (complexos I-IV e F_1F_0 -ATP sintase) e dois fatores solúveis (citocromo c e coenzima Q10), que funcionam como transportadores de elétrons. Na membrana interna da mitocôndria ocorre a geração de um gradiente eletroquímico, que é dissipado de forma controlada pela F_1F_0 -ATP sintase, produzindo a maior parte do ATP celular (REICHERT; NEUPERT, 2004) (Figura 1). Outras vias metabólicas ocorrem na mitocôndria, tais como ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs), β -oxidação de ácidos graxos, biossíntese do heme, esteroidogênese, metabolismo de alguns aminoácidos, os passos iniciais do ciclo da uréia, além de algumas reações da gliconeogênese e cetogênese (GALLUZZI et al., 2010).

Figura 1. Cadeia transportadora de elétrons e fosforilação oxidativa.

A cadeia transportadora de elétrons possui 4 complexos enzimáticos. Na cadeia aparecem 2 carreadores móveis, ubiquinona (coenzima Q) (que conecta os complexos I e II ao complexo III) e o citocromo c (que conecta o complexo III ao complexo IV). Durante a transferência de elétrons, prótons são lançados da matriz mitocondrial para o espaço intermembrana, gerando um gradiente eletroquímico através da membrana mitocondrial interna. A energia livre gerada promove a síntese de ATP a partir de ADP e P_i, por meio da fosforilação oxidativa (Fonte: Figura do Livro Lehninger Princípio de Bioquímica 6ª edição).

A mitocôndria participa ainda de inúmeros processos celulares, além dos metabólicos, sendo a sua morfologia importante para estabelecimento do potencial de membrana, síntese de ATP, motilidade, sinalização, resposta ao estresse celular, mitofagia, e apoptose. A morfologia mitocondrial é mantida, em parte, pelo balanço entre os processos de fissão e fusão mitocondrial (BABBAR; SHEIKH, 2013).

A fusão mitocondrial apresenta duas etapas: inicialmente, a membrana mitocondrial externa de duas organelas se fundem, e em seguida ocorre a fusão da membrana mitocondrial interna (Figura 2A). A fusão da membrana externa é mediada por mitofusina 1 e 2 (Mfn1 e Mfn2), e a fusão da membrana interna pela proteína de atrofia óptica 1 (OPA1). As mitofusinas estão localizadas na membrana mitocondrial externa (FRITZ; WEINBACH; WESTERMANN, 2003), enquanto que OPA1 está localizada no espaço intermembrana, associada às membranas mitocondriais externa e interna (SESAKI et al., 2003).

Os componentes mais bem estudados da maquinaria de fissão mitocondrial são as Proteínas Relacionadas a Dinamina 1 (DRP1), localizada no citosol, e a Proteína de Fissão 1 (FIS1), ancorada na membrana mitocondrial externa. A proteína FIS1 recruta DRP1 para sítios de divisão mitocondrial, formando um anel ao redor da

mitocôndria, e desencadeando um processo de constrição seguida pela liberação de duas organelas (Figura 2B).

Figura 2. Processo de fusão e fissão mitocondrial.

(A) A fusão mitocondrial compreende duas etapas: fusão da membrana mitocondrial externa, mediada por Mfn1/2, e fusão da membrana mitocondrial interna, mediada por OPA1. (B) No processo de fissão mitocondrial, pDRP1 é recrutado para a membrana mitocondrial externa, formando um anel de constrição, seguido da fissão mitocondrial (Fonte: figura adaptada de Prashant Mishra & David C. Chan, 2014).

As alterações nos padrões normais de produção e degeneração dos componentes das mitocôndrias podem ocasionar disfunções nas organelas, e consequentemente desencadear doenças tais como câncer, Alzheimer e diabetes, além de acarretar morte celular, como por exemplo nos casos de isquemia. É evidente, assim, a importância da manutenção da homeostase mitocondrial para a sobrevivência celular.

Devido a participação das mitocôndrias nos processos de morte celular por apoptose, além do seu envolvimento na sobrevivência celular, o nosso grupo buscou compostos que tivessem como alvo as mitocôndrias, visando tanto induzir morte celular, no caso das células tumorais, quanto proteger as organelas do estresse celular no caso de células não tumorais, garantindo assim a sobrevivências das mesmas sob essas condições. Foram realizados estudos preliminares, desenvolvidos pelos doutorandos Javier Marín-Prida e Michael González, nos quais foi possível verificar que a classe de diidropiridinas (DHPs) e benzodiazepínico–diidropiridina apresentaram efeitos antagônicos. Os compostos derivados de diidropiridina promoveram inchamento mitocondrial e foram citotóxicos na linhagem HepG2, enquanto que os compostos derivados de benzodiazepina–diidropiridina protegeram as mitocôndrias isoladas. Assim, selecionamos os compostos YV-241 e JM-E-H para

o desenvolvimento do presente estudo, visando avaliar os seus possíveis efeitos citotóxicos e/ou citoprotetores *in vitro*.

1.5.1. Mitocôndria como alvo antitumoral

Mitocôndrias de células tumorais têm sido objeto de estudo devido às diferenças que estas apresentam com as organelas de células não tumorais. Assim, as diferenças genéticas, moleculares e bioquímicas podem estar associadas ao desenvolvimento do câncer (MCLACHLAN et al., 2005; INDRAN et al., 2011). Sabe-se que as mitocôndrias estão envolvidas na falha da quimioterapia convencional em muitos tipos de carcinoma que apresentam resistência à indução de apoptose. Estudos em HNSCC mostraram que as mutações mitocondriais são eventos tardios na carcinogênese, ocorrendo durante ou após a transição do epitélio pré-neoplásico (MITHANI et al., 2007). As mutações mitocondriais ocorrem na faixa de 21-51% e algumas delas têm sido associadas com fenótipos tumorais característicos (CHATTERJEE, MAMBO, SIDRANSKY, 2006; CZARNECKA, GOLIK, BARTINIK, 2006).

As células tumorais apresentam metabolismo alterado e as mitocôndrias estão direta ou indiretamente envolvidas nesta alteração. O "efeito Warburg", por exemplo, é uma dependência crescente do metabolismo anaeróbio, podendo ajudar as células tumorais a evitar a permeabilização da membrana mitocondrial e, portanto, a apoptose (NIJSTEN, VAN DAM, 2009). Muitos tipos de células tumorais possuem diferenças no número, tamanho e forma das mitocôndrias quando comparadas com as mitocôndrias de células não tumorais (MANCINI et al., 1997; YOULE, KARBOWSKI, 2005). Assim, drogas antitumorais que detectem as diferenças presentes nas mitocôndrias de células tumorais podem direcionar o tratamento, tendo como alvo específico a mitocôndria e ativação de apoptose, minimizando assim os efeitos em células normais.

Os compostos derivados de 1,4-diidropiridina (1,4-DHPs) pertencem à classe de bloqueadores de canais de cálcio, comumente utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares (TRIGGLE, 2003). Esses compostos são capazes de reverter a resistência multidrogas (MDR), importante fator na falha da quimioterapia convencional em muitos tipos de câncer, por meio de inibição da glicoproteína P (VOIGT et al., 2007; VIALE et al., 2011; SHEKARI et al., 2015). Esses compostos

apresentam ampla ação farmacológica, tais como antioxidante (KUMAR et al., 2011), anti-hipertensiva (SHAFIEE et al., 2002), anti-coagulante, anti-diabética (OGAWA et al., 2003), anti-tuberculose (IMAN et al., 2015), e anticonvulsivante (HADIZADEH et al., 2013). Além dessas funções, os compostos podem atuar em células tumorais de forma mais seletiva (MORSHED et al., 2005; SHEKARI et al., 2015).

Os mecanismos de ação desses compostos vêm sendo estudados. Hoje sabe-se que eles podem suprimir a fosforilação do receptor de fator de crescimento epidérmico no carcinoma epidermóide humano A431 (YOSHIDA et al., 2010), modular a atividade de sirtuina (MAI et al., 2009), inibir a topoisomerase I (STRAUB et al., 1997), e atuar como potente desacoplador mitocondrial (MARÍN-PRIDA et al., 2017). Neste contexto, um novo derivado de 1,4-DHPs, o composto YV-241 (ou VdiE-2N), foi selecionado para o presente estudo.

1.5.2. Mitocôndria como alvo para citoproteção sob condição de baixa oxigenação

Isquemia cerebral causa danos neuronais e afeta regiões vulneráveis do cérebro, onde a perda de energia, geração de espécies reativas de oxigênio (EROS), entre outros eventos, culminam em neurodegeneração. A disfunção mitocondrial, disfunção na síntese de proteínas, e peroxidação lipídica, contribuem para um dano severo. A disfunção mitocondrial é decorrente da reperfusão e do aumento dos níveis de cálcio intracelular. No processo de isquemia há redução da produção de ATP e aumento de EROS durante a reperfusão, gerando um desbalanço na cadeia transportadora de elétrons e alteração nos níveis de proteínas pró-apoptóticas, culminando em morte celular (BAKTHAVACHALAM et al., 2017).

A ativação do Fator 1 de Indução por Hipóxia (HIF1), fator de transcrição, ocorre em condições de baixa pressão de oxigênio. HIF-1 é formado por duas subunidades: HIF-1 α , cuja expressão é regulada pela pressão de oxigênio, e HIF-1 β , expresso constitutivamente. A baixa pressão de oxigênio induz a expressão de HIF-1 α , que regula a expressão de outros genes envolvidos na sinalização de angiogênese, sobrevivência/morte celular, metabolismo, e remodelamento da matriz extracelular (SEMENZA, 2010). Em baixa pressão de oxigênio, o piruvato é convertido em lactato, e HIF-1 induz expressão de genes envolvidos na via glicolítica (transportadores de

glucose, enzimas glicolíticas, entre outros), e aumenta a expressão da Quinase Piruvato Desidrogenase 1 (PDHK1) (KIM et al., 2006).

Na isquemia seguida da reperfusão ocorre aumento nos níveis de EROS, e excitotoxicidade devido ao glutamato. Também ocorre aumento da liberação intracelular do cálcio mitocondrial, sendo esse aumento desencadeado pela oxidação de NADPH, além de estresse oxidativo envolvendo acúmulo de superóxidos e redução da glutathione transferase (HOCHHAUSER et al., 2003).

Moléculas derivadas de benzodiazepina–diidropiridinas são formadas pela fusão de benzodiazepina com 1,4-diidropiridina, apresentando perfil ansiolítico semelhante ao diazepam (NUÑEZ-FIGUEIREDO et al., 2014a). A 1,5-benzodiazepina tem sido utilizada na clínica como ansiolítico e antiepilético (RISS et al., 2008; SANKAR 2012), atuando no receptor ácido gama aminobutírico (GABA) e aumentando o influxo de cloro, que por sua vez promove hiperpolarização da membrana e diminuição da excitabilidade neuronal (OGA, CARMARGO, BATISTUZZO, 2008).

A presença da diidropiridina nessa classe de compostos não interfere na ação da benzodiazepina sobre o receptor GABA, mas pode conferir a propriedade de bloquear os canais de cálcio, indicando uma ação neuroprotetora (NUÑEZ-FIGUEIREDO et al., 2014a; PRIDA, RODRIGUES, 2014). Esses compostos apresentam características estruturais semelhantes ao diazepam e nimodipina, que foram associadas à proteção das células neuronais em modelo de isquemia cerebral, por meio de mecanismos mitocondriais (TAYA et al., 2000; SARNOWSKA et al., 2009). Neste contexto, um novo derivado de benzodiazepina-diidropiridina, o composto JM-E-H, foi selecionado para o presente estudo.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo

Avaliar efeitos *in vitro* e *in vivo* em carcinoma oral de novos compostos com alvo-específico (hnRNP K e SET), ou com ação sobre as mitocôndrias, para potencial aplicação como antitumoral, ou como citoprotetor (*in vitro*) em célula não-tumoral.

2.2. Planejamento para atingir o objetivo

- a) análise do perfil da proteína hnRNP K e SET em diferentes linhagens de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC);
- b) análise da citotoxicidade de compostos e peptídeos-alvo específicos: compostos 11 e 17 (alvo específico da proteína hnRNP K), e peptídeo OP449 (alvo específico da proteína SET) em diferentes linhagens HNSCC, e determinação do IC₅₀ para seleção da toxicidade;
- c) caracterização do efeito do composto alvo-específico (OP449), avaliando o impacto nas proteínas reguladas pela SET, tais como pAKT, pERK, p53, e p21, bem como o seu efeito na acetilação de histonas;
- d) determinação do efeito do peptídeo OP449 no crescimento e desenvolvimento de tumor, usando o modelo ortotópico de xenoenxerto de linhagem de HNSCC humano em camundongo BALB/c nude;
- e) determinação do potencial do peptídeo OP449 em combinação com o composto FTY720;
- f) determinação do efeito do composto OP449 em combinação com FTY720 no crescimento e desenvolvimento de tumor, usando o modelo de xenoenxerto de linhagem de HNSCC humano em camundongo BALB/c nude;
- g) avaliação da citotoxicidade do composto YV-241 em diferentes linhagens HNSCC e em linhagens não-tumorais (cultura primária de fibroblasto humano e HRK293), e determinação do IC₅₀ para seleção de toxicidade;
- h) avaliação do efeito de YV-241 nas mitocôndrias de células HN12 e HN13, e caracterização do tipo de morte celular induzida pelo composto;
- i) avaliação do efeito de YV-241 nas vias de sinalizações e na capacidade de invasão celular usando linhagem HNSCC;

- j) determinação do efeito de YV-241 no crescimento e desenvolvimento de tumor, usando o modelo ortotópico de xenoenxerto de linhagem de HNSCC humano em camundongo BALB/c nude;
- k) avaliação do efeito citoprotetor do composto derivado de benzodiazepina com ações em (i) prevenção de perda de permeabilidade mitocondrial, e (ii) regulação de proteínas envolvidas na sinalização de HIF-1 α em queratinócito humano imortalizado, sob condição de hipóxia.

6. CONCLUSÃO

6.CONCLUSÃO

O composto 17 apresenta baixo efeito citotóxico nas linhagens de HNSCC, mas pode ser útil tanto no planejamento racional, quanto no desenvolvimento de novos fármacos anti-tumorais contra a oncoproteína hnRNP K.

O peptídeo OP449 possui ação antitumoral em HNSCC, em aparente associação com inibição da proteína SET.

O tratamento combinado de OP449 e FTY720 possui sinergismo significativo ($CID < 0,7$) contra células HN12 *in vitro*, além de efeito terapêutico, demonstrado por inibição do crescimento de tumor xenoenxerto *in vivo*.

O composto YV-241 apresenta potencial antitumoral contra HNSCC, por induzir morte celular por apoptose mediada por mitocôndria, e reduzir os níveis de proteínas envolvidas na proliferação e sobrevivência celular, bem como o crescimento de tumor xenoenxerto *in vivo*.

O composto JM-E-H, que apresenta ação na mitocôndria, em células não tumorais sob hipóxia regula proteínas envolvidas no metabolismo, tais como p53, PDHK1 e GLUT, independentemente dos níveis de HIF-1 α , sugerindo proteção da função mitocondrial.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

ACHARYA, M. R. et al. Rational Development of Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Agents: A Review. **Molecular Pharmacology**, v. 68, n. 4, 2005. Disponível em: <<http://molpharm.aspetjournals.org/content/68/4/917.long>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

ADACHI, Y.; PAVLAKIS, G. N.; COPELAND, T. D. Identification and characterization of SET, a nuclear phosphoprotein encoded by the translocation break point. p. 2258–2262, 1994. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8294483>>. Acesso em: 5 jan. 2017.

ADAM-VIZI, V. Production of reactive oxygen species in brain mitochondria: contribution by electron transport chain and non-electron transport chain sources. **Antioxid Redox Signal**, v. 7, n. 9-10, p. 1140-9, 2005 Sep-Oct 2005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115017> >. Acesso em: 10 mar. 2017.

AGARWAL, A. et al. Antagonism of SET using OP449 enhances the efficacy of tyrosine kinase inhibitors and overcome drug resistance in myeloid leukemia. **Clin Cancer Res. Clin Cancer Res. April**, v. 15, n. 208, p. 2092–2103, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989420/pdf/nihms556895.pdf>>. Acesso em: 7 mar. 2017.

ALLEN, C. L.; BAYRAKTUTAN, U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. **Int J Stroke**, v. 4, n. 6, p. 461-70, Dec 2009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19930058> >. Acesso em: 7 mar. 2017.

AL-MURRANI, S. W.; WOODGETT, J. R.; DAMUNI, Z. Expression of I2PP2A, an inhibitor of protein phosphatase 2A, induces c-Jun and AP-1 activity. **The Biochemical journal**, p. 293–8, 15 jul. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10393085>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

ALMEIDA, L. O. et al. SET oncoprotein accumulation regulates transcription through DNA demethylation and histone hypoacetylation. **Oncotarget**, v. 8, n. 16, p. 26802–26818, 18 abr. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460463>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

ANTICO ARCIUCH, V. G. et al, M. C. Mitochondrial Regulation of Cell Cycle and Proliferation. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 16, n. 10, p. 1150–1180, 15 maio 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967640>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

ARIF, M. et al. Cytoplasmic retention of protein phosphatase 2A inhibitor 2 (I2PP2A) induces alzheimer-like abnormal hyperphosphorylation of Tau. **Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 40, p. 27677–27691, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25128526>>. Acesso em: 5 jan. 2017.

¹ De acordo com a ABNT NBR 6023 2002.

ARNAUD, L. et al. Mechanism of inhibition of PP2A activity and abnormal hyperphosphorylation of tau by I_2^{PP2A} /SET. **FEBS Letters**, v. 585, n. 17, p. 2653–2659, 2 set. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21806989>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

ARRIAZU, E.; PIPPA, R. Protein Phosphatase 2A as a Therapeutic Target in Acute Myeloid Leukemia. v. 6, n. April, p. 1–11, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822158/>>. Acesso em: 12 abr. 2017.

AZUMA, H. et al. Marked prevention of tumor growth and metastasis by a novel immunosuppressive agent, FTY720, in mouse breast cancer models. **Cancer research**, v. 62, n. 5, p. 1410–9, 1 mar. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888913>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

BABBAR, M.; SHEIKH, M. S. Metabolic Stress and Disorders Related to Alterations in Mitochondrial Fission or Fusion. **Molecular and cellular pharmacology**, v. 5, n. 3, p. 109–133, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24533171>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

BAKTHAVACHALAM, P. et al. Journal of the Neurological Sciences Mitochondrial dysfunction – Silent killer in cerebral ischemia. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 375, p. 417–423, 15 abr. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320180>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

BARBORO, P. et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K: altered pattern of expression associated with diagnosis and prognosis of prostate cancer. **British journal of cancer**, v. 100, n. 10, p. 1608–16, 19 maio 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19401687>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

BHATT, A. N. et al. Cancer biomarkers - current perspectives. **The Indian journal of medical research**, v. 132, n. August, p. 129–149, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716813>>. Acesso em: 5 jan. 2017.

BOMSZTYK, K.; DENISENKO, O.; OSTROWSKI, J. hnRNP K: One protein multiple processes. **BioEssays**, v. 26, n. 6, p. 629–638, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170860>>. Acesso em: 5 jan. 2017.

BONAPACE, L. et al. Induction of autophagy-dependent necroptosis is required for childhood acute lymphoblastic leukemia cells to overcome glucocorticoid resistance. **Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 4, p. 1310–1323, 1 abr. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200450>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

BONNER, J. A. et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 6, p. 567–578, 9 fev. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467544>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

BOSE, P.; BROCKTON, N. T.; DORT, J. C. Head and neck cancer: From anatomy to biology. **International Journal of Cancer**, v. 133, n. 9, p. 2013–2023, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23417723>>. Acesso em: 5 jan.

2017.

BROOKES, P. S. et al. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. **AJP: Cell Physiology**, v. 287, n. 4, p. C817–C833, 16 jun. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355853>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

BUTLER, L. M. et al. Suberoylanilide Hydroxamic Acid, an Inhibitor of Histone Deacetylase, Suppresses the Growth of Prostate Cancer Cells in Vitro and in Vivo. **Cancer Research**, v. 60, n. 18, 2000. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/content/60/18/5165>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

CARDINALI, M.; et al. Tyrosine phosphorylation as a marker for aberrantly regulated growth-promoting pathways in cell lines derived from head and neck malignancies. **International journal of cancer**, v. 61, n. 1, p. 98–103, 29 mar. 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7705939>>. Acesso em: 1 dez. 2016.

CARPENTER, B. et al. The roles of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in tumour development and progression. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1765, n. 2, p. 85–100, abr. 2006a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16378690>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

CARPENTER, B. et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K is over expressed, aberrantly localised and is associated with poor prognosis in colorectal cancer. **British journal of cancer**, v. 95, n. 7, p. 921–7, 2006b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953238>><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2360539>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

CASTILHO, R. M. et al. Rac1 Is Required for Epithelial Stem Cell Function during Dermal and Oral Mucosal Wound Healing but Not for Tissue Homeostasis in Mice. v. 5, n. 5, 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20463891>>. Acesso em: 5 jan. 2017.

CERVENY, K. L. et al. Regulation of mitochondrial fusion and division. **Trends in Cell Biology**, v. 17, n. 11, p. 563–569, 2007. disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17959383>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

CHANG, F.; MCCUBREY, J. A. P21(Cip1) induced by Raf is associated with increased Cdk4 activity in hematopoietic cells. **Oncogene**, v. 20, n. 32, p. 4354–64, 19 jul. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11466616>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

CHATTERJEE, a; MAMBO, E.; SIDRANSKY, D. Mitochondrial DNA mutations in human cancer. **Oncogene**, v. 25, n. 34, p. 4663–4674, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16892080>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

CHEN, H. et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. **Antioxid Redox Signal**, v. 14, n. 8, p. 1505-17, Apr 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812869> >. Acesso em: 25 maio 2017.

CHEN, L.-C. et al. Thymidine phosphorylase mRNA stability and protein levels are increased through ERK-mediated cytoplasmic accumulation of hnRNP K in nasopharyngeal carcinoma cells. **Oncogene**, v. 28, n. 17, p. 1904–15, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330019>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

CHEN, L. C. et al. Heterogeneous ribonucleoprotein K and thymidine phosphorylase are independent prognostic and therapeutic markers for nasopharyngeal carcinoma. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 12, p. 3807–3813, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559600>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

CHEN, X. et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K is associated with poor prognosis and regulates proliferation and apoptosis in bladder cancer. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, 10 nov. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862976>>. Acesso em: 12 abr. 2017.

CHIN, D. et al. Molecular introduction to head and neck cancer (HNSCC) carcinogenesis. **British Journal of Plastic Surgery**, v. 57, n. 7, p. 595–602, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380692>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

CHOHAN, M. O. et al. Involvement of in the abnormal hyperphosphorylation of tau and its reversal by Memantine. **FEBS Letters**, v. 580, n. 16, p. 3973–3979, 10 jul. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806196>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

CHOU, T.-C. Drug Combination Studies and Their Synergy Quantification Using the Chou-Talalay Method. **Cancer Research**, v. 70, n. 2, p. 440–446, 15 jan. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068163>>. Acesso em: 11 abr. 2017.

CHRISTENSEN, D. J. et al. SET oncoprotein overexpression in B-cell chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: a predictor of aggressive disease and a new treatment target. **Blood**, v. 118, n. 15, p. 4150–4158, 13 out. 2011a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844565>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

CHRISTENSEN, D. J. et al. Apolipoprotein E and peptide mimetics modulate inflammation by binding the SET protein and activating protein phosphatase 2A. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 186, n. 4, p. 2535–42, 15 fev. 2011b. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1002847>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

CHRISTOFFERSON, D. E.; YUAN, J. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 22, n. 2, p. 263–268, abr. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20045303>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

CHRISTOPHE, M.; NICOLAS, S. Mitochondria: a target for neuroprotective interventions in cerebral ischemia-reperfusion. **Current pharmaceutical design**, v.

12, n. 6, p. 739–57, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16472163>>. Acesso em: 6 maio. 2017.

COHEN, J. A. et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 5, p. 402–415, 4 fev. 2010. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0907839>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

COLOMBO, J.; RAHAL, P. Alterações Genéticas em Câncer de Cabeça e Pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 2, p. 165–174, 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_55/v02/pdf/11_revisao_literatura2.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2017.

CRISTOBAL, I. et al. Overexpression of SET is a recurrent event associated with poor outcome and contributes to protein phosphatase 2A inhibition in acute myeloid leukemia. **Haematologica**, v. 97, n. 4, p. 543–550, 1 abr. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133779>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

CRISTOBAL, I. et al. PP2A Inhibition Is a Common Event in Colorectal Cancer and Its Restoration Using FTY720 Shows Promising Therapeutic Potential. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 13, n. 4, p. 938–947, 1 abr. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448818>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

CRUICKSHANKS, N. et al. Differential regulation of autophagy and cell viability by ceramide species. **Cancer biology & therapy**, v. 16, n. 5, p. 733–42, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25803131>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

CZARNECKA, A. M.; GOLIK, P.; BARTNIK, E. Mitochondrial DNA mutations in human neoplasia. **Journal of Applied Genetics**, v. 47, n. 1, p. 67–78, mar. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424612>>. Acesso em: 1 abr. 2017.

DA SILVA, V. B. et al. Toxicophoric and metabolic in silico evaluation of benzimidazole and phenylbenzamide derivatives with potential application as anticancer agents. **Drug metabolism letters**, v. 5, n. 4, p. 267–75, dez. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22292473>>. Acesso em: 12 abr. 2017.

DANIEL LAM, B.; ANTHONY, E. C.; HORDIJK, P. L. Analysis of nucleo-cytoplasmic shuttling of the proto-oncogene SET/I2PP2A. **Cytometry Part A**, v. 81A, n. 1, p. 81–89, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990161>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

DETMER, S. a; CHAN, D. C. Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 8, n. 11, p. 870–879, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17928812>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

DON, A. S. et al. Essential Requirement for Sphingosine Kinase 2 in a Sphingolipid Apoptosis Pathway Activated by FTY720 Analogues. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 21, p. 15833–15842, 25 maio 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400555>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

EICHHORN, P. J. A.; CREYGHTON, M. P.; BERNARDS, R. Protein phosphatase 2A

regulatory subunits and cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1795, n. 1, p. 1–15, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X08000280>>. Acesso em: 12 abr. 2017.

ELMORE, S. Apoptosis: a review of programmed cell death. **Toxicologic pathology**, v. 35, n. 4, p. 495–516, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17562483>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

ESTEVE, V. et al. The Structural Plasticity of the C Terminus of p21Cip1 is a Determinant for Target Protein Recognition. **ChemBioChem**, v. 4, n. 9, p. 863–869, 5 set. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12964161>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

FAN, Z. et al. Tumor suppressor NM23-H1 is a granzyme A-activated DNase during CTL-mediated apoptosis, and the nucleosome assembly protein SET is its inhibitor. **Cell**, v. 112, n. 5, p. 659–72, Mar 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12628186>>. Acesso em 3 jul. 2017.

FARRELL, A. S. et al. Targeting Inhibitors of the Tumor Suppressor PP2A for the Treatment of Pancreatic Cancer. **Molecular cancer research: MCR**, p. 24667985, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667985>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

FELDMAN, R. et al. Molecular profiling of head and neck squamous cell carcinoma. **Head & neck**, v. 38 Suppl 1, n. Suppl 1, p. E1625–38, abr. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26614708>>. Acesso em: 1 mar. 2017.

FISKUM, G. Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death. **J Neurotrauma**, v. 17, n. 10, p. 843–55, Oct 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063052>>. Acesso em: 9 jun. 2017.

FISKUM, G.; MURPHY, A. N.; BEAL, M. F. Mitochondria in neurodegeneration: acute ischemia and chronic neurodegenerative diseases. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 19, n. 4, p. 351–69, Apr 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197505>>. Acesso em: 9 jun. 2017.

FONG, P. C. et al. Poly(ADP)-Ribose Polymerase Inhibition: Frequent Durable Responses in BRCA Carrier Ovarian Cancer Correlating With Platinum-Free Interval. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 15, p. 2512–2519, 20 maio 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406929>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

FORASTIERE, A. et al. Head and Neck Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 26, p. 1890–1900, 27 dez. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11756581>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

FOSS, F. et al. A Phase II trial of Belinostat (PXD101) in patients with relapsed or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. **British Journal of Haematology**, v. 168, n. 6, p. 811–819, mar. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25404094>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

FRANKE, T. F.; KAPLAN, D. R.; CANTLEY, L. C. PI3K: Downstream AKTion Blocks Apoptosis. **Cell**, v. 88, n. 4, p. 435–437, fev. 1997. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867400818838>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

FRIDMAN, J. S.; LOWE, S. W. Control of apoptosis by p53. **Oncogene**, v. 22, n. 56, p. 9030–9040, 8 dez. 2003. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.onc.1207116>>. Acesso em: 10 jun. 2017.

FRITZ, S.; WEINBACH, N.; WESTERMANN, B. Mdm30 is an F-box protein required for maintenance of fusion-competent mitochondria in yeast. **Molecular biology of the cell**, v. 14, n. 6, p. 2303–13, jun. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808031>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

FUKUKAWA, C.; et al. The oncoprotein I-2PP2A/SET negatively regulates the MEK/ERK pathway and cell proliferation. **International journal of oncology**, v. 26, n. 3, p. 751–6, mar. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703833>>. Acesso em: 13 abr. 2017.

GALLUZZI, L. et al. Mitochondrial gateways to cancer. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 31, n. 1, p. 1–20, fev. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19698742>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

GAO, R. et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP-K) promotes tumor metastasis by induction of genes involved in extracellular matrix, cell movement, and angiogenesis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 21, p. 15046–15056, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23564449>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

GIOVANNI, J. et al. Two new human tumor cell lines derived from squamous cell carcinomas of the tongue: establishment, characterization and response to cytotoxic treatment. **European journal of cancer & clinical oncology**, v. 24, n. 9, p. 1445–55, set. 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3181269>>. Acesso em: 31 jan. 2017.

GRAEBER, T. G. et al. Hypoxia induces accumulation of p53 protein, but activation of a G1-phase checkpoint by low-oxygen conditions is independent of p53 status. **Mol Cell Biol**, v. 14, n. 9, p. 6264–77, Sep 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8065358>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

GRAHAM, F. L. et al. Characteristics of a human cell line transformed by DNA from human adenovirus type 5. **J Gen Virol**, v. 36, n. 1, p. 59–74, Jul 1977. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/886304>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

GUO, Y. et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) is a tissue biomarker for detection of early Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 5, n. 1, p. 37, 3 jul. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22760167>>. Acesso em: 12 abr. 2017.

HADIZADEH, F. et al. Evaluation of anticonvulsant effect of two novels 4-[1-(4-

fluorobenzyl)- 5-imidazolyl] dihydropyridine derivatives in mice. **Research in pharmaceutical sciences**, v. 8, n. 2, p. 91–5, abr. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019818>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

HAIT, N. C. et al. The phosphorylated prodrug FTY720 is a histone deacetylase inhibitor that reactivates ER α expression and enhances hormonal therapy for breast cancer. **Oncogenesis**, v. 4, n. 6, p. e156, 8 jun. 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/oncsis.2015.16>>. Acesso em: 10 jun. 2017.

HAN, D.; WILLIAMS, E.; CADENAS, E. Mitochondrial respiratory chain-dependent generation of superoxide anion and its release into the intermembrane space. **Biochem J**, v. 353, n. Pt 2, p. 411-6, Jan 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11139407>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57–70, 7 jan. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647931>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

HARPER, J. W. et al. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. **Cell**, v. 75, n. 4, p. 805–16, 19 nov. 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8242751>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

HARRIS, C. C. Structure and Function of the p53 Tumor Suppressor Gene: Clues for Rational Cancer Therapeutic Strategies. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 88, n. 20, p. 1442–1455, 16 out. 1996. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/88.20.1442>>. Acesso em: 10 jun. 2017.

HELLEDAY, T. PARP inhibitor receives FDA breakthrough therapy designation in castration resistant prostate cancer: beyond germline BRCA mutations. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 5, p. 755–757, maio 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26865580>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

HENGARTNER, M. O. The biochemistry of apoptosis. **Nature**, v. 407, n. 6805, p. 770–6, Oct 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11048727>>. Acesso em: 19 jun. 2107.

HERCEG, Z.; WANG, Z. Q. Functions of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in DNA repair, genomic integrity and cell death. **Mutation research**, v. 477, n. 1–2, p. 97–110, 2 jun. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11376691>>. Acesso em: 11 abr. 2017.

HIRANO, T.; ISHIHARA, K.; HIBI, M. Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors. **Oncogene**, v. 19, n. 21, p. 2548–2556, 25 maio 2000. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.onc.1203551>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

HOCHHAUSER, E. et al. Bax ablation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in transgenic mice. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 284, n. 6, p. H2351–H2359, 1 jun. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742833>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

HUANG, S. et al. Blockade of NF- κ B activity in human prostate cancer cells is associated with suppression of angiogenesis, invasion, and metastasis. **Oncogene**, v. 20, n. 31, p. 4188–4197, 12 jul. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464285>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

IMAN, M. et al. Design, Synthesis and Evaluation of Antitubercular Activity of Novel Dihydropyridine Containing Imidazolyl Substituent. **Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR**, v. 14, n. 4, p. 1067–75, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26664373>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

INDRAN, I. R. et al. Recent advances in apoptosis, mitochondria and drug resistance in cancer cells. **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**, v. 1807, n. 6, p. 735–745, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabbio.2011.03.010>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

INOUE, A. et al. Loss-of-function screening by randomized intracellular antibodies: identification of hnRNP-K as a potential target for metastasis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 21, p. 8983–8988, 22 maio 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17483488>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

IWAKUMA, T.; LOZANO, G. MDM2, an introduction. **Mol Cancer Res**, v. 1, n. 14, p. 993–1000, Dec 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707282>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

JAGASIA, R.; GROTE, P.; WESTERMANN, B.; CONRADT, B. DRP-1-mediated mitochondrial fragmentation during EGL-1-induced cell death in *C. elegans*. **Nature**, v. 433, n. 7027, p. 754–760, 17 fev. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716954>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

JANGHORBAN, M. et al. Targeting c-MYC by antagonizing PP2A inhibitors in breast cancer. n. 22, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927563>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 61, n. 2, p. 69–90, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296855>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

JUNG, C. H. et al. mTOR regulation of autophagy. **FEBS letters**, v. 584, n. 7, p. 1287–95, 2 abr. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083114>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

KALLIO, P. J. et al. Activation of hypoxia-inducible factor 1 α : Posttranscriptional regulation and conformational change by recruitment of the Arnt transcription factor. **Cell Biology**, v. 94, p. 5667–5672, 1997. Disponível em:

<<http://www.pnas.org/content/94/11/5667.full.pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

KALOUSHI, A. et al. The Nuclear Oncogene SET Controls DNA Repair by KAP1 and HP1 Retention to Chromatin. **Cell Reports**, v. 11, n. 1, p. 149–163, 7 abr. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25818296>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

KHAMISPOUR, G. et al. Mechanisms of tumor cell resistance to the current targeted-therapy agents. **Tumor Biology**, v. 37, n. 8, p. 10021–10039, 7 ago. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155851>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

KIM, J. W. et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. **Cell Metabolism**, v. 3, n. 3, p. 177–185, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16517405>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

KIMURA, Y. et al. Characterization of multiple alternative forms of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K by phosphate-affinity electrophoresis. **PROTEOMICS**, v. 10, n. 21, p. 3884–3895, nov. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960454>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

KLIMEK-TOMCZAK, K. et al. Editing of hnRNP K protein mRNA in colorectal adenocarcinoma and surrounding mucosa. **British journal of cancer**, v. 94, n. 4, p. 586–92, 2006. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2361188&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

KREIMER, A. R. et al. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide : A Systematic Review Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide : A Systematic Review. v. 14, n. February, p. 467–475, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734974>>. Acesso em: 31 jan. 2017.

KROEMER, G.; MARIÑO, G.; LEVINE, B. Autophagy and the Integrated Stress Response. **Molecular Cell**, v. 40, n. 2, p. 280–293, 22 out. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965422>>. Acesso em: 11 abr. 2017.

KUMAR, R. S. et al. Synthesis and anticoagulant activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 804–810, fev. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220179>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

KUTNEY, S. N. et al. A Signaling Role of Histone-binding Proteins and INHAT Subunits pp32 and Set/TAF-I β in Integrating Chromatin Hypoacetylation and Transcriptional Repression. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 29, p. 30850–30855, 16 jul. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136563>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

LAU, A.; TYMIANSKI, M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. **Pflugers Arch**, v. 460, n. 2, p. 525-42, Jul 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229265>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

LEE, J.-W. et al. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : its protein stability and biological functions. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 36, n. 1, p. 1–12, 29 fev. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031665>>. Acesso em: 11 abr. 2017.

LEE, J.-W. et al. Sphingosine kinase 1 as a potential therapeutic target in epithelial ovarian cancer. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 1, p. 221–229, 1 jul. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25429856>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

LEEMANS, C. R.; BRAAKHUIS, B. J.; BRAKENHOFF, R. H. The molecular biology of head and neck cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 11, n. 1, p. 9–22, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160525>>. Acesso em: 31 jan. 2017.

LEOPOLDINO, A. M. et al. Accumulation of the SET protein in HEK293T cells and mild oxidative stress: Cell survival or death signaling. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 363, n. 1–2, p. 65–74, 2012a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143534>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

LEOPOLDINO, A. M. et al. SET protein accumulates in HNSCC and contributes to cell survival: antioxidant defense, Akt phosphorylation and AVOs acidification. **Oral oncology**, v. 48, n. 11, p. 1106–13, nov. 2012b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22739068>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

LEVY, J. M. M.; THORBURN, A. Targeting autophagy during cancer therapy to improve clinical outcomes. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 131, n. 1, p. 130–141, jul. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440002>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

LI, F.-Q. et al. Apolipoprotein E-Derived Peptides Ameliorate Clinical Disability and Inflammatory Infiltrates into the Spinal Cord in a Murine Model of Multiple Sclerosis. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 318, n. 3, p. 956–965, 23 maio 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740622>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

LI, J. et al. A review on various targeted anticancer therapies. **Targeted Oncology**, v. 7, n. 1, p. 69–85, 15 mar. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11523-012-0212-2>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

LI, M.; GUO, H.; DAMUNI, Z. Purification and characterization of two potent heat-stable protein inhibitors of protein phosphatase 2A from bovine kidney. **Biochemistry**, v. 34, n. 6, p. 1988–96, 14 fev. 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531497>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

LI, M.; MAKKINJE, A.; DAMUNI, Z. The Myeloid Leukemia- associated Protein SET Is a Potent Inhibitor of Protein Phosphatase 2A*. n. 26, p. 11059–11063, 1996.

Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8626647>>. Acesso em: 31 jan. 2017.

LI, W. et al. Sphingosine kinase 1 is a potential therapeutic target for nasopharyngeal carcinoma. **Oncotarget**, v. 5, n. 0, 2 nov. 2016. Disponível em: <<http://www.oncotarget.com/abstract/13014>>. Acesso em: 29 nov. 2016.

LIAO, A. et al. Autophagy induced by FTY720 promotes apoptosis in U266 cells. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 5, p. 600–605, 11 abr. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281442>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

LIN, M. T.; BEAL, M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Nature**, v. 443, n. 7113, p. 787-95, Oct 2006. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051205> >. Acesso em: 19 jun. 2017.

LIU, G.-P. et al. I2PP2A regulates p53 and Akt correlatively and leads the neurons to abort apoptosis. **Neurobiology of Aging**, v. 33, n. 2, p. 254–264, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458010000679>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

LIU, H. et al. Overexpression of PP2A inhibitor SET oncoprotein is associated with tumor progression and poor prognosis in human non-small cell lung cancer. **Oncotarget**, v. 6, n. 17, p. 14913–14925, 5 jun. 2015. Disponível em: <<http://oncotarget.com/abstract/3818>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

LIU, Y.; FISKUM, G.; SCHUBERT, D. Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain. **J Neurochem**, v. 80, n. 5, p. 780-7, Mar 2002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948241> >. Acesso em: 19 jun. 2017.

LU, Z.; XU, S. ERK1/2 MAP kinases in cell survival and apoptosis. **IUBMB Life (International Union of Biochemistry and Molecular Biology: Life)**, v. 58, n. 11, p. 621–631, 1 nov. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085381>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

LUO, J.-L.; KAMATA, H.; KARIN, M. IKK/NF-kappaB signaling: balancing life and death--a new approach to cancer therapy. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 10, p. 2625–32, out. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200195>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

LYNCH, M. et al. hnRNP K Binds a Core Polypyrimidine Element in the Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E (eIF4E) Promoter, and Its Regulation of eIF4E Contributes to Neoplastic Transformation. **Molecular and Cellular Biology**, v. 25, n. 15, p. 6436–6453, 1 ago. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024782>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

MADEIRA, A. et al. SET protein (TAF1 , I2PP2A) is involved in neuronal apoptosis induced by an amyloid precursor protein cytoplasmic subdomain. **The FASEB Journal**, v. 19, n. 13, p. 1905–7, 15 set. 2005. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162853>>. Acesso em: 1 mar. 2017.

MAI, A.; et al. Study of 1,4-Dihydropyridine Structural Scaffold: Discovery of Novel Sirtuin Activators and Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 17, p. 5496–5504, 10 set. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663498>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

MANCINI, M. et al. Mitochondrial proliferation and paradoxical membrane depolarization during terminal differentiation and apoptosis in a human colon carcinoma cell line. **The Journal of cell biology**, v. 138, n. 2, p. 449–469, 1997. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2138196%7B&%7Dtool=pmcentrez%7B&%7Drendertype=abstract>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

MANZANERO, S.; SANTRO, T.; ARUMUGAM, T. V. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. **Neurochem Int**, v. 62, n. 5, p. 712–8, Apr 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23201332>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

MARÍN-PRIDA, J. et al. The cytotoxic effects of VE-3N, a novel 1,4-dihydropyridine derivative, involve the mitochondrial bioenergetic disruption via uncoupling mechanisms. **Toxicology in Vitro**, v. 42, p. 21–30, 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233317300759>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

MARTÍN-OLIVA, D. et al. Crosstalk between PARP-1 and NF-κB modulates the promotion of skin neoplasia. **Oncogene**, v. 23, n. 31, p. 5275–5283, 8 jul. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077172>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

MARTINVALET, D.; ZHU, P.; LIEBERMAN, J. Granzyme A Induces Caspase-Independent Mitochondrial Damage, a Required First Step for Apoptosis. **Immunity**, v. 22, n. 3, p. 355–370, mar. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780992>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

MATTA, A. et al. Heterogeneous ribonucleoprotein K is a marker of oral leukoplakia and correlates with poor prognosis of squamous cell carcinoma. **International Journal of Cancer**, v. 125, n. 6, p. 1398–1406, 15 set. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19548310>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

MAYCOTTE, P.; THORBURN, A. Autophagy and cancer therapy. **Cancer biology & therapy**, v. 11, n. 2, p. 127–37, 15 jan. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178393>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

MAZZEO, A. T. et al. The role of mitochondrial transition pore, and its modulation, in traumatic brain injury and delayed neurodegeneration after TBI. **Experimental Neurology**, v. 218, n. 2, p. 363–370, ago. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481077>>. Acesso em: 6 maio. 2017.

MCBRIDE, H. M.; NEUSPIEL, M.; WASIAK, S. Mitochondria: More Than Just a

Powerhouse. **Current Biology**, v. 16, n. 14, p. R551–R560, 25 jul. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860735>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

MCCUBREY, J. A. et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1773, n. 8, p. 1263–1284, ago. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126425>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

MCLACHLAN, A. et al. Pancratistatin: A natural anti-cancer compound that targets mitochondria specifically in cancer cells to induce apoptosis. **Apoptosis**, v. 10, n. 3, p. 619–630, 2005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909123>>. Acesso em: 21 jan. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, I. N. D. C. I. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa>> Acesso em: 21 jan. 2017.

MISHRA, P.; CHAN, D. C. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 15, n. 10, p. 634–46, out. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25237825>>. Acesso em: 4 jul. 2017.

MITHANI, S. K. et al. Mitochondrial mutations are a late event in the progression of head and neck squamous cell cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 15, p. 4331–4335, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671113>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

MOREB, J. S. Aldehyde dehydrogenase as a marker for stem cells. **Current stem cell research & therapy**, v. 3, n. 4, p. 237–46, dez. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075754>>. Acesso em: 11 abr. 2017.

MORSLED, S. R. M. D. et al. Tumor-specific cytotoxicity of 3,5-dibenzoyl-1,4-dihydropyridines. **Anticancer research**, v. 25, n. 3B, p. 2033–8, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16158941>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

MOUMEN, A. et al. hnRNP K: An HDM2 target and transcriptional coactivator of p53 in response to DNA damage. **Cell**, v. 123, n. 6, p. 1065–1078, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360036>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

MUNSTER, P. N. et al. The histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid induces differentiation of human breast cancer cells. **Cancer research**, v. 61, n. 23, p. 8492–7, 1 dez. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731433>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

NAGAOKA, Y. et al. Effects of phosphorylation of immunomodulatory agent FTY720 (fingolimod) on antiproliferative activity against breast and colon cancer cells. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 31, n. 6, p. 1177–81, jun. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520051>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

NELSON, D. L.; COX, M. M. (2014). Livro Princípios de Bioquímica de Lehninger 6

edição.

NEVIANI, P.; et al. FTY720, a new alternative for treating blast crisis chronic myelogenous leukemia and Philadelphia chromosome–positive acute lymphocytic leukemia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 9, p. 2408–2421, 4 set. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717597>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

NIJSTEN, M. W. N.; VAN DAM, G. M. Hypothesis: Using the Warburg effect against cancer by reducing glucose and providing lactate. **Medical Hypotheses**, v. 73, n. 1, p. 48–51, jul. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264418>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

NIIZUMA, K.; ENDO, H.; CHAN, P. H. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. **J Neurochem**, v. 109 Suppl 1, p. 133-8, May 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393019>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

NOTARI, M. et al. A MAPK/HNRPK pathway controls BCR/ABL oncogenic potential by regulating MYC mRNA translation. **Blood**, v. 107, n. 6, p. 2507–2516, 15 mar. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293596>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

NUÑEZ-FIGUEREDO, Y. et al. JM-20, a novel benzodiazepine–dihydropyridine hybrid molecule, protects mitochondria and prevents ischemic insult-mediated neural cell death in vitro. **European Journal of Pharmacology**, v. 726, p. 57–65, 2014a. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299914000223>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

NUÑEZ-FIGUEREDO, Y. et al. A novel multi-target ligand (JM-20) protects mitochondrial integrity, inhibits brain excitatory amino acid release and reduces cerebral ischemia injury in vitro and in vivo. **Neuropharmacology**, v. 85, p. 517–527, out. 2014b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24953828>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

O'BRIEN, J. et al. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. **European journal of biochemistry**, v. 267, n. 17, p. 5421–6, set. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10951200>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

OAKS, J. J. et al. Antagonistic activities of the immunomodulator and PP2A-activating drug FTY720 (Fingolimod, Gilenya) in Jak2-driven hematologic malignancies. **Blood**, v. 122, n. 11, p. 1923–1934, 12 set. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23926298>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

OAKS, J.; OGRETZEN, B. Regulation of PP2A by sphingolipid metabolism and signaling. v. 4, n. January, p. 1–7, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25642418>>. Acesso em: 27 jan. 2017.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O (2008). **Fundamentos de Toxicologia 3ªed.**

OGAWA, A. K. et al. Glucose-lowering in a db/db mouse model by dihydropyridine diacid glycogen phosphorylase inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 13, n. 20, p. 3405–8, 20 out. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14505637>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

OSTROWSKI, J.; BOMSZTYK, K. Nuclear shift of hnRNP K protein in neoplasms and other states of enhanced cell proliferation. **British journal of cancer**, v. 89, n. 8, p. 1493–1501, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2394341/>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

OTERA, H.; MIHARA, K. Molecular mechanisms and physiologic functions of mitochondrial dynamics. **Journal of Biochemistry**, v. 149, n. 3, p. 241–251, 1 mar. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233142>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

OTOSHI, T. et al. Cytoplasmic Accumulation of Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein K Strongly Promotes Tumor Invasion in Renal Cell Carcinoma Cells. **PLOS ONE**, v. 10, n. 12, p. e0145769, 29 dez. 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0145769>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

PATEL, V. et al. Proteomic Analysis of Laser-Captured Paraffin-Embedded Tissues: A Molecular Portrait of Head and Neck Cancer Progression. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 4, 2008. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/14/4/1002.long>>. Acesso em: 17 jun. 2017.

PAUL TEN KLOOSTER, J. et al. Rac1-induced cell migration requires membrane recruitment of the nuclear oncogene SET. **The EMBO Journal**, v. 26, p. 336–345, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1783461/pdf/7601518a.pdf>>. Acesso em: 7 mar. 2017.

PARK, H. R. et al. Nuclear localization of Nm23-H1 in head and neck squamous cell carcinoma is associated with radiation resistance. **Cancer**, v. 117, n. 9, p. 1864–1873, 1 maio 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509763>>. Acesso em: 1 mar. 2017.

PAZIEWSKA, A. et al. Cooperative binding of the hnRNP K three KH domains to mRNA targets. **FEBS Letters**, v. 577, n. 1–2, p. 134–140, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579304012098>>. Acesso em: 1 mar. 2017.

PCHEJETSKI, D. et al. FTY720 (Fingolimod) Sensitizes Prostate Cancer Cells to Radiotherapy by Inhibition of Sphingosine Kinase-1. **Cancer Research**, v. 70, n. 21, p. 8651–8661, 1 nov. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959468>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

PEDERSEN, P. L. et al. Preparation and characterization of mitochondria and submitochondrial particles of rat liver and liver-derived tissues. **Methods in cell biology**, v. 20, p. 411–81, 1978. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/151184>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

PEREZ-PINZON, M. A.; STETLER, R. A.; FISKUM, G. Novel Mitochondrial Targets for Neuroprotection. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 32, n. 7, p. 1362–1376, jul. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453628>>. Acesso em: 6 maio. 2017.

PEREZ-ORDOÑEZ, B.; BEAUCHEMIN, M.; JORDAN, R. C. K. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. **Journal of clinical pathology**, v. 59, n. 5, p. 445–53, 2006. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1860277&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

PARTRIDGE, M.; COSTEA, D. E.; HUANG, X. The changing face of p53 in head and neck cancer. **Int J Oral Maxillofac Surg**, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875383>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

PIPPA, R. et al. Effect of FTY720 on the SET–PP2A complex in acute myeloid leukemia; SET binding drugs have antagonistic activity. **Leukemia**, v. 28, n. 9, p. 1915–1918, 30 set. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24781014>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

PRATAP, J. et al. The histone deacetylase inhibitor, vorinostat, reduces tumor growth at the metastatic bone site and associated osteolysis, but promotes normal bone loss. **Molecular cancer therapeutics**, v. 9, n. 12, p. 3210–20, dez. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159607>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

PRIVES, C.; HALL, P. A. The p53 pathway. **Journal of Pathology**, v. 187, n. 1, p. 112–126, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10341712>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

RAGIN, C. C. R.; MODUGNO, F.; GOLLIN, S. M. The Epidemiology and Risk Factors of Head and Neck Cancer: a Focus on Human Papillomavirus. **Journal of Dental Research**, v. 86, n. 2, p. 104–114, fev. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251508>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

RAMASWAMY, K.; SPITZER, B.; KENTSIS, A. Therapeutic Re-Activation of Protein Phosphatase 2A in Acute Myeloid Leukemia. **Frontiers in Oncology**, v. 5, n. February, p. 16, 2015. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2015.00016/abstract>>. Acesso em: 15 maio 2017.

REICHERT, A. S.; NEUPERT, W. Mitochondriomics or what makes us breathe. **Trends in Genetics**, v. 20, n. 11, p. 555–562, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168952504002495>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

RHEINWALD, J. G.; BECKETT, M. A. Tumorigenic Keratinocyte Lines Requiring Anchorage and Fibroblast Support Cultured from Human Squamous Cell Carcinomas¹. n. May, p. 1657–1663, 1981. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7214336>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

RICHARD, N. P. et al. Combined targeting of SET and tyrosine kinases provides an effective therapeutic approach in human T-cell acute lymphoblastic leukemia. v. 7, n. 51, p. 84214–84227, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705940>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

RICHON, V. M. et al. A class of hybrid polar inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 6, p. 3003–7, 17 mar. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9501205>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

RISS, J.; et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 118, n. 2, p. 69–86, ago. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384456>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

RIVERA, F. et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 9, n. 10, p. 1421–1428, 10 out. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828002>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

ROBERTS, K. G. et al. Essential Requirement for PP2A Inhibition by the Oncogenic Receptor c-KIT Suggests PP2A Reactivation as a Strategy to Treat c-KIT+ Cancers. **Cancer Research**, v. 70, n. 13, p. 5438–5447, 1 jul. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551067>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

ROBSON, M. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. **New England Journal of Medicine**, p. NEJMoa1706450, 4 jun. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578601>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

ROYCHOUDHURY, P.; CHAUDHURI, K. Evidence for heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K overexpression in oral squamous cell carcinoma. **British Journal of Cancer**, v. 97, n. 4, p. 574–575, 14 ago. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667925>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

SADDOUGHI, S. A. et al. Sphingosine analogue drug FTY720 targets I2PP2A/SET and mediates lung tumour suppression via activation of PP2A-RIPK1-dependent necroptosis. **EMBO Molecular Medicine**, v. 5, n. 1, p. 105–121, jan. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180565>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

SANKAR, R. GABAA Receptor Physiology and Its Relationship to the Mechanism of Action of the 1,5-Benzodiazepine Clobazam. **CNS Drugs**, v. 26, n. 3, p. 229–244, 1 mar. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22145708>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

SARNOWSKA, A. et al. Diazepam neuroprotection in excitotoxic and oxidative stress

involves a mitochondrial mechanism additional to the GABAAR and hypothermic effects. **Neurochemistry International**, v. 55, n. 1–3, p. 164–173, jan. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428822>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

SCHMIDT, E. V. The role of c-myc in cellular growth control. **Oncogene**, v. 18, n. 19, p. 2988–2996, 13 maio 1999. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.onc.1202751>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

SCHMID, T.; ZHOU, J.; BRÜNE, B. HIF-1 and p53: communication of transcription factors under hypoxia. **J Cell Mol Med**, v. 8, n. 4, p. 423–31, 2004 Oct-Dec 2004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15601571> >. Acesso em: 14 abr. 2017.

SEMENZA, G. L. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 20, n. 1, p. 51–56, fev. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942427>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

SEO, S. B. et al. Regulation of histone acetylation and transcription by INHAT, a human cellular complex containing the set oncoprotein. **Cell**, v. 104, n. 1, p. 119–30, 12 jan. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163245>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

SESAKI, H. et al. Mgm1p, a dynamin-related GTPase, is essential for fusion of the mitochondrial outer membrane. **Molecular biology of the cell**, v. 14, n. 6, p. 2342–56, jun. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808034>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

SHAFFER, B. C. et al. Drug Resistance Updates Drug resistance: Still a daunting challenge to the successful treatment of AML. **Drug Resistance Updates**, v. 15, p. 62–69, 2012. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S1368764612000118/1-s2.0-S1368764612000118-main.pdf?_tid=2e4500f6-21e5-11e7-a244-0000aacb35d&acdnat=1492265566_5493ce49acfd18e4090e1c6a521b4108>. Acesso em: 15 abr. 2017.

SHAFIEE, A. et al. Synthesis and antihypertensive activities of new 1,4-dihydropyridine containing nitroimidazolyl substituent with a nitrooxy group at the 3-ester position. **Archiv der Pharmazie**, v. 335, n. 2–3, p. 69–76, mar. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12043457>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

SHEKARI, F. et al. Cytotoxic and multidrug resistance reversal activities of novel 1,4-dihydropyridines against human cancer cells. **European journal of pharmacology**, v. 746, p. 233–44, 5 jan. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445037>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

SILVA, F. A. M. e. **Estudos das proteínas hnRNP K, SET e MARK3 como potenciais marcadores de prognóstico em câncer epidermóide de cabeça e pescoço (HNSCC)**. 2009. Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Farmácia) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

SILVA, V. B. **Modelagem molecular , síntese e avaliação da atividade biológica de potenciais antineoplásicos com a proteína hnRNP K e culturas de células tumorais**. 2011. Tese (Doutorado em Ciências farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

SINGH, K. et al. The Apolipoprotein E-mimetic Peptide COG112 Inhibits the Inflammatory Response to *Citrobacter rodentium* in Colonic Epithelial Cells by Preventing NF- B Activation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 24, p. 16752–16761, 13 jun. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417477>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

SIOMI, H. et al. The pre-mRNA binding K protein contains a novel evolutionarily conserved motif. **Nucleic acids research**, v. 21, n. 5, p. 1193–8, 11 mar. 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8464704>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

SLEE, E. A. et al. Ordering the cytochrome c-initiated caspase cascade: hierarchical activation of caspases-2, -3, -6, -7, -8, and -10 in a caspase-9-dependent manner. **The Journal of cell biology**, v. 144, n. 2, p. 281–92, 25 jan. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9922454>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

SOBRAL, L. M. et al. Stable SET knockdown in head and neck squamous cell carcinoma promotes cell invasion and the mesenchymal-like phenotype in vitro, as well as necrosis, cisplatin sensitivity and lymph node metastasis in xenograft tumor models. **Molecular cancer**, v. 13, p. 32, 2014. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3936887&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

SONG, G.; OUYANG, G.; BAO, S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 9, n. 1, p. 59–71, 1 jan. 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1582-4934.2005.tb00337.x>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

STRAUB, T. et al. The Dihydropyridine Dexniguldipine Hydrochloride Inhibits Cleavage and Religation Reactions of Eukaryotic DNA Topoisomerase I [†]. **Biochemistry**, v. 36, n. 35, p. 10777–10783, 2 set. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9271509>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

STURGIS, E. M. International head and neck cancer epidemiology consortium: Update no. 14. **Head Neck**, Nov 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24243765>>. Acesso em: 08 jan. 2017.

SUEN, D.-F.; NORRIS, K. L.; YOULE, R. J. Mitochondrial dynamics and apoptosis. **Genes & Development**, v. 22, n. 12, p. 1577–1590, 15 jun. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559474>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

SUI, X. et al. Autophagy and chemotherapy resistance: a promising therapeutic target for cancer treatment. **Cell Death and Disease**, v. 4, n. 10, p. e838, 10 out. 2013. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/cddis.2013.350>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

SUN, M. et al. Nitidine chloride induces apoptosis, cell cycle arrest, and synergistic cytotoxicity with doxorubicin in breast cancer cells. **Tumour Biol**, v. 35, n. 10, p. 10201–12, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027404>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

SUTTER, C. H.; LAUGHNER, E.; SEMENZA, G. L. Hypoxia-inducible factor 1 α protein expression is controlled by oxygen-regulated ubiquitination that is disrupted by deletions and missense mutations. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 9, p. 4748–53, 2000. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=18304&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

SWITZER, C. H. et al. Targeting SET/I 2 PP2A Oncoprotein Functions as a Multi-pathway Strategy for Cancer Therapy. **Oncogene**, v. 30, n. 22, p. 2504–2513, 2011. Disponível em: <http://www.nature.com/authors/editorial_policies/license.html#terms>. Acesso em: 12 abr. 2017.

TANIMUKAI, H.; GRUNDKE-IQBAL, I.; IQBAL, K. Up-Regulation of Inhibitors of Protein Phosphatase-2A in Alzheimer's Disease. **The American Journal of Pathology**, v. 166, n. 6, p. 1761–1771, jun. 2005. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010624868>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

TAYA, K. et al. Nimodipine improves the disruption of spatial cognition induced by cerebral ischemia. **Physiology & Behavior**, v. 70, n. 1, p. 19–25, 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938400002213>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

THOMAS, P.; SMART, T. G. HEK293 cell line: a vehicle for the expression of recombinant proteins. **J Pharmacol Toxicol Methods**, v. 51, n. 3, p. 187-200, 2005 May-Jun 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862464> >. Acesso em: 12 jun. 2017.

TRAKHTENBERG, E. F. et al. The N-terminal Set- β Protein Isoform Induces Neuronal Death. **The Journal of biological chemistry**, v. 290, n. 21, p. 13417–26, 22 maio 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833944>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

TRIGGLE, D. J. The 1,4-dihydropyridine nucleus: a pharmacophoric template part 1. Actions at ion channels. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 3, n. 3, p. 215–223, 2003. Disponível em: <<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=12570837&retmode=ref&cmd=prlinks>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

VANBROCKLIN, M. W. et al. Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibition Induces Translocation of Bmf to Promote Apoptosis in Melanoma. **Cancer Research**, v. 69, n. 5, p. 1985–1994, 10 fev. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19244105>>. Acesso em: 12 abr. 2017.

VERA, J. et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 is a SET-binding protein and a PP2A inhibitor. **Oncogene**, v. 25, n. 2, p. 260–70, 19 set. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170352>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

VIALE, M. et al. Inhibition of MDR1 activity and induction of apoptosis by analogues of nifedipine and diltiazem: An in vitro analysis. **Investigational New Drugs**, v. 29, n. 1, p. 98–109, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19876599>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

VIGNESWARAN, N.; WILLIAMS, M. D. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. **Oral and maxillofacial surgery clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 123–41, maio 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24794262>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

VOIGT, B. et al. Structure-activity relationships of novel N-acyloxy-1,4-dihydropyridines as P-glycoprotein inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 15, p. 5110–5113, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089607004518>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

WADA, T.; PENNINGER, J. M. Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation. **Oncogene**, v. 23, n. 16, p. 2838–2849, 12 abr. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077147>>. Acesso em: 13 abr. 2017.

WALLINGTON-BEDDOE, C. T. et al. FTY720 produces caspase-independent cell death of acute lymphoblastic leukemia cells. **Autophagy**, v. 7, n. 7, p. 707–15, jul. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460633>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

WANG, D. et al. Acetylation-regulated interaction between p53 and SET reveals a widespread regulatory mode. **Nature**, v. 538, n. 7623, p. 118–122, 14 set. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626385>>. Acesso em: 10 jun. 2017.

WANG, F. et al. Immunohistochemical detection of HSP27 and hnRNP K as prognostic and predictive biomarkers for colorectal cancer. **Medical Oncology**, v. 29, n. 3, p. 1780–1788, 23 set. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861207>>. Acesso em: 10 jun. 2017.

WCULEK, S. K.; MALANCHI, I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. **Nature**, v. 528, n. 7582, p. 413–417, 9 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26649828>>. Acesso em: 11 abr. 2017.

WEINLICH, R.; DILLON, C. P.; GREEN, D. R. Ripped to death. **Trends in Cell Biology**, v. 21, n. 11, p. 630–637, nov. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21978761>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

WESTERMARCK, J.; HAHN, W. C. Multiple pathways regulated by the tumor suppressor PP2A in transformation. **Trends in Molecular Medicine**, v. 14, n. 4, p.

152–160, 2008. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329957>>. Acesso em: 31 jan. 2017.

WHITE, C. et al. The emerging role of FTY720 (Fingolimod) in cancer treatment. **Oncotarget**, v. 7, n. 17, p. 23106–27, 25 abr. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27036015>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

WHITE, M. C. et al. Inactivation of hnRNP K by Expanded Intronic AUUCU Repeat Induces Apoptosis Via Translocation of PKC δ to Mitochondria in Spinocerebellar Ataxia 10. **PLoS Genetics**, v. 6, n. 6, p. e1000984, 10 jun. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20548952>>. Acesso em: 12 abr. 2017.

WILLIAMS, M. D. Integration of Biomarkers Including Molecular Targeted Therapies in Head and Neck Cancer. p. 62–69, 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2825524/>>. Acesso em: 31 jan. 2017.

WONG, F. C. et al. The anti-cancer activities of Vernonia amygdalina extract in human breast cancer cell lines are mediated through caspase-dependent and p53-independent pathways. **Plos One**, v. 8, n. 10, p. e78021, 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205071>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

WOOD, I. S. et al. Hypoxia increases expression of selective facilitative glucose transporters (GLUT) and 2-deoxy-D-glucose uptake in human adipocytes. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 361, n. 2, p. 468–73, 21 set. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658463>>. Acesso em: 17 maio. 2017.

WU, D.; YOTNDA, P. Induction and testing of hypoxia in cell culture. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 54, 12 ago. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860378>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

XIE, F. et al. Disruption and inactivation of the PP2A complex promotes the proliferation and angiogenesis of hemangioma endothelial cells through activating AKT and ERK. **Oncotarget**, v. 6, n. 28, p. 25660–25676, 21 set. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26308070>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

XIONG, Y. et al. p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. **Nature**, v. 366, n. 6456, p. 701–704, 16 dez. 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8259214>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

YADAV, A. et al. JAK/STAT3 pathway is involved in survival of neurons in response to insulin-like growth factor and negatively regulated by suppressor of cytokine signaling-3. **The Journal of biological chemistry**, v. 280, n. 36, p. 31830–40, 9 set. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998644>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

YANG, L. et al. ALDH1A1 defines invasive cancer stem-like cells and predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. **Modern Pathology**, v. 27, p. 775–783, 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24201124>>. Acesso em: 21 jan. 2017.

YING, Y. et al. FTY720 and cyclosporin protect ovarian tissue grafted into rabbits. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 171, n. 1, p. 88–95, nov. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035595>>. Acesso em: 11 abr. 2017.

YOSHIDA, J. et al. Amlodipine, a Ca²⁺ channel blocker, suppresses phosphorylation of epidermal growth factor receptor in human epidermoid carcinoma A431 cells. **Life Sciences**, v. 86, n. 3–4, p. 124–132, 16 jan. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951711>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

YOULE, R.; BLIEK, A. Van Der. Mitochondrial Fission, Fusion, and Stress. **Science**, v. 337, n. 6098, p. 1062–1065, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/content/337/6098/1062.short>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

YOULE, R. J.; KARBOWSKI, M. Mitochondrial fission in apoptosis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 6, n. 8, p. 657–663, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&pdopt=AbstractPlus&list_uids=000230880100014%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=000230880100014%5Cnpapers2://p>. Acesso em: 10 abr. 2017.

YUAN, Y. et al. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor- α and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor- α . **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 18, p. 15911–15916, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12606543>>. Acesso em: 10 jun. 2017.

ZHANG, J. et al. Analysis of altered proteins related to blast crisis in chronic myeloid leukemia by proteomic study. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 34, n. 3, p. 267–273, jun. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1751-553X.2011.01389.x>>. Acesso em: 10 jun. 2017.

ZHANG, N. et al. FTY720 induces necrotic cell death and autophagy in ovarian cancer cells: a protective role of autophagy. **Autophagy**, v. 6, n. 8, p. 1157–67, nov. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935520>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

ZHAO, Q. et al. MSCs derived from iPSCs with a modified protocol are tumor-tropic but have much less potential to promote tumors than bone marrow MSCs. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 2, p. 530–535, 13 jan. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25548183>>. Acesso em: 11 abr. 2017.

ZHOU, C. et al. FTY720, a fungus metabolite, inhibits invasion ability of androgen-independent prostate cancer cells through inactivation of RhoA-GTPase. **Cancer Letters**, v. 233, n. 1, p. 36–47, 20 fev. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473668>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

ZHOU, R. et al. Increased expression of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in pancreatic cancer and its association with the mutant p53. **International Journal of Cancer**, v. 126, n. 2, p. 395–404, 15 jan. 2010. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609950>>. Acesso em: 10 abr. 2017.