

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Departamento de Imunologia, Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, SP, Brasil;
Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*

BRUNO GABRIEL PEREIRA

Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

LIDIANE VASQUEZ AZEVEDO

Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, FMU, São Paulo, SP, Brasil.

*Recebido em maio de 2018.
Aprovado em agosto de 2018.*

SINALIZAÇÃO MEDIADA PELOS NUCLEOTÍDEOS ADENOSINA MONOFOSFATO CÍCLICO (AMPC) E GUANOSINA MONOFOSFATO CÍCLICO (GMPC) NO CÂNCER

RESUMO

Introdução: A adenosina monofosfato cíclico (AMPC) é formada pela ação da enzima adenilato ciclase que converte a adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (AMPC), ao passo que a enzima guanilato ciclase converte a guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclico (GMPC). Estas duas moléculas atuam como mensageiros intracelulares em diferentes tipos de células, e estas moléculas sinalizadoras podem ser utilizadas pelas células tumorais para promoção da sobrevivência, crescimento e disseminação tumoral. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** A revisão da literatura mostra diferentes alterações na sinalização intracelular mediada pelas moléculas AMPC e GMPC e sua importância no câncer. **Conclusão:** A sinalização mediada pelo AMPC e GMPC é fundamental para a sobrevivência e o crescimento de diferentes tipos de tumores.

Palavras-Chave: adenosina monofosfato cíclico; guanosina monofosfato cíclico; fosfodiesterases; sinalização intracelular; câncer.

MEDIATED SIGNALING BY NUCLEOTIDES CYCLIC ADENOSINE MONOPHOSPHATE (cAMP) AND CYCLIC GUANOSINE MONOPHOSPHATE (cGMP) IN CANCER

ABSTRACT

Introduction: Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) is formed by the action of enzyme adenylyl cyclase that converts adenosine triphosphate (ATP) to cyclic adenosine monophosphate (cAMP), while the enzyme guanylyl cyclase converts guanosine triphosphate (GTP) to cyclic guanosine monophosphate (cGMP). These two molecules act as intracellular messengers in different cells and can be used by tumor cells to promote their survival, growth and dissemination. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** The literature review shows different changes in intracellular signaling mediated by cAMP and cGMP molecules and the importance in the cancer. **Conclusion:** Intracellular signaling mediated by cAMP and cGMP is critical for survival and growth of different types of tumors.

Keywords: cyclic adenosine monophosphate; cyclic guanosine monophosphate; phosphodiesterases; intracellular signaling; cancer.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de células tumorais está associado à mutação de quatro grupos distintos de genes: promotores do crescimento celular como os proto-oncogenes; genes supressores de tumores; genes que regulam a morte celular geneticamente programada (apoptose) e genes envolvidos no reparo do DNA (ALVAREZ-CUBERO et al., 2017).

Alelos mutantes dos protooncogenes são chamados oncogenes e são considerados genes dominantes, uma vez que a mutação de um único alelo pode levar à transformação maligna (Malapelle et al., 2015). Os genes supressores tumorais tradicionais, Rb e p53 são responsáveis pelos processos que garantem a integridade do genoma, como o reparo do DNA. Os genes de reparo de DNA afetam a proliferação e a sobrevivência indiretamente, influenciando a capacidade celular de reparar lesões não letais de outros genes, como por exemplo os protooncogenes (FISCHER, 2017). Os genes que regulam a apoptose podem ser dominantes, como os protooncogenes, ou podem se comportar como genes supressores de tumor. A apoptose está intimamente associada a proliferação celular, e inúmeros genes que levam a proliferação também podem induzir a apoptose, conforme o estímulo recebido (LEE, 2016).

A carcinogênese é um processo onde as células normais se transformam em células tumorais. A carcinogênese é um processo que apresenta múltiplos estágios, levando ao acúmulo de múltiplas mutações que se acumulam de forma independente em diferentes tipos celulares, gerando subclones com diferentes características. Essas características fazem com que os tumores tenham capacidade prolongada de sobrevivência, capacidade de invasão de tecidos vizinhos saudáveis e disseminação descontínua a distância ou metástase, além de rápida velocidade de crescimento, maior resposta a estimulação hormonal e resistência a diferentes quimioterápicos antineoplásicos (WU, et al., 2012).

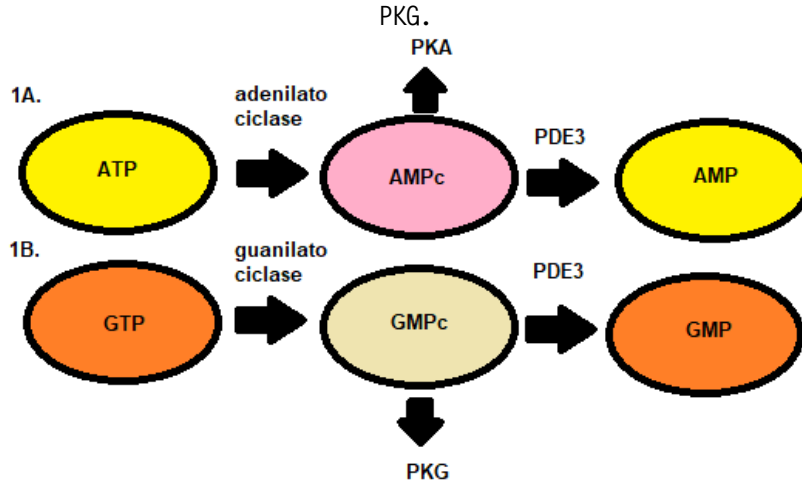
AMP c e GMPC

A adenosina monofosfato cíclica (AMPC) é formada pela ação da enzima adenilato ciclase que converte a adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclica (AMPC). A seguir o AMPC é hidrolisado por fosfodiesterases específicas no interior das células, sendo convertido em adenosina monofosfato (AMP) (Figura 1A). O AMPC regula enzimas que atuam no metabolismo intracelular energético, e diferentes processos celulares, incluindo divisão e diferenciação celular, transporte intracelular de íons, ativação de canais iônicos e proteínas celulares contráteis. Estes efeitos são dependentes da ativação da proteína quinase A (PKA) pelo AMPC (CHIN et al., 2002).

A guanosina-monofosfato cíclico (GMPC), é outro nucleotídeo que atua como segundo mensageiro, com importante papel na sinalização intracelular em células do epitélio intestinal, coração, vasos sanguíneos, cérebro e dutos coletores renais. O GMPC é produzido pela ação da enzima guanilato ciclase que converte a guanosina trifosfato (GTP) em GMPC. O GMPC, da mesma forma que o AMPC, é hidrolisado por fosfodiesterases específicas. Estes efeitos são dependentes da ativação de proteínas quinases, como a proteína quinase G (PKG) pelo GMPC (Figura 1B). O aumento dos níveis do GMPC também pode ocorrer através do aumento do fluxo intracelular de Ca^{2+} , uma vez que o Ca^{2+} pode atuar como molécula ativadora da enzima guanilato ciclase (CALIL et al., 2007).

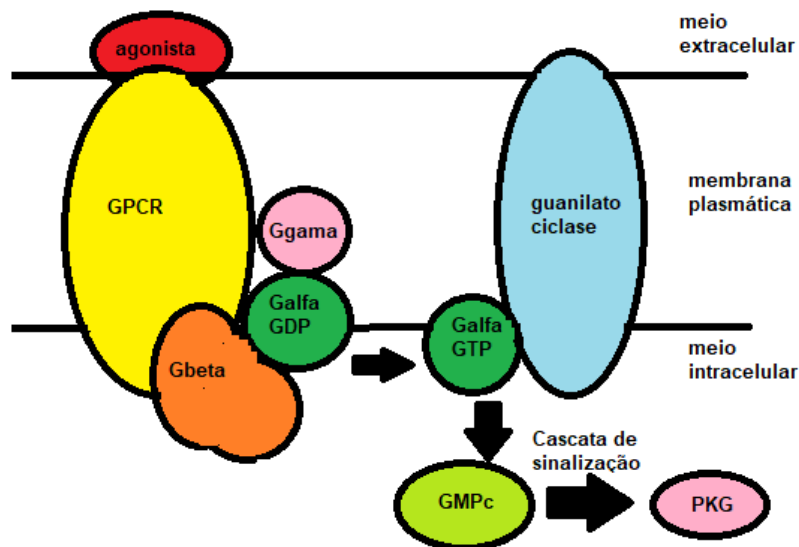
Figura 1A - O ATP sofre conversão pela enzima adenilato ciclase, sendo convertido em AMPc, que por ação da fosfodiesterase 3 (PDE3) é convertido em AMP. O AMPc possui a capacidade de ativar a PKA.

Figura 1B - O GTP sofre conversão pela enzima guanilato ciclase, sendo convertido em GMPc, que por ação da fosfodiesterase 3 (PDE3) é convertido em GMP. O GMPc possui a capacidade de ativar a PKG.



A ativação da enzima guanilato ciclase envolve complexos protéicos regulatórios localizados na membrana plasmática ou proteínas reguladoras do nucleotídeo guanina, como os receptores acoplados a proteína G. Os receptores acoplados a proteína G são constituídos pelas subunidades alfa (α), beta (β) e gama (γ). Parte dos receptores acoplados a proteína G estão localizadas na porção intracelular, e se unem ao trifosfato de guanosina (GTP), estimulando a produção de GMPc pela ativação da enzima guanilato ciclase (RUEDA et al., 2012). Quando ocorre a fosforilação do difosfato de guanosina (GDP) em GTP, as subunidades α e β da proteína G se dissociam da subunidade γ. A subunidade α se une ao GTP e se deslocam da membrana até encontrar uma molécula de guanilato ciclase, que ativada, catalisa a produção de GMPc a partir do GTP. Depois o GMPc se une a proteína quinase G (PKG), que ativada, fosforila diferentes substratos proteicos, dando continuidade a cascata de sinalização intracelular (Figura 2) (FAJARDO et al., 2014).

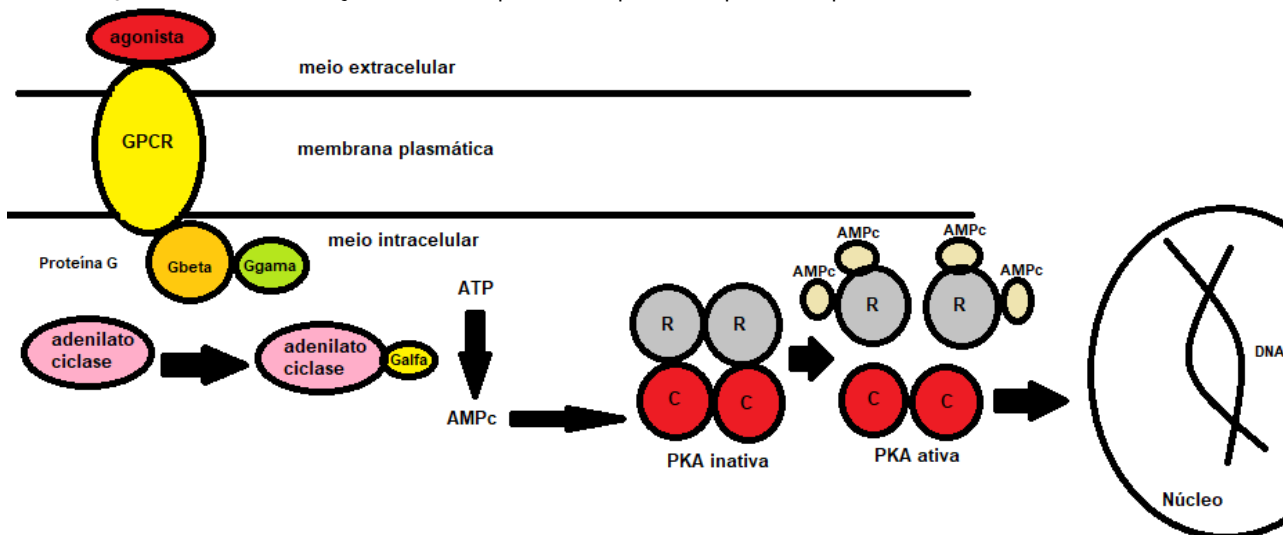
Figura 2 - Sinalização mediada pelo receptor acoplado a proteína G envolvendo o GMPc.



A ativação dos receptores acoplados a proteína G (GPCR) por diferentes agonistas leva a troca de uma molécula de difosfato de guanosina (GDP) por uma molécula de trifosfato de guanosina (GTP) no sítio catalítico na subunidade G. O complexo GTP-G se dissocia das subunidades G beta (G β) e G gama (G γ), e catalisa a produção de GMPC a partir do GTP. O GMPC se une a uma proteína quinase G (PKG), transmitindo o sinal intracelular para moléculas efetoras de ativação ou inibição de enzimas e/ou canais iônicos, alterando a concentração de segundos mensageiros intracelulares.

O mesmo processo pode ocorrer com o AMPc, onde a enzima adenilato ciclase se une a subunidade alfa (α) da proteína G, catalisando a produção de AMPc a partir do ATP. Quatro moléculas de AMPc de ligam as subunidades reguladoras (R) da proteína quinase A (PKA) dependente de AMPc inativa, dissociando-as das duas subunidades catalíticas (C). Isto gera uma PKA ativa que realiza a fosforilação de diferentes substratos que atuam em fatores de transcrição, levando a ativação de genes alvo localizados no núcleo (Figura 3).

Figura 3 - Sinalização mediada pelo receptor acoplado a proteína G envolvendo o AMPc.



A ativação dos receptores acoplados a proteína G (GPCR) por diferentes agonistas leva a união da adenilato ciclase a subunidade G da proteína G, que catalisam a conversão do ATP em AMPc. O AMPc se liga a proteína quinase A (PKA) inativa, que na sua forma ativa fosforila substratos responsáveis pela transcrição gênica.

Envolvimento do AMPc e GMPC no câncer

Os nucleotídeos cíclicos AMPc e GMPC são importantes moléculas de transdução, atuando como segundos mensageiros de sinais provenientes do meio extracelular. As sinalizações mediadas pelo AMPc e GMPC têm efeitos positivos ou negativos no crescimento e sobrevivência celular, dependendo do tipo de célula ou tecido e tipo de sinal recebido. O AMPc pode regular uma variedade de funções celulares como metabolismo, ativação de canais iônicos, crescimento e diferenciação, expressão gênica e apoptose (CHIN, et al., 2002).

O AMPc atua com outras vias de sinalização intracelular, como as mediadas pelo Ca $^{2+}$ (ROGUE et al., 1998) e tirosinoquinases citoplasmáticas da família Janus

(Jak) e fatores de transcrição ativados por tirosinas quinases (STAT) (DAVID, PETRICOIN, LARNER, 1996).

O AMPc interage com membros da subfamília de proteínas quinases específicas de serina/treonina que respondem a estímulos mitógenos (MAP), que regulam diferentes atividades celulares como expressão gênica, diferenciação celular, sobrevivência a diferentes estímulos e apoptose, quando se liga a cinases proteicas dependentes de AMPc, como a proteína quinase A (PKA). Quando ativada, a PKA fosforila complexos macromoleculares responsáveis pela destruição de ciclinas mitóticas e separação de cromátides irmãs em transição anáfase-metáfase, modificando o ciclo celular (FERRARI, 2006).

Alterações na sinalização mediada pelos nucleotídeos cíclicos são descritas em neoplasias hematológicas; como observado através da atenuação da sinalização mediada pelo AMPc ou através de sinalização mediada pelo GMPc amplificada (LERNER, EPSTEIN, 2006). Alterações na taxa de hidrólise do AMPc sugerem uma diminuição na amplitude e/ou duração dos sinais mediados pelo AMPc no interior das células tumorais. Embora este efeito possa ser causado pelo aumento da expressão de enzimas de degradação do AMPc, na leucemia linfocítica crônica é descrita uma expressão diminuída das isoenzimas degradantes de AMPc, especificamente as fosfodiesterases (PDE), do tipo 3B (PDE3B) e tipo 4D (PDE4D) (ZHANG et al., 2008).

Alternativamente, a sinalização mediada por GMPc se encontra menos alterada em tumores hematológicos na comparação com a sinalização mediada pelo AMPc (KOBASAR et al., 2008). Em contraste, os tumores colorretais exibem uma diminuição na sinalização mediada pelo GMPc, sendo mais sensíveis à ativação mediada pela sinalização pelo GMPc em comparação com células da mucosa normal do colon (CAMICI, 2008).

Os tumores mamários apresentam alteração na capacidade hidrolítica das fosfodiesterases em relação aos nucleotídeos AMPc e GMPc, e tumores mamários com crescimento rápido e que apresentam alta invasividade apresentam fosfodiesterases com menor capacidade de hidrolisarem nucleotídeos cíclicos (TINSLEY, et al., 2009). O papel dos inibidores de fosfodiesterase 4 (PDE4) na inibição do crescimento de tumores celulares é descrito no câncer de próstata (POWERS, et al., 2015), câncer de pulmão (YEO, et al., 2014), linfoma de células B (COONEY, 2016) e leucemia mielomonocítica crônica (CHAMSEDDINE et al., 2016).

As concentrações de AMPc podem ser reguladas em todas as células dentro de compartimentos específicos localizados na membrana plasmática. Os fatores que contribuem para a compartimentalização do AMPc são os transportadores de cassete de ligação ao ATP (ABC). Os transportadores ABC funcionam como transportadores dependentes de nucleotídeos cíclicos de substâncias extracelulares e intracelulares endógenas e exógenas (CHEEPALA, et al., 2013).

Dois membros da família de transportadores ABC, proteína 4 de resistência a múltiplos fármacos (MRP4 ou ABCC4) e proteína 5 de resistência a múltiplos fármacos (MRP5 ou ABCC5) promovem efluxo dependente de nucleotídeos cíclicos. O AMPc e GMPc são substratos para MRP4. O MRP4 promove a modulação de concentrações localizadas de AMPc de membrana que são acopladas a eventos mediados por GPCR. Para realizar essa regulação local do AMPc, o MRP4 forma complexos macromoleculares em domínios subcelulares especializados (CHEEPALA, et al., 2013).

Da mesma forma, o MRP5 também causa o efluxo de GMPc e AMPc, reduzindo a disponibilidade intracelular destes dois nucleotídeos cíclicos. Tanto o MRP4 quanto o MRP5 podem funcionar como bombas de transporte de AMPc e GMPc, regulando os níveis intracelulares quando ocorre superprodução ou inibição da atividade das fosfodiesterases (FAJARDO, PIAZZA, TINSLEY, 2014). O MRP5 exporta especificamente o GMPc, que pode ser encontrado super-expresso no carcinoma de pulmão, ovário, próstata, mama e cólon (JEDLITSCHKY, BURCHELL, KEPPLER, 2000). Por isso, o uso de inibidores da fosfodiesterase 5 tem sido descrito em ensaios pré-clínicos para o tratamento de tumores do intestino, próstata, melanoma, tireóide, geniturinário e na leucemia

mieloide aguda (RIBAUDO, et al., 2016). O envolvimento do AMPc e ativação da PKA foram associados a diferentes tipos de cancer, onde a atividade oncogênica é causada pela ativação da PKA e moléculas efetores downstream (GLAS, et al., 2016).

Embora os efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos da sinalização mediada pelo GMPC tenham sido atribuídos ao fluxo de íons intracelulares (CLEMENTI, SCIORATI, NISTICO, 1995) e o crosstalk com vias mediadas pelo AMPc através da modulação da atividade das fosfodiesterases (LUCAS, et al., 2000), a ativação da proteína quinase dependente de GMPC ou proteína quinase G (PKG), uma proteína quinase específica de serina/treonina ativada pelo GMPC, é responsável por esses efeitos (PILZ, CASTEEL, 2003). A expressão de formas constitutivamente ativas de PKG leva ao aumento da taxa de apoptose e diminuição da viabilidade celular no câncer de cólon (DEGUCHI, THOMPSON, WEINSTEIN, 2004).

Existem duas isoformas de PKG, PKGI e PKG II, e a extremidade N-terminal da PKG-I é codificada por dois éxons, que codificam as isoformas PKG-I α e PKG-I β , capazes de regular diferentes proteínas com capacidade de transdução de sinais intracelulares (Wong, Bathina, Fiscus, 2012).

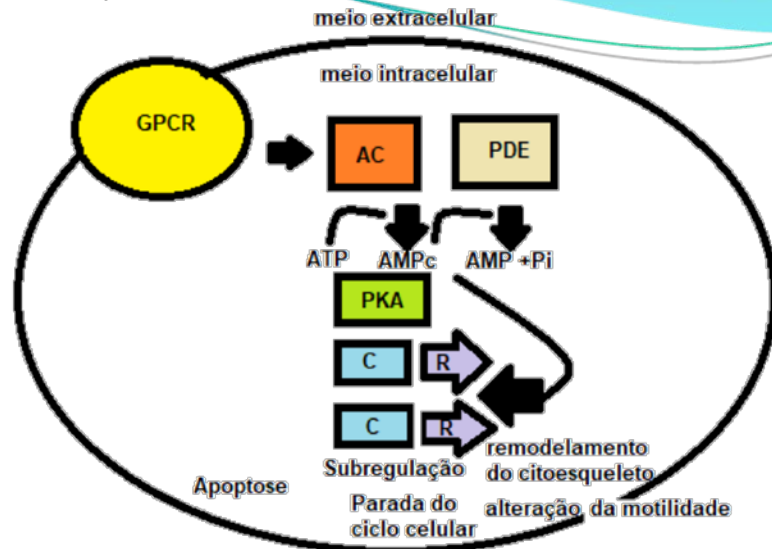
A isoforma PKGII inibe a transdução de sinais mediados por proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e C-jun NH2 quinase terminal (JNK) induzida pelo fator de crescimento epidérmico (EGF). Assim, a isoforma PKGII possui a capacidade de bloquear a ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em células de câncer de mama (LAN, et al., 2012).

A cascata mediada pela PKA é necessária para a regulação funcional das ciclinas do tipo D, e defeitos na via de sinalização mediada pelo AMPc e PKA pode levar a carcinogênese e desenvolvimento de tumores (NEARY, et al., 2004).

A molécula PKA consiste em uma subunidade reguladora (R) e uma subunidade catalítica (C). A subunidade catalítica contém o sítio ativo, um domínio para ligação do ATP e um domínio para ligação da subunidade reguladora. As três subunidades catalíticas (C α , C β , C γ) podem ser combinadas às subunidades reguladoras para obter enzimas com diferentes propriedades bioquímicas. A subunidade reguladora possui domínios para se ligar ao AMPc, além de um domínio que interage com a subunidade catalítica e um domínio auto inibitório (KIRSCHNER, et al., 2000). Um resumo do envolvimento do AMPc e PKA no cancer é descrito na Figura 4.

Existem quatro subunidades reguladoras (RI α , RI β , RII α , RII β) que são expressas em diferentes tipos celulares, existindo duas principais formas da subunidade reguladora; RI e RII. No complexo de Carney ocorre mutação do gene que codifica PRKAR1A, a subunidade reguladora (RI α) da PKA (BOSSIS, STRATAKIS, 2004).

Figura 4 - Envolvimento do AMPc e PKA no câncer.



A adenilato ciclase (AC) é ativada por receptores acoplados à proteína G (GPCR), levando à formação de adenosina monofostato cíclica (AMPc), que se liga às subunidades reguladoras (R) da proteína quinase A (PKA), liberando as subunidades catalíticas (C) que fosforilam diferentes proteínas associadas ao processo de apoptose, crescimento e motilidade celular. Isto pode bloquear a apoptose, promover parada do ciclo celular, remodelamento do citoesqueleto e alteração da motilidade celular.

A via de sinalização mediada pela PKA pode influenciar o crescimento de células tumorais pela diminuição dos níveis intracelulares de AMPc. O aumento da expressão da subunidade RIIalfa inibe o crescimento de células tumorais, e a baixa expressão de RIIalfa estimula o crescimento de células tumorais (CHO-CHUNG, et al., 2002).

Diferentes tumores apresentam determinadas formas de PKA, como glioblastoma e astrocitoma, com predominância da PKA tipo II (TYSNES, MAHESPARAN, 2001), e da mesma forma, o aumento dos níveis de AMPc pode diminuir a velocidade de crescimento de células tumorais, como descrito no neuroblastoma e no glioma (CHEN, et al., 2002; HANSON, et al., 2005).

No meduloblastoma, um tumor maligno de cerebelo de crescimento rápido e relativamente comum em crianças, a atividade da adenilato ciclase é inibida pela ativação do receptor para quimiocinas do tipo 4 C-X-C (CXCR4) acoplado a isoforma Gi da proteína G. As proteínas G são classificadas de acordo com a estrutura e sequência da subunidade alfa, sendo as principais isorformas, Gs, Gq e Gi. A proteína Gi (inibitória) inibe a atividade da enzima adenilato ciclase, sendo responsável pelos efeitos inibitórios de receptores na via adenilato ciclase (SCHUELLER, et al., 2005). Quando a atividade do CXCR4 é bloqueada, a produção de AMPc aumenta e o crescimento tumoral é inibido de forma semelhante a ação das fosfodiesterases (YANG, et al., 2007).

Outra função na qual a via mediada pela PKA pode estar desregulada envolve a migração celular tumoral mediada pelo remodelamento do citoesqueleto. A PKA regula a atividade dinâmica da actina através da modulação da síntese de proteínas estruturais como a actina, integrinas e cadeia leve da miosina, e de proteínas reguladoras Rho GTPases, Src quinases, fosfatases e proteases (HOWE, 2004). O envolvimento de PKA na migração de células tumorais é descrito no carcinoma de mama, onde foi verificada uma alteração da sinalização intracelular mediada pela PKA e conseqüentemente modificação da contração do citoesqueleto e migração celular mediada pela actina (JIANG, ENOMOTO, TAKAHASHI, 2009).

Como existe uma superexpressão de PKA em vários tipos de câncer, parte da PKA sintetizada pelas células cancerosas é secretada e pode ser detectada no plasma, sugerindo que a detecção da PKA plasmática por anticorpos monoclonais pode ser utilizado como um marcador biológico para diferentes tipos de câncer (WANG, et al., 2007).

Envolvimento da via AMPc/PKA no mixoma cardíaco e Complexo de Carney

A incidência de tumores cardíacos é extremamente baixa, variando de 0,02 a 0,05% para tumores cardíacos primários e 1% para tumores cardíacos secundários (AMANO, et al., 2013).

Os tumores benignos são responsáveis por 75% dos casos de tumores cardíacos e a maioria é constituída por mixomas, seguidos por lipomas, fibroelastomas papilares, rabdomiomas, fibromas e hemangiomas. Cerca de 25% dos tumores cardíacos são malignos, com predomínio de sarcomas e linfomas (SHAPIRO, 2001).

Os mixomas têm um predomínio maior no sexo feminino, sendo diagnosticados por volta dos 50 a 60 anos de idade. A maioria dos mixomas é encontrada na face atrial esquerda do septo interatrial, produzindo sintomas em até 90% dos casos (febre, anorexia, perda de peso, adinamia, astenia) em 30 a 90% dos pacientes, podendo ser acompanhada por fenômenos embólicos, hemodinâmicos e distúrbios obstrutivos (WANG, et al., 2017).

Mixomas são massas pedunculadas aderidas ao septo interatrial esquerdo com uma pequena porção proeminente no átrio direito que pode levar ao aparecimento de ruído diastólico característico quando o mixoma se move pela valva mitral ou tricúspide, e sintomas como dispnéia, dor torácica, síncope, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva (TZANI, et al., 2017).

Os mixomas podem ser de origem familiar, podendo ser denominados "Síndrome LAMB" (lentiginose, mixoma auricular, mixomas mucocutâneos, nevos azuis) ou "síndrome NOME" (nevos, mixoma atrial, mucinose da pele, hiperatividade endócrina) (AMANO, et al., 2003). Atualmente a "Síndrome LAMB" e "NAME Syndrome" são incluídas no Complexo Carney, uma síndrome autossômica dominante composta por mixomas cardíacos e cutâneos, hiperpigmentação cutânea e mucosa. Também no Complexo de Carney os pacientes apresentam doença primária nodular da glândula adrenal, adenoma hipofisário, neoplasia testicular, adenoma tireoidiano ou carcinoma e cistos ovarianos. Cerca de 7% dos mixomas estão associados ao complexo de Carney (STRATAKIS, 2016a).

O complexo de Carney é causado pelo surgimento de mutações no gene PRKAR1A, localizado no braço longo do cromossomo 17q22-24. A subunidade reguladora da proteína quinase A tipo I α (PRKAR1A) é codificada por um gene supressor de tumor responsável pela produção da subunidade reguladora I α (RI α) da PKA (KIRSCHNER, et al., 2000b).

A subunidade RI α inibe a função da PKA, e mutações no gene PRKAR1A levam à produção de uma subunidade RI α com atividade funcional nula, promovendo aumento da sinalização intracelular mediada pela PKA, levando à proliferação celular exacerbada em diferentes tecidos. A hiperatividade endócrina e o surgimento de células tumorais, como os adenomas da tireóide e hipofisário, estão relacionados ao aumento da atividade da PKA. Também o aumento da atividade da PKA estimula a enzima tirosina hidroxilase, aumentando a síntese de melanina, responsável pela hiperpigmentação cutânea e adrenal em pacientes com o Complexo de Carney (PAN, et al., 2010).

CONCLUSÃO

A sinalização intracelular é fundamental para a ativação e diferenciação celular com participação relevante dos nucleotídeos cíclicos AMPc e GMPC. Assim como a

sinalização intracelular mediada pelo AMPc e GMPc é fundamental para dinâmica funcional celular, diferentes tipos de tumores utilizam estas moléculas como via de sinalização para o crescimento, invasão e metástase.

REFERÊNCIAS

- ALVAREZ-CUBERO MJ, et al., Somatic mutations in prostate cancer: closer to personalized medicine. *Mol Diagn Ther.* v.21, n.2, 2017; p.167-178, 2017.
- AMANO J, et al., Cardiac myxoma: its origin and tumor characteristics. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* v.9, n.4, p.215-221, 2003.
- AMANO J, et al., Clinical classification of cardiovascular tumors and tumor-like lesions, and its incidences. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* v.61, n.8, p.435-447, 2013.
- BOSSIS I, STRATAKIS CA. PRKAR1A: Normal and abnormal functions. *Endocrinology.* v.145, p.5452-5458, 2004.
- CALIL I, et al., The concept of crosstalk and its implications for cardiovascular function and disease. *Arq Bras Cardiol.* v.88, n.1, p.e26-e31, 2007.
- CAMICI M. Guanylin peptides and colorectal cancer (CRC). *Biomed Pharmacother.* v.62, p.70-76, 2008.
- CHAMSEDDINE AN, et al., PDE4 differential expression is a potential prognostic factor and therapeutic target in patients with myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* v.16, p. S67-S73, 2016.
- CHEEPALA S, et al., Cyclic nucleotide compartmentalization: Contributions of phosphodiesterases and ATP-binding cassette transporters. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* v.53, p. 231-253, 2013.
- CHEN TC, et al., The type IV phosphodiesterase inhibitor rolipram induces expression of the cell cycle inhibitors p21(Cip1) and p27(Kip1), resulting in growth inhibition, increased differentiation, and subsequent apoptosis of malignant A-172 glioma cells. *Cancer Biol Ther.* v.1, p.268-276, 2002.
- CHIN KV, et al. Reinventing the wheel of cyclic AMP: Novel mechanisms of cAMP signaling. *Ann NY Acad Sci.*v.968, p. 49-64, 2002.
- CHO-CHUNG YS, et al., Dissecting the circuitry of protein kinase A and cAMP signaling in cancer genesis: antisense, microarray, gene overexpression, and transcription factor decoy. *Ann NY Acad Sci USA.* v.968, p.22-36, 2002.
- CLEMENTI E, SCIORATI C, NISTICO G. Growth factor-induced Ca²⁺ responses are differentially modulated by nitric oxide via activation of a cyclic GMP-dependent pathway. *Mol Pharmacol.* v.48, p.1068-1077, 1995.
- COONEY JD, AGUIAR RC. Phosphodiesterase 4 inhibitors have wide-ranging activity in B-cell malignancies. *Blood.* v.128, n.25, p.2886-2890, 2016.
- DAVID M, PETRICOIN E, LARNER AC. Activation of protein kinase A inhibits interferon induction of the Jak/Stat pathway in U266 cells. *J Biol Chem* v.271, p. 4585-4588, 1996.
- DEGUCHI A, THOMPSON WJ, WEINSTEIN IB. Activation of protein kinase G is sufficient to induce apoptosis and inhibit cell migration in colon cancer cells. *Cancer Res.* v.64, p.3966-3973, 2004.
- FAJARDO AM, PIAZZA GA, TINSLEY HN. The role of cyclic nucleotide signaling pathways in cancer: Targ Prevent Treat Cancers. v.6, p.436-458, 2014.

- FERRARI S. Protein kinases controlling the onset of mitosis. *Cell Mol Life Sci.* v.63, p.781-795, 2006.
- FISCHER M. Census and evaluation of p53 target genes. *Oncogene.* v.36, n.28, p.3943-3954, 2017.
- GLAS E, et al., Exchange factors directly activated by cAMP mediated melanocortin 4 receptor-induced gene expression. *Sci Rep.* v.6, p.32776, 2016.
- HANSON AJ, et al., Role of the adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP) in enhancing the efficacy of siRNA-mediated gene silencing in neuroblastoma cells. *Oncogene.* v.24, p.4149-4154, 2005.
- HOWE AK. Regulation of actin-based cell migration by cAMP/PKA. *Biochim Biophys Acta.* v.1692, p.159-174, 2004.
- JEDLITSCHKY G, BURCHELL B, KEPPLER D. The multidrug resistance protein 5 functions as an ATP-dependent export pump for cyclic nucleotides. *J Biol Chem.* v.275, p.30069-30074, 2000.
- JIANG P, ENOMOTO A, TAKAHASHI M. Cell biology of the movement of breast cancer cells: intracellular signalling and the actin cytoskeleton. *Cancer Lett.* v.284, p.122-130, 2009.
- KIRSCHNER LS, et al., Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the Carney complex. *Hum Mol Genet.* v.9, n.20, p.3037-3046, 2000b.
- KIRSCHNER LS, et al., Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* v.26, p.89-92, 2000a.
- KOBSAR A, et al., Cyclic nucleotide-regulated proliferation and differentiation vary in human hematopoietic progenitor cells derived from healthy persons, tumor patients, and chronic myelocytic leukemia patients. *Stem Cells Dev.* v.17, p.81-91, 2008.
- LAN T, et al., Type II cGMP-dependent protein kinase inhibits EGF-induced MAPK/JNK signal transduction in breast cancer cells. *Oncol Rep.* v.27, p.2039-2044, 2012.
- LEE EJ. Cell proliferation and apoptosis in ADPKD. *Adv Exp Med Biol.* v.933, p.25-34, 2016.
- LERNER A, EPSTEIN PM. Cyclic nucleotide phosphodiesterases as targets for treatment of haematological malignancies. *Biochem J.* v.393, p. 21-41, 2006.
- LUCAS KA, et al., Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev* v.52, p.375-414, 2000.
- MALAPELLE U, et al., EGFR mutant allelic-specific imbalance assessment in routine samples of non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol.* v.68, n.9, 739-741, 2015.
- NEARY CL, et al., Protein kinase A isozyme switching: eliciting differential cAMP signalling and tumor reversion. *Oncogene.* v.23, p.8847-8856, 2004.
- PAN L, et al., Novel PRKAR1A gene mutations in Carney Complex. *Int J Clin Exp Pathol.* v.3, n.5, p.545-548, 2010.
- PILZ RB, CASTEEL DE. Regulation of gene expression by cyclic GMP. *Circ Res.* v.93, p.1034-1046, 2003.
- POWERS GL, et al., Phosphodiesterase 4D inhibitors limit prostate cancer growth potential. *Mol Cancer Res.* v.13, n.1, p.149-160, 2015.

- RIBAUDO G, et al., New therapeutic applications of phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5-is). *Curr Med Chem*. v.23, n.12, p.1239-1249, 2016.
- ROGUE PJ, et al., cAMP-dependent protein kinase phosphorylates and activates nuclear Ca²⁺-ATPase. *Proc Natl Acad Sci USA*. v.95, p. 9178-9183, 1998.
- RUEDA CM, et al., cAMP: A key molecule in events of immune regulation and in the control of HIV replication. *Infectio*. v.16, n.1, p. 59-71, 2012.
- SCHUELLER U, et al., Subtype-specific expression and genetic alterations of the chemokine receptor gene CXCR4 in medulloblastomas. *Int J Cancer*. v.117, p.82-89, 2005.
- SHAPIRO LM. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Heart*. v.85, n.2, p.218-222, 2001.
- STRATAKIS CA. Carney complex: a familial lentiginosis predisposing to a variety of tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. v.7, n.3, p. 367-371, 2016.
- TINSLEY HN, et al., Sulindac sulfide selectively inhibits growth and induces apoptosis of human breast tumor cells by phosphodiesterase 5 inhibition, elevation of cyclic GMP, and activation of protein kinase G. *Mol Cancer Ther*. v.8, p. 3331-3340, 2009.
- TYSNES BB, MAHESPARAN R. Biological mechanisms of glioma invasion and potential therapeutic targets. *J Neurooncol*. v.53, p.129-147, 2001.
- TZANI A, et al., Cardiac tumors in pediatric patients: A systematic review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. v.8, n.5, p.624-632, 2017.
- WANG H, et al., Cardiac myxoma: A rare case of 3 patients and a literature review. *J Ultrasound Med*. v.36, n.11, p.2361-2366, 2017.
- WANG H, et al., Extracellular activity of cyclic AMP-dependent protein kinase as a biomarker for human cancer detection: distribution characteristics in a normal population and cancer patients. *Cancer Epidem Biomarker Prev*. v.16, p.789-795, 2007.
- WONG JC, BATHINA M, FISCUS RR. Cyclic GMP/protein kinase G type-Ialpha (PKG-Ialpha) signaling pathway promotes CREB phosphorylation and maintains higher c-IAP1, livin, survivin, and Mcl-1 expression and the inhibition of PKG-Ialpha kinase activity synergizes with cisplatin in non-small cell lung cancer cells. *J Cell Biochem*. v.13, p.3587-3598, 2012.
- WU T, et al., Multi-step process of human breast carcinogenesis: a role for BRCA1, BECN1, CCND1, PTEN and UVRAG. *Mol Med Rep*. v.5, n.2, p.302-312, 2012.
- YANG L, et al., Blocking CXCR4-mediated cAMP suppression inhibits brain tumor growth in vivo. *Cancer Res*. v.67, p.651-658, 2007.
- YEO CD, et al., Chemopreventive effect of phosphodiesterase-4 inhibition in benzo(a)pyrene-induced murine lung cancer model. *Exp Lung Res*. v.40, n.10, p.500-506, 2014.
- ZHANG L, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase profiling reveals increased expression of phosphodiesterase 7B in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. v.105, p.19532-19537, 2008.