



RAYANE JESUS DE FREITAS

**GENE SUPRESSOR DE TUMOR TP53 E SUA ASSOCIAÇÃO COM NEOPLASIAS
HUMANA: uma revisão de literatura**

Ji-Paraná
2019

RAYANE JESUS DE FREITAS

**GENE SUPRESSOR DE TUMOR TP53 E SUA ASSOCIAÇÃO COM NEOPLASIAS
HUMANA: uma revisão de literatura**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Ms. Natália Faria Romão

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Gerada automaticamente mediante informações fornecidas pelo(a) autor(a)

F866g Freitas, Rayane Jesus de.

Gene supressor de tumor TP53 e sua associação com neoplasias humana: uma revisão de literatura/ Rayane Jesus de Freitas -- Ji-Paraná, RO, 2019.

23 p.

Orientador(a): Prof. Me Natália Faria Romão Ferreira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)
- Centro Universitário São Lucas

1. Câncer . 2. Neoplasia. 3. Carcinogênese. I. Ferreira, Natália Faria Romão. III. Título.

CDU 616-006

RAYANE JESUS DE FREITAS

**GENE SUPRESSOR DE TUMOR TP53 E SUA ASSOCIAÇÃO COM NEOPLASIAS
HUMANA: uma revisão de literatura**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Ms. Natália Faria Romão

Ji-Paraná, _____ de _____ de 2019.

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Resultado: _____

Farm.Bioq. Antelmo Ferreira de Souza

Secretaria Municipal de Saúde/JP

Ms. Franciele Carniel

Centro Universitário São Lucas
Ji-Paraná / RO

Orient. Ms. Natália Faria Romão

Centro Universitário São Lucas
Ji-Paraná / RO

GENE SUPRESSOR DE TUMOR TP53 E SUA ASSOCIAÇÃO COM NEOPLASIAS HUMANAS: uma revisão de literatura¹

Rayane Jesus de Freitas²

RESUMO: O gene Tp53 possui função supressora de tumor e codifica uma importante fosfoproteína que atua no controle do ciclo celular, no reparo do DNA e na indução da apoptose. A forma mutada da p53 é incapaz de realizar essa função, resultando num reparo ineficiente do DNA, desencadeando a proliferação de células compostas de material genético instável, por conseguinte, o desenvolvimento de neoplasias. A restauração da atividade da p53 mutante ou a inativação, parece ser a esperança na busca de terapias gênicas específicas contra o câncer. O objetivo desta revisão é descrever, de acordo com estudos atuais, o gene Tp53, a proteína p53 e sua respectiva relação com a carcinogênese e a importância de diagnóstico prévio para o tratamento de neoplasias. Para elaboração deste artigo, foram realizadas pesquisas em determinados bancos de dados científicos, com delimitação de período estimado em vinte anos, buscando estudos relacionados ao tema. Conclui-se que o aconselhamento genético é atualmente a melhor forma de detecção de mutações em TP53 quanto em outros genes, evitando a forma grave da carcinogênese e aumentando o tempo de sobrevivência do paciente.

Palavras-chave: p53; Câncer; Neoplasias; Li-Fraumeni; Mutação.

TP53 TUMOR SUPPRESSOR GENE AND ITS ASSOCIATION WITH HUMAN NEOPLASMS: a literature review

ABSTRACT: The Tp53 gene has a tumor suppressor function and encodes an important phosphoprotein that acts on cell cycle control, DNA repair and apoptosis induction. The mutated form of p53 is unable to perform this function, resulting in inefficient DNA repair, triggering the proliferation of cells composed of unstable genetic material, hence the development of neoplasms. Restoring mutant p53 activity or inactivation seems to be the hope in the search for cancer-specific gene therapies. The objective of this review is to describe, according to current studies, the Tp53 gene, the p53 protein and their respective relationship with carcinogenesis and the importance of prior diagnosis for the treatment of neoplasms. To elaborate this article, researches were carried out in certain scientific databases, with delimitation of the estimated period of twenty years, searching studies related to the theme. It is concluded that genetic counseling is currently the best way to detect mutations in TP53 as in other genes, avoiding the severe form of carcinogenesis and increasing patient survival time.

Keywords: p53; Cancer; Neoplasms; Li-Fraumeni; Mutation;

1. INTRODUÇÃO

A história científica e a interpretação das funções celulares da proteína p53 foi e continua sendo rodeada por paradigmas (SOUSSI, 2010). Sua função molecular tem

¹ Artigo apresentado no curso de graduação em Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná como pré-requisito para a conclusão do curso, sob orientação da professora Ms. Natália Faria Romão. E-mail: nataliaromao2@gmail.com.

² Rayane Jesus de Freitas, graduanda em Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, 2019. E-mail: rayanefreitasjipa@gmail.com.

sido estudada com grande interesse por cientistas desde a descoberta em 1979 pelo cientista Michel Kress, que associou antígenos T do vírus SV40 (polioma) com a expressão da proteína p53 no núcleo celular (LIESCHKE et al., 2019). Durante os anos 70 a p53 foi dita e apontada como um oncogene, e finalmente por volta de 1990 foi reconhecida como supressor tumoral, encontrando-se mutado ou deletado em 50% das neoplasias humanas (SCHNEIDER, 2007).

A p53 é extremamente sensível e capaz de reconhecer quaisquer mutações no DNA decorrentes de fatores intrínsecos e extrínsecos (LIMA et al., 2012), tendo a função de controlar a replicação de células contendo DNA mutado e induzir a apoptose em casos de danos moleculares irreversíveis (CASSALI; SILVA; SERAKIDES, 2004).

Em normalidade a proteína p53 é mantida em níveis baixos, já os tumores possuem uma quantidade elevada. Em mutação, esta adquire um arranjo mais resistente à degradação, em relação com a proteína selvagem. Uma mutação de forma definida ou estendida no gene TP53 altera de maneira expressiva a proteína p53, resultando numa falha de mecanismo, que impede a parada do ciclo celular e o disparo de apoptose. As mutações que lesam o gene em questão, são as mais frequentes em diagnóstico de cânceres humano, com aproximadamente 50% a 80% dos casos. A grande atenção ao TP53 é devido à sua atividade na supressão tumoral, aumentando o tempo de estabilidade celular e inibindo o desenvolvimento de neoplasias (HAMÚ et al., 2007).

As mutações germinativas no gene desencadeiam na Síndrome de Li-Fraumeni (LFS), uma doença de herança autossômica dominante que vem sendo muito relacionada a tumores de tecidos moles, sistema nervoso central, leucemia, mamários, carcinoma adrenocortical e sarcoma de ossos (GIACOMAZZI et al., 2015).

Nos tratamentos de neoplasias, foram feitas inúmeras tentativas de retomada da atividade da p53 mutada, no entanto, devido à sua obscuridade na sinalização nenhuma terapia alcançou o êxito esperado. Sabe-se atualmente que a deleção genômica do gene TP53 atinge genes vizinhos, o que oportuniza células cancerígenas com a deleção hemizigótica do TP53, suscetíveis a supressão destes, dificultando ainda mais as terapias de alguns tipos de tumores (LIU et al., 2015).

O objetivo desta revisão é descrever de acordo com estudos atuais o gene TP53 e a proteína p53, sua respectiva relação com a carcinogênese e a importância de diagnóstico prévio para o tratamento de neoplasias.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa. Para realização, designamos a identificação e delimitação do assunto facilitando assim as buscas dos descritores em plataformas científicas. Neste estudo foram classificados, selecionados e utilizados como banco de dados as seguintes fontes: PubMed, Scielo, Google Scholar e Capes. Os descritores classificados em fator relevante para o título da pesquisa foram: “p53”, “Mutação Gênica”, “Proto-oncogene”, “Li-Fraumeni”, “Câncer” e “Neoplasia Maligna” (Tabela 1), sendo selecionados os documentos publicados entre os anos de 2002 e 2019 em idioma nacional (português), inglês e espanhol. Foram realizados os downloads e separados por pastas de acordo com sua plataforma, ao final foram selecionados 53 arquivos que abordam assuntos relacionados ao gene TP53 e p53, síndrome de Li-Fraumeni, neoplasias malignas relacionadas ao gene, bem como teses de mestrados e doutorados na área da oncologia que abordavam o assunto “gene TP53”.

Destes, foram descartados 19, utilizando-se ao fim o número de 34 artigos. Os selecionados foram organizados por meio de fichamento após a leitura dos títulos e resumos e as principais partes foram transcritas para um arquivo no Word afim de facilitar a escrita do artigo. O critério de exclusão utilizado, foram os que não abordavam de maneira clara e completa sobre o assunto ou fugiam do objetivo principal da revisão. Os resultados obtidos foram divididos por tópicos a fim proporcionar uma leitura organizada e completa.

Tabela 1: Quantidade de trabalhos encontrados em plataformas on-line.

TERMOS	SCIELO	PUBMED	GOOGLE SCHOLAR	CAPES
p53	6.127	4882	2.320.000	352.714
Neoplasia Maligna	544	1.088	55.000	3.191
Mutação Gênica	28	623	23.000	69
Proto-Oncogene	82	221.847	541.00	137.541
Câncer	17.422	3.960.793	228.000	5.847.575
Li-Fraumeni	12	1.430	31.000	7.719

Legenda: SciELO = Scientific Electronic Library Online; PubMed = National Library of Medicine; Google Scholar = Google Acadêmico; CAPES = Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante de novas técnicas e o desenvolvimento de tecnologias cada vez mais inovadoras, a genética junto a bioinformática vem traçando horizontes e prometem chegar a uma funcionalidade de reparo genético nas terapias oncogênicas (ARRUDA et al., 2008). Estudos demonstraram que a reativação da atividade da p53 mutante através de peptídeos que restaurem sua conformação ou interajam com o domínio de ligação do DNA parecem ser a esperança na busca de terapias gênicas específicas contra o câncer, considerando que alguns estudos têm tido resultados positivos com técnicas que envolvem cultivo celular, compreensão da bioquímica de ação e diagnóstico molecular (PIMENTA et al., 2013). A inativação da proteína mutada apresenta-se como uma solução essencial em muitas neoplasias e na formulação de drogas que restaurem sua função primária (JÚNIOR; MAIA; KLUMB, 2002).

Perante tamanha importância na manutenção do genoma, a mutação ou inativação da p53 estão relacionadas ao surgimento de neoplasias por levar ao aumento exacerbado de células compostas por DNA mutado (FETT-CONT; SALLES, 2002). Estudos sobre o gene TP53 e sua proteína são numerosos realizados nas neoplasias, e têm apontado que pacientes contendo mutações neste, possuem um pior prognóstico da doença, portanto, alguns pesquisadores afirmam que a causa das mutações podem ser específicas de paciente para paciente, o que dificulta na prática clínica (JÚNIOR; MAIA; KLUMB, 2002).

A carcinogênese humana está relacionada a diversos fatores que contribuem no reparo e estabilidade genética, sendo envolvidos diversos genes além do TP53 e a proteína p53 (PIMENTA et al., 2013). Existe uma correlação entre vírus do HPV e a super expressão do gene, hoje sabe-se que a ação de agentes infecciosos junto a fatores extrínsecos são os grandes geradores de mutações genéticas (MACEDO; ROCHA, 2003). O câncer ceifa a vida de milhões de pessoas todos os anos e a possibilidade de identificação molecular dos polimorfismos genéticos significa para a população uma nova chance, pois podem ser diagnosticados precocemente e conseqüentemente evitados por meio do desenvolvimento de terapias genéticas (FETT-CONT; SALLES, 2002).

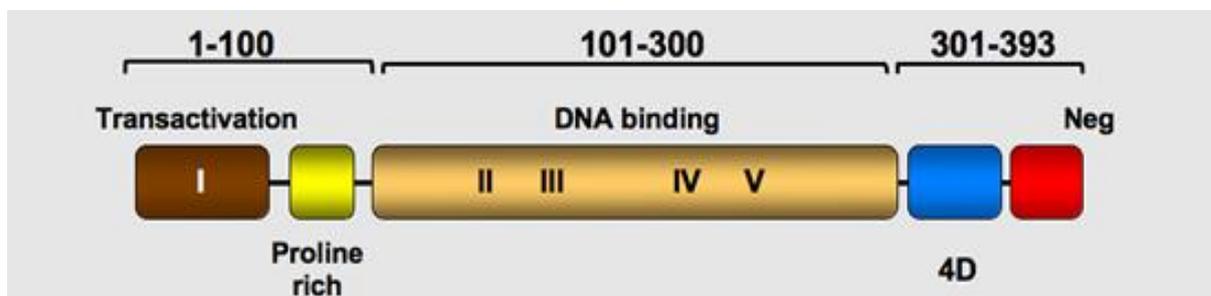
ESTRUTURA E FUNÇÃO

O gene TP53 se encontra no cromossomo 17 posição p13.1, possui 20kb de extensão e compõe-se em 11 éxons, sendo de 2 a 11 codificantes de uma fosfoproteína de 393 aminoácidos e 53kDa (FETT-CONT; SALLES, 2002).

Este gene possui função supressora de tumor e o produto de sua expressão é a p53, a qual recebe essa denominação em decorrência de seu peso molecular de 53kDa. Entre outros envolvidos, o TP53 é consagrado como “guardião do genoma” na carcinogênese humana, sendo um dos mais estudados e avaliados no campo das neoplasias, considerando a sua importância na compreensão da oncogênese e papel biológico (NOVELLINO et al., 2003).

A proteína p53 dispõe em sua cadeia 393 aminoácidos, e por sua vez ativada, origina um complexo homotetramérico composto por quatro unidades idênticas que reconhecem uma sequência exclusiva de DNA, oportunizando a regulação e a transcrição de vários genes. A p53 engloba vários domínios bem definidos em cada monômero, sendo eles: o domínio da transativação N-terminal (1–73); uma região com resíduos de prolina conservados em p53, contendo um segundo domínio de transativação (63–97); domínio central conservado DNA-ligante, onde ocorre 90% das mutações identificadas em humanos (94–312); o carboxi-terminal de tetramerização (324–355); e por fim, um domínio básico não estruturado (360-393) (ABREU, 2008) (figura 1).

Figura 1: Ilustração estrutural da proteína P53.



Legenda: De 1 a 42 do terminal amino; Região 40 a 92 domínio altamente conservado; Região 93 a 100 contém resíduos de prolina repetidos em série que são conservados na maioria dos p53; Na região central 101 a 306, domínio de ligação com o DNA; O domínio de Oligomerização 307 a 355, 4D consiste em uma cadeia beta, seguida por uma hélice alfa necessária para a dimerização; O terminal carboxi (356 a 393) contém 3 sinais de localização nuclear (NLS) e um domínio de ligação ao DNA não específico que se liga ao DNA danificado. (The P53, 2017).

Algumas vias de sinalização são dependentes da proteína p53, em condições de estresse, o fator de transcrição sistematiza a expressão de genes alvo que participam de respostas celulares (MENENDEZ; INGA; RESNICK, 2009). O p21 (CDKN1A) é um gene ativado pela p53 que codifica um inibidor de quinases dependente de ciclina, sendo um gene regulador do ciclo celular. A ativação da p53 desencadeia a interrupção do ciclo celular em fase de G1 permitindo que as células façam o reparo do DNA antes mesmo de passar para fase S e da replicação. Nas outras células, a ativação da p53 resulta no disparo do mecanismo de apoptose, que é a morte programada da célula (PIMENTA, 2012).

FATORES DE RISCO

A p53 é expressa normalmente em níveis baixos na célula, mas alguns sinais podem ativar sua expressão, e em resposta ocorre o acúmulo desta no interior celular. Estes sinais incluem o estresse genotóxico, ativação de oncogenes, hipóxia, radiação UV e interação de vírus como o do HIV, HPV e EBV (MACEDO; ROCHA, 2003). Em níveis normais é encontrada no núcleo celular primariamente e a translocação núcleo-citoplasma é regulada durante o ciclo celular. A p53 se acumula no citoplasma durante a fase de G1 e entra no núcleo durante a fase de transição G1/S. Rapidamente, após o início da fase S, volta para o citoplasma. De acordo com (LANG et al., 2004), o acúmulo de algumas formas de p53 mutante (R175H e R273H) podem acarretar a perda de função da proteína, bem como, influenciar e aumentar a capacidade metastática dos tumores. Existem dois mecanismos de exportação da p53 ao núcleo, primeiramente ela pode ser transportada por dineínas (proteínas transportadoras) e uma rede de microtúbulos que reconhecem a região N-terminal de p53 ou pela sinalização nuclear contida na região C-terminal (ABREU, 2008).

Uma única quebra na estrutura da dupla fita de DNA pode induzir o aumento da proteína e a sua quantidade intracelular é determinada pela taxa relativa entre produção e degradação, visto que esta é realizada através da proteólise pela ubiquitina, que marca proteínas inviáveis para que sejam degradadas pelo proteassoma (PIMENTA, 2012). A MDM2 humana é uma proteína que possui um papel muito importante nesse processo, pois quando a p53 se encontra em excesso, liga-se à região regulatória do gene MDM2 estimulando sua transcrição. Após a

tradução, a MDM2 se liga em p53 e estimula a formação de grupos de ubiquitina na região carboxi-terminal, desencadeando a degradação. Como consequência, ocorre a diminuição da concentração de p53 e a transcrição da MDM2, fechando o feedback (NISKIER, 2007).

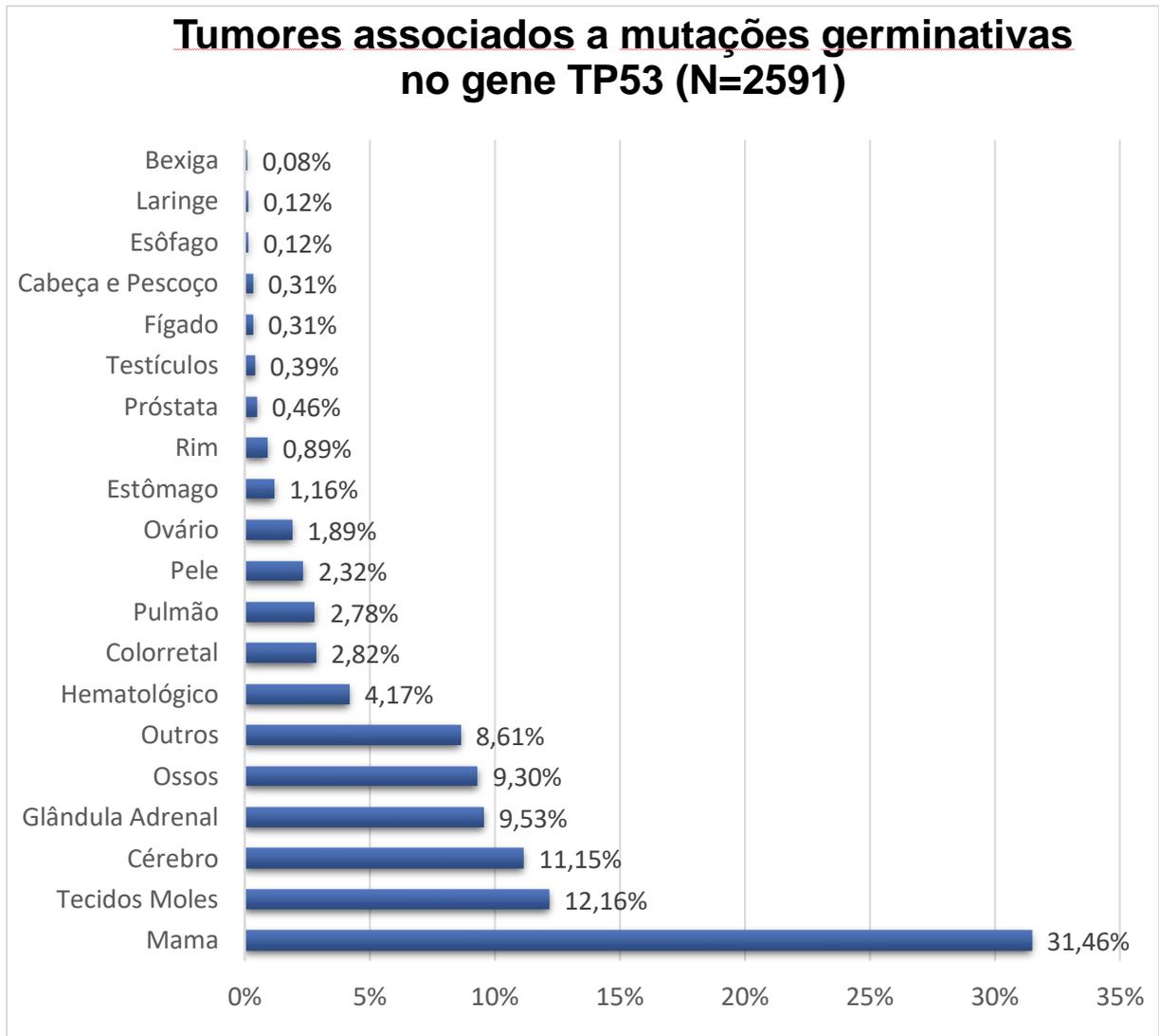
Na ausência da proteína ou na presença desta mutada, células contendo DNA lesado perdem seu mecanismo de controle do ciclo celular e de reparo, se proliferando desordenadamente. Assim, conseqüentemente evolui para formação de um tumor maligno. Salienta-se que diversas técnicas moleculares vêm sendo estudadas para detecção de mutações no gene Tp53, incluindo sequenciamento tradicional pelo método de Sanger e detecção de grandes rearranjos, que avaliam todo o gene por completo. Foram identificadas mais de 300 mutações pontuais do tipo *missense* (troca de nucleotídeo) distribuídas em regiões específicas do gene (Hot Spots), mais especificamente entre os éxons 5 a 8 que codificam o domínio de ligação ao DNA da proteína p53 (GIACOMAZZI et al., 2015), mas também podem ocorrer mutações do tipo *nonsense* (Deleção), em decorrência de deleções de porções no gene ou inserção de nucleotídeos, podendo levar a um *stop codon* (KLUMB, 2002).

TIPOS TUMORAIS ENVOLVIDOS

Mutações somáticas estão presentes em 50% dos tumores de praticamente todos os tipos de cânceres, tornando o TP53 o gene mais mutado das neoplasias, já os tumores germinativos causam uma predisposição maior aos *core cancers* “tumores típicos” que são os osteossarcomas, sarcomas de partes moles, câncer de mama, tumores de sistema nervoso central, tumores adrenocorticais e leucemias, porém essa associação ainda não tem motivo conhecido, visto que o TP53 é expresso da mesma maneira nas duas linhagens e suas mutações somáticas acontecem em outros tipos tumores (ANDRADE, 2016).

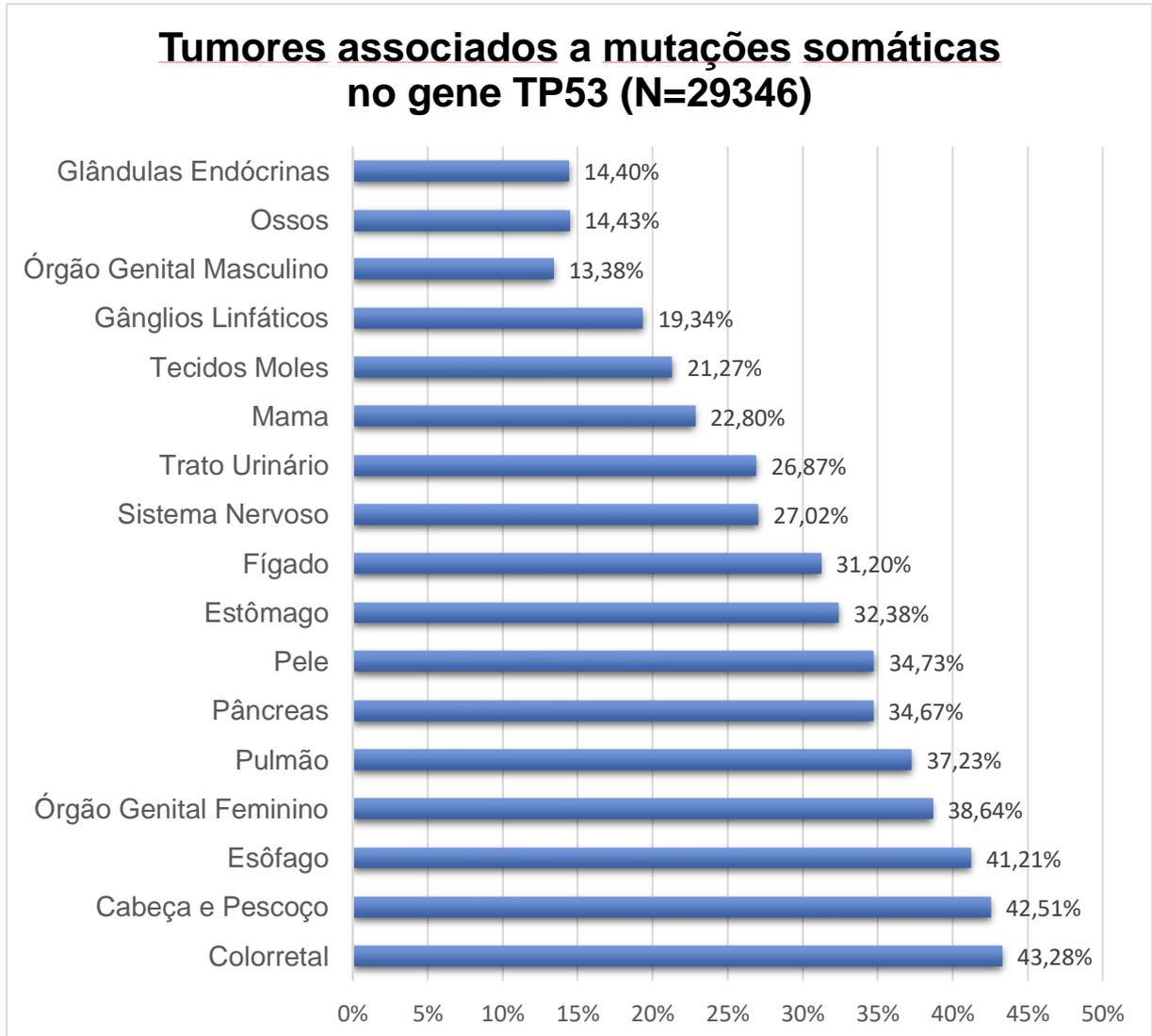
De acordo com o banco de dados da IARC (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer), os números atuais relativos aos tipos tumores que mais apresentam mutações germinativas e somáticas de p53 estão expostos nas Figuras 1 e 2.

Figura 1: Tumores associados a mutações germinativas de TP53.



Fonte: IARC, 2019.

Figura 2: Tumores associados a mutações somáticas de TP53.



Fonte: IARC, 2019.

Dentre os tumores de linhagem somática, o câncer colorretal se encontra entre os mais incidentes, seguido por tumores de cabeça e pescoço, esôfago e órgãos genitais femininos (PARREIRAS et al., 2013), conforme ilustrado no gráfico 2.

De acordo com os estudos de (OSSA; MOLINA; COCK-RADA, 2016) dentre os tumores de linhagem germinativa, os sarcomas de tecidos moles, osteossarcomas, câncer de mama, tumores cerebrais e leucemias, são os mais frequentes conforme demonstrado no gráfico 1.

Menciona-se que na formação de tumores, as mutações de inativação de ambos os alelos do gene TP53 ocorrem aleatoriamente, sendo necessário dois eventos distintos na célula somática, portanto, alguns indivíduos herdam com menos frequência um alelo com mutação, e desse modo, necessitam apenas de um evento que afete uma cópia normal desse gene existente para que ocorra a perda da atividade supressora (YÁÑEZ et al., 2019).

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Os indivíduos que herdam o alelo mutado, possuem uma síndrome rara denominada por Li-Fraumeni (SLF), e estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de tumores malignos como sarcoma, tumores de mama, leucemias, linfomas e tumores cerebrais (PINTO et al., 2002).

Esta síndrome possui um padrão de herança autossômica dominante de alta penetrância, no qual 50% dos indivíduos portadores tem possibilidades de desenvolver neoplasias malignas antes dos 30 anos (BARBOSA et al., 2015).

Apresenta-se como uma doença fenotipicamente e geneticamente heterogênea que se caracteriza por suas aparições precoces de tumores em um indivíduo e em vários membros de sua família (NEFFA, 2018). Esta condição se dá por mutações germinativas hereditárias do gene TP53 que desempenha função de supressão tumoral (OSSA; MOLINA; COCK-RADA, 2016). Os tumores com maior índice de prevalência são os de mama, sendo 25% diagnosticadas em pacientes com menos de 30 anos e 89% em mulheres com menos de 50 anos (PINTO et al., 2002).

Em famílias portadoras de SLF, o câncer de mama surge em idade precoce, ≤ 35 anos, assim como os outros tipos tumorais, sendo então necessário a investigação de mutações de TP53 em casos de negatividade para BRCA (marcador tumoral mamário e ovariano) (ILANA ZALCBURG RENAULT et al., 2017).

Estudos atuais demonstraram que mutações específicas do TP53, conhecidas como p.R337H encontram-se presentes em 1 a cada 300 recém-nascidos nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, apresentando histórico familiar para SLF (GIACOMAZZI et al., 2015). A mutação identificada no Brasil de linha germinativa foi localizada na troca do aminoácido arginina por histidina no códon 337 (R337H CGC → CAC), correlacionando com a neoplasia, embora a variedade de tumores presentes na síndrome ainda é incerta (BORGES; AYRES, 2015).

O que explica essa quantidade de casos isolados nas regiões Sudeste e Sul do país, é que durante o final do século XVII e início do século XVIII o Brasil foi colonizado por imigrantes Portugueses portadores da mutação de R337H de padrão heterogêneo, que permaneceu até a atualidade em razão da grande disseminação de descendentes entre as regiões descritas, já entre as regiões Norte e Centro-Oeste os registros da síndrome são escassos (ACHATZ; ZAMBETTI, 2016).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O aconselhamento de sequenciamento genético deve ser indicado para famílias com indivíduos que apresentaram diagnóstico de câncer, com a finalidade de detectar possíveis mutações genéticas em fase assintomática, possibilitando o início dos cuidados e até mesmo o atenuamento dos efeitos mais agressivos da doença, proporcionando qualidade de vida e uma menor morbi-mortalidade (DANTAS et al., 2009).

Na terapia anticâncer, os métodos de quimioterapia e radioterapia trabalham com o mecanismo apoptótico celular, uma vez que estes tratamentos danificam o DNA ativando o gene TP53 e a expressão da p53, no entanto as células cancerígenas com mutações na p53 não sofrem ação do gene, rejeitando ao tratamento se tornando “imortais” (LIMA et al., 2012).

Nos tratamentos gênicos o intuito é transferir material genético funcional para células que apresentam DNA mutado, substituindo ou complementando esses genes responsáveis pelos danos moleculares, os cientistas estudam a terapia genética como uma medida de controle de células resistentes à apoptose visto que a p53 ocupa centralidade nos processos neoplásicos (FETT-CONT; SALLES, 2002).

Em uma das terapias utilizadas, baseia-se em introduzir o gene TP53 diretamente no tumor por meio de vetores adenovirais quando há ausência ou

mutação de p53, com o intuito de restaurar a atividade da proteína nas células envolvidas. A vantagem dessa técnica é que ela afeta diretamente o alvo e não gera danos citotóxicos em geral (LAU et al., 2008).

O uso do Nutlin-3 que é um antagonista da proteína de duplo minuto (MDM2) à base de imidazolina interrompe a interação MDM2-p53, apresentou eficácia sem causar danos ao organismo. Ele trabalha suprimindo o crescimento celular e induz a apoptose na ausência de p53 selvagem, desenvolvendo um mecanismo independente da proteína (LIMA et al., 2012).

O potencial terapêutico envolvendo a p53 é enorme e despertou o interesse científico na medicina nos últimos anos, porém para que o tratamento ocorra de maneira desejada, o controle da expressão do gene necessita ser acompanhado minuciosamente para que os efeitos não se tornem contrários aos desejados (LAU et al., 2008).

4. CONCLUSÃO

As dúvidas sobre o gene TP53 e a função da sua proteína de expressão ainda são muitas, mas já é sabido que mutações desencadeiam a falha da atividade da p53, tendo como consequência o reparo e um mecanismo apoptótico ineficientes, possibilitando o desenvolvimento de neoplasias.

A avaliação de mutações do gene TP53 apresenta-se como um método útil na identificação precoce das neoplasias em indivíduos expostos a agentes mutagênicos em situações clínicas, nas quais o tumor ainda não progrediu significativamente ou para apontar um prognóstico de carcinogêneses. O sequenciamento e o aconselhamento genético mostram-se como estratégias de diagnóstico e prognóstico ao paciente acometido pela mutação. Podemos enfatizar que pessoas com histórico familiar de neoplasias, devem realizar o exame para que as medidas sejam tomadas antes mesmo da manifestação da doença.

Portanto, se torna evidente que as pesquisas necessitam de continuidade e possuem os critérios fundamentais para a descoberta do tratamento adequado e eficiente para cada paciente acometido pela doença.

5. AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pelas bênçãos concedidas, pelo sustento em momentos de agonia e desespero, onde o cansaço domina e desmotiva, porém, o meu senhor, esteve sempre ao meu lado.

À minha orientadora pelos ensinamentos e exemplos compartilhados ao longo da graduação e por ter aceitado participar deste momento tão importante da minha vida. Gratidão.

Aos meus pais **Evanei Nunes de Freitas** e **Neuda Gonçalves de Jesus**, que sempre me induziram a buscar o conhecimento desde muito criança. É necessário evidenciar que além de pai, primeiro professor, foi um grande e dedicado educador, não só para mim, quanto para centenas de outros. Me ensinaram também a nunca desistir dos meus sonhos, mesmo encontrando inúmeras dificuldades pelo caminho, sabíamos que não seria fácil, mas hoje estamos comemorando mais uma fase concluída. Obrigada mãe por todo esforço e garra, levo comigo o exemplo de mulher aguerrida e destemida que és. Meu amor por vocês não tem tamanho tão menos palavras. Vocês são a razão de tudo, fazem parte de cada pedacinho desta trajetória, por isso dedico essa vitória inteiramente a vocês!

Aos meus irmãos **Raynan**, **Maria Eduarda** e **Eva Luiza**, que vocês cresçam no caminho da sabedoria e me citem nos agradecimentos de seus respectivos TCC's, estarei sempre ao lado de todos e torcendo por cada conquista!

Aos meus entes queridos **Julia Freitas**, **Juarez Freitas**, **Maria Francisca Freitas**, **Maria Freitas** e **Marly Freitas** (*in memoriam*) que infelizmente foram vítimas do câncer. Eles são os grandes responsáveis pelo meu interesse científico em neoplasias. Dedico com profundo sentimento este estudo em memória de todos.

Aos meus queridos avós **Eva Freitas** (*in memoriam*) e **Alcides Freitas**, por me ensinarem a humildade e o amor. Obrigada por fazerem parte da minha vida de maneira tão próxima e fraternal, amo vocês incondicionalmente.

À minha família pelo apoio motivacional.

Ao meu namorado, amigo e companheiro **Darlan Fernando Campanha**, por toda paciência, motivação, compreensão, companheirismo e carinho, você me ajudou a reter forças para isso acontecer. Obrigada por tudo, amo-te.

Aos membros da banca examinadora por ter aceitado o convite em contribuir com este trabalho.

Aos meus professores Mestres e Doutores, por coadjuvar ao longo de minha trajetória acadêmica com grandes ensinamentos teóricos, práticos e éticos. Sem vocês eu não teria chegado até aqui. Minha eterna admiração e gratidão.

REFERÊNCIAS

ABREU, D. C. B. **Imunodeteção da proteína p53 em câncer de mama. Um importante fator prognóstico?**. 2008. 90f. Dissertação (Mestrado em Genética) - Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2008.

ACHATZ, M. I.; ZAMBETTI, G. P. The Inherited p53 Mutation in the Brazilian Population. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 12, n. 6, p. 1–10, 2016.

ANDRADE, R. C. Caracterização Molecular de pacientes com suspeita clínica de Síndrome de Li-Fraumeni e Li-Fraumeni Like. **INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**, p. 1–201, 2016.

ARRUDA, J. T. et al. Proteína p53 e o câncer: controvérsias e esperanças. **Estudos, Goiânia**, v. 35, n. 1/2, p. 123–141, 2008.

BARBOSA, O. V. et al. Angiossarcoma em mama previamente irradiada em paciente portadora da síndrome de Li-Fraumeni. Um relato de caso. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 133, n. 2, p. 151–153, 2015.

BORGES, L. M.; AYRES, F. M. R337H mutation of the TP53 gene as a clinical marker in cancer patients: A systematic review of literature. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 4, p. 17034–17043, 2015.

CASSALI, G. D.; SILVA, A. E.; SERAKIDES, R. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v. 34, n. 2, p. 625–633, 2004.

DANTAS, É. L. R. et al. Genética do Câncer Hereditário. **Revista Brasileira de Cancerologia**, p. 263–269, 2009.

FETT-CONT, A.; SALLES, A. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, n. 2, p. 85–89, 2002.

GIACOMAZZI, C. R. et al. Pediatric cancer and Li-Fraumeni/Li-Fraumeni-like syndromes: A review for the pediatrician. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 3, p. 282–289, 2015.

HAMÚ, C. S. et al. Codon 72 polymorphism of the TP53 gene in patients suspected to have CML. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 4, p. 346–350, 2007.

IARC TP53 database, 2019. França. Disponível em: < <http://p53.iarc.fr/>>. Acesso em: 15 nov.2019.

ILANA ZALCBERG RENAULT et al. Oncogenética. **Inovar Saúde**, p. 1–60, 2017.
JÚNIOR, G. B. C.; MAIA, R. C.; KLUMB, C. E. P53 E As Hemopatias Malignas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 419–427, 2002.

JÚNIOR, G. B. C.; MAIA, R. C.; KLUMB, C. E. P53 E As Hemopatias Malignas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 419–427, 2002.

KLUMB, C. E. Avaliação dos métodos de detecção das alterações do gene e proteína P53 nas neoplasias linfóides. **Rev.bras.hematol.hemoter.**, v. 24, n. 2, p. 111–125, 2002.

LANG, G. A. et al. Gain of function of a p53 hot spot mutation in a mouse model of Li-Fraumeni syndrome. **Cell**, v. 119, n. 6, p. 861–872, 2004.

LAU, L. M. S. et al. HDM2 antagonist Nutlin-3 disrupts p73-HDM2 binding and enhances p73 function. **Oncogene**, v. 27, n. 7, p. 997–1003, 2008.

LIESCHKE, E. et al. Discussion of some ‘knowns’ and some ‘unknowns’ about the tumour suppressor p53. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 11, n. 3, p. 212–223, 2019.

LIMA, C. et al. P53 gene: major mutations in neoplasias and anticancer gene therapy. **Ciência Rural**, v. 42, n. 5, p. 845–853, 2012.

LIU, Y. et al. TP53 loss creates therapeutic vulnerability in colorectal cancer. **Nature**, v. 520, n. 7549, p. 697–701, 2015.

MACEDO, A. VAZ DE; ROCHA, M. O. DA C. Infecção pelo vírus epstein-barr e oncogênese. **Rev Med Minas Gerais**, v. 13, n. 4, p. 262–72, 2003.

MENENDEZ, D.; INGA, A.; RESNICK, M. A. The expanding universe of p53 targets. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 10, p. 724–737, 2009.

NEFFA, F. Síndrome de Li Fraumeni. Análisis clínico de un caso y revisión de la literatura. **Revista Uruguay de Medicina Interna**, v. 3, n. 2, p. 20–26, 2018.

NISKIER, R. F. B. **ANÁLISE MOLECULAR DOS ÉXONS 8 A 11 DO GENE DA p53 EM AMOSTRAS DE CÂNCER DE COLO DO ÚTERO NO RIO GRANDE DO NORTE**. 2007. 66f. Dissertação (Pós Graduação em genética e biologia molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de biologia celular e Genética, Natal, 2007.

NOVELLINO, A. T. N. et al. Análise da imunoexpressão do PCNA e p53 em carcinoma de células escamosas oral: correlação com a gradação histológica de malignidade e características clínicas. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, n. 5, p. 458–464, 2003.

OSSA, C. A.; MOLINA, G.; COCK-RADA, A. M. Síndrome de Li-Fraumeni. **Biomédica**, v. 36, n. 36, p. 182–7, 2016.

PARREIRAS, F. C. et al. Genetic aspects of colorectal cancer and its impact on disease management. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 23, n. 2, p. 221–227, 2013.

PIMENTA, V. DE S. C. **P53 E O CÂNCER: REVISÃO DA LITERATURA**. 2012. 44f.

Dissertação (Pós Graduação em ciência animal) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

PIMENTA, V. DE S. C. et al. PAPEL DA PROTEÍNA P53 NA PROLIFERAÇÃO NEOPLÁSICA. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, v. 9, n. 17, p. 1992–2007, 2013.

PINTO, F. N. et al. Mutações do gene p53 induzindo predisposição hereditária ao câncer : relato de um caso da síndrome de Li-Fraumeni * P53 gene mutation inducing hereditary cancer predisposition : case report of Li-Fraumeni syndrome *. **Revista Médica de São Paulo**, v. 81, n. 1/4, p. 42–46, 2002.

RENAULT, I. et al. Oncogenética. **Inovar Saúde**, p. 1–60, 2017.

SCHNEIDER, L. **Fibroadenoma E Tecido Mamário Normal Adjacente**. 2007. 63f. Dissertação (Pós Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, 2007.

SOUSSI, T. The history of p53. A perfect example of the drawbacks of scientific paradigms. **EMBO Reports**, v. 11, n. 11, p. 822–826, 2010.

YÁÑEZ, P. G. Y. et al. Li – Fraumeni syndrome heterogeneity. **Clinical and Translational Oncology**, v. 2, n. 0123456789, p. 1–11, 2019.