

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO – FEVASF
ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE – ESMA
CURSO DE BIOMEDICINA
ALINE SILVA CAMPOS

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI: UMA REVISÃO SOBRE A PROTEÍNA
SUPRESSORA DE TUMOR

IGUATAMA – MG

2020

ALINE SILVA CAMPOS

**SÍNDROME DE LI-FRAUMENI: UMA REVISÃO SOBRE A PROTEÍNA
SUPRESSORA DE TUMOR**

Trabalho de Conclusão de Curso I
apresentado ao curso de graduação em
Biomedicina da Faculdade de Iguatama –
FEVASF como requisito parcial para
aprovação na matéria de Trabalho de
Conclusão de Curso I.
Orientador (a): Prof. Esp. João Arthur de
Carvalho

IGUATAMA – MG

2020

Biblioteca Central "Alto São Francisco"

C172s Campos, Aline Silva.

Síndrome de Li-Fraumeni: uma revisão sobre a proteína supressora de tumor. / Aline Silva Campos. Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2020.

36f.

Orientador: Esp. João Arthur de Carvalho.

Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama, 2020.

1. Gene TP53. 2. Proteína supressora. 3. Mutação R337H. I. Título.

CDU 616-006

Catálogo elaborado na Fonte pela Bibliotecária

Letícia Helena Melo- CRB6-2953

ALINE SILVA CAMPOS

**SÍNDROME DE LI-FRAUMENI: UMA REVISÃO NA PROTEÍNA SUPRESSORA DE
TUMOR**

Trabalho de Conclusão de curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Faculdade de Iguatama –
FEVASF como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. João Arthur de Carvalho

BANCA EXAMINADORA

Prof. Esp. João Arthur de Carvalho

Orientador

Prof^a. Dr. Ana Carolina Oliveira Duarte

ESMA

Prof^a. Ms. Livia Cristina Santos

ESMA

Iguatama, 23 de Setembro de 2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu forças para enfrentar todos os obstáculos.

Aos meus pais por estarem sempre comigo me apoiando e incentivando a sempre buscar pelos sonhos que almejo. Ao meu noivo, que é sempre muito compreensivo, paciente e parceiro. E a todos meus familiares, minhas avós, meu avô, tios, tias, primas e primos, e em especial ao meu primo Júnio que não está mais presente fisicamente, mas sempre estará presente em meu coração. “Obrigada primo por todo o aprendizado, as risadas, você é e sempre será meu maior orgulho, minha maior inspiração. Obrigada por tudo!”

A todos os meus amigos e colegas que fizeram parte dessa jornada em especial a Daniele, Fernanda, Gabriela, Mariana, Nathália, Poliana e Vinícios, obrigada pelas risadas, pelo companheirismo, pelo crescimento profissional e pessoal.

E a todos os funcionários e professores pela dedicação, auxílio, paciência e empenho a ensinar, admiro muito todos vocês como profissionais e pessoas, em especial meu orientador João Arthur pelo suporte e incentivo.

Dedico esse trabalho primeiramente à Deus, meus pais, por sempre me apoiarem e incentivarem a nunca desistir dos meus sonhos, e ao meu noivo, por sempre me apoiar e me dar forças para superar as dificuldades.

“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.”

(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) e sua variante (LFL) são caracterizadas pelo aparecimento de múltiplos tumores em idade jovem, sendo uma síndrome autossômica dominante, rara de predisposição ao câncer frequentemente associada a mutação germinativa no gene supressor de tumor *TP53*. Este gene é responsável por codificar a proteína p53 que está envolvida na regulação do ciclo celular, e age verificando presença de alguma alteração na sequência do genoma, decorrente de uma replicação defeituosa do DNA. Caso ocorra algumas lesões por agentes químicos, físicos ou biológicos, a p53 através de uma cascata de reações, impedirá o processo de mitose. Deste modo, o presente estudo objetivou-se por uma abordagem metodológica exploratória, utilizando plataformas bibliográficas e abordando aspectos básicos e essenciais da síndrome de Li-Fraumeni, em especial sobre o gene supressor de tumor.

Palavras-chave: Gene *TP53*; Proteína supressora de tumor p53; Mutação na linha germinativa; Proteína mdm2; Mutação R337H.

ABSTRACT

Li-Fraumeni syndrome (LFS) and its variant (LFL) are characterized by the appearance of multiple tumors at a young age, being an autosomal dominant syndrome, a rare cancer predisposition often associated with germline mutation in the tumor suppressor gene TP53. This gene is responsible for encoding the p53 protein that is involved in the regulation of the cell cycle, and acts by checking for the presence of any change in the genome sequence, due to a defective DNA replication. In the event of by chemical, physical or biological agents, p53 through a cascade of reactions will prevent the process of mitosis. Thus, the present study aimed at an exploratory methodological approach, using bibliographic platforms and addressing basic and essential aspects of the Li-Fraumeni syndrome, especially on the tumor suppressor gene.

Keywords: TP53 gene; Tumor suppressor protein p53; Germ line mutation; Mdm2 protein; R337H mutation.

LISTA DE FIGURAS

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico.....	13
Figura 1 - Representação gráfica do gene TP53 (caixas) e a proteína p53 (cilindros)	16
Figura 2 - Ativação e atuações da p53.....	18
Figura 3 - Ciclo celular	20
Figura 4 - Via detalhada da autofagia	22
Figura 5 - Tumores associados com mutações na linhagem germinativa de TP53 ..	28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADR	Carcinoma adrenocortical
AMK	Quinase ativada por AMP
BECN1	<i>Beclin 1</i>
CDK	Quinase dependente de ciclina
GADD-45	Growth Arrest DNA Damage Inducible
LC3	Light chain 3
LFL	Síndrome de Li-Fraumeni Like
LFS	Síndrome de Li-Fraumeni
mTORC1	Mammalian target of rapamycin
PE	Fosfatidiletanolamina
P14Arf	Alternative Reading Frame
RE	Retículo endoplasmático
SNARE	Soluble NSF attachment receptor
SNC	Sistema nervoso central
SNPs	<i>Single Nucleotids Polimorphisms</i>
SO	Sarcoma ósseo
SPM	Sarcoma de partes moles
SQSTM1	Sequestosome 1
SV40	Vírus Símio 40
ULK1	UNC-51- like kinase 1

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVOS	13
1.1.1 OBJETIVO GERAL.....	13
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 MARCOS HISTÓRICOS DO <i>TP53</i>.....	15
2.2 CARACTERÍSTICAS DO GENE <i>TP53</i>.....	16
2.3 CARACTERÍSTICAS DA PROTEÍNA P53 E REGULAÇÃO PÓS- TRADICIONAL.....	16
2.4 FUNÇÃO	18
2.5 PERDA DA FUNÇÃO	19
2.6 IMPORTÂNCIA DA P53 NO CONTROLE DO CICLO CELULAR.....	20
2.7 P53 COMO REGULADORA DE AUTOFAGIA.....	21
2.8 EFEITO MODIFICADOR DO MDM2.....	23
2.9 POLIMORFISMO DO GENE <i>TP53</i>.....	23
2.10 CARACTERÍSTICAS DA MUTAÇÃO R337H EM <i>TP53</i>.....	24
3 METODOLOGIA	26
4 RESULTADOS.....	27
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia multifatorial, decorrente sobretudo de alterações genéticas, estilo de vida e fatores ambientais (FEARON, 1990). Atualmente o câncer é uma das doenças que alavanca mortes no mundo, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares (OPAS, 2018). O descobrimento de genes referentes ao câncer, possibilitou uma melhor compreensão das alterações genéticas decorrentes a alterações malignas, sendo a mutação do gene supressor de tumor p53, de fato, a principal mutação genética (LOHMAN *et al.*, 1993; POLLER *et al.*, 1993).

Na década de 60, Frederick Li e Joseph Fraumeni expuseram uma importante síndrome de predisposição ao câncer. Analisando prontuários e atestados de óbito de 648 crianças norte-americanas diagnosticadas com rhabdomyosarcoma. Dentre as histórias familiares dos pacientes analisados, foram identificadas quatro famílias que relataram vários indivíduos afetados por tumores, especialmente sarcoma e câncer de mama em crianças ou jovens adultos (MALKIN *et al.*, 1990).

A síndrome de Li Fraumeni (LFS) é uma síndrome rara, autossômica dominante de predisposição hereditária, ocasionada pela mutação germinativa do gene *TP53*, sendo este codificante da proteína p53, responsável pelo monitoramento da integridade do genoma (FUNK *et al.*, 1992; JACKS *et al.*, 1994; LANE, 1992). Pacientes com LFS demonstram 50% de chance de desenvolverem tumores antes de 40 anos de idade, contrapostos a 1% da população geral, e 90% desses portadores desenvolveram câncer até 60 anos de idade (BIRCH *et al.*, 2001).

O diagnóstico é inicialmente clínico famílias que preencherem os critérios serão elegíveis ao teste genético onde serão realizadas medidas de rastreamento e intervenções cirúrgicas (cirurgias profiláticas e quimioprofilaxia). Os critérios para o diagnóstico são: clássico LFS, variante Birch (LFL), Eeles, Chompret, Chompret modificado (LI *et al.*, 1988; BIRCH *et al.*, 1994; EELES, 1995; FREBOURG *et al.*, 2001) (Tabela 1).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico

Clássico Li e Fraumeni	Sarcoma na infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos) e familiar de 1º grau com qualquer câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) e familiar de 1º ou 2º grau que tenha o diagnóstico de câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) ou sarcoma em qualquer idade.
Variante Birch	Câncer na infância ou sarcoma, SNC ou ADR antes dos 45 anos e familiar de 1º ou 2º grau com câncer típico da síndrome de Li- Fraumeni em qualquer idade e familiar de 1º ou 2º grau com qualquer câncer antes dos 60 anos de idade.
Eeles	LFL- E1 - Presença de dois familiares de 1º ou 2º grau com tumor típico em qualquer idade (sarcoma, câncer de mama, tumor SNC, leucemia, ADR, melanoma, câncer de próstata, câncer pancreático). LFL- E2 - Sarcoma em qualquer idade no paciente índice com dois dos seguintes tumores (podendo estar presentes no mesmo indivíduo): câncer de mama (pacientes com idade inferior há 50 anos) e/ou tumor SNC, leucemia, ADR, melanoma, câncer de próstata e pâncreas (pacientes com idade inferior há 60 anos) ou sarcoma em qualquer idade.
Chompre	Sarcoma, SNC, ADR ou câncer de mama antes dos 36 anos e familiar de 1º ou 2º grau com câncer antes dos 46 anos ou familiar com múltiplos tumores primários em qualquer idade. Múltiplos tumores, incluindo dois que sejam do tipo sarcoma, ADR, mama ou SNC com o primeiro tumor diagnosticado antes dos 36 anos, independente da história familiar, ou ADR em qualquer idade independente da história familiar.
Chompret Modificado	Paciente índice com câncer típico da síndrome de Li- Fraumeni antes dos 46 anos e familiar de 1º ou 2º grau com câncer típico da Síndrome de Li- Fraumeni antes dos 56 anos (exceto câncer de mama, caso o probando tenha câncer de mama) ou múltiplos tumores. Paciente índice com múltiplos tumores, sendo pelo menos dois do espectro da LFS e o primeiro antes dos 46 anos ou ADR em qualquer idade ou câncer de mama antes dos 36 anos sem mutação nos genes BRCA1 ou 2.

Fonte: LI *et al.*, 1988; BIRCH *et al.*, 1994; EELES, 1995; FREBOURG *et al.*, 2001.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Consistiu na elaboração de uma detalhada revisão bibliográfica, mostrando o panorama atual da síndrome de Li-Fraumeni, com foco na mutação *TP53*.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Analisar a importância da síndrome para a predisposição ao câncer;
- Analisar a ocorrência da mutação no gene *TP53*;
- Compreender os principais tipos de câncer que acometem os portadores da síndrome.
- Assimilar as principais funções da p53;
- Entender como ocorre a perda de função da proteína p53.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Marcos históricos do *tp53*

O *TP53* foi descoberto em 1979, em um período que se acreditava na teoria viral, onde os vírus (vírus papiloma humano, vírus Epstein Baar e o vírus Símio 40) eram apontados como fundamentais responsáveis pela oncogênese. Com a identificação e caracterização do *TP53* a teoria viral passou a não ser mais aceita, dando início à era atual genômica e conduzindo a um melhor entendimento sobre o papel que a oncogênese e os genes supressores de tumor exercem na alteração maligna (KRESS *et al.*, 1979).

O *TP53* é o gene mais constantemente mutado, e grande maioria dos cânceres apresentaram mecanismos para inibição desse gene (LEVINE *et al.*, 1991). O *TP53* foi constatado pela primeira vez em células alteradas pelo vírus Símio 40 (SV40) (LANE *et al.*, 1979; LINZER *et al.*, 1979). Dez anos após a descoberta da *TP53*, Lavigneur e colaboradores evidenciam que 20% dos camundongos transgênicos portadores do gene mutado da *TP53* desenvolveram osteosarcoma, linfomas e adenocarcinoma de pulmão (LAVIGUEUR, 1989).

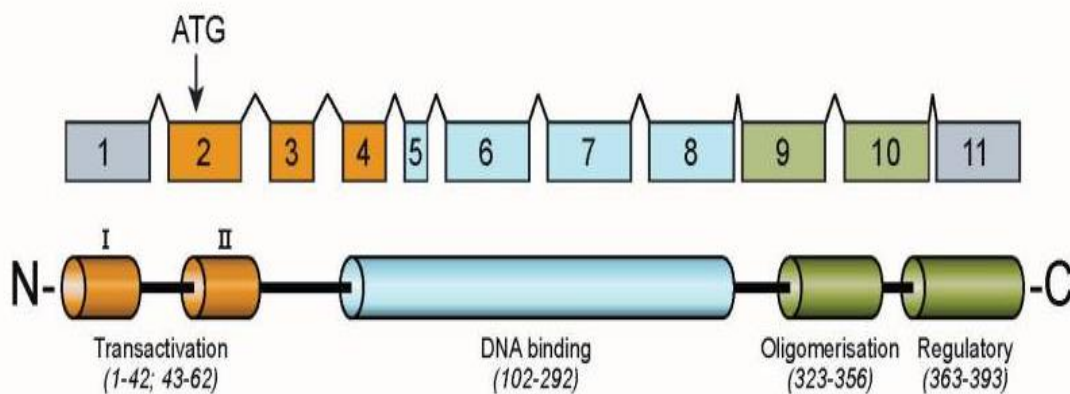
Utilizando metabolito ativo de um subproduto do cigarro (benzo [a] pireno), Pfeifer e colaboradores induziram mutações no *TP53*, ocasionando transformações malignas com modificações genéticas únicas, esta descoberta científica de 1996 evidenciou que os cigarros causavam câncer de pulmão (DENISSENKO *et al.*, 1996; HAINAUT *et al.*, 2001). Nesse mesmo período Donehower e colaboradores relataram que o *TP53* pareceu não prejudicar na embriogênese, crescimento dos camundongos geneticamente modificados (HARVEY *et al.*, 1993; JACKS *et al.*, 1994).

No decorrer de 20 anos desde a descoberta da síndrome de Li- Fraumeni em 1969, os dois médicos- cientistas Frederick P. Li e Joseph F. Fraumeni confirmaram a síndrome por análise de segregação, de etiologia genética. O teste molecular desenvolvido em 1990 por David Malkin e colaboradores permitia a análise de mutações na linha germinativa do *TP53* (SORREL *et al.*, 2013).

2.2 Características do gene *tp53*

O gene *TP53* localiza-se no braço curto do cromossomo 17 (17p13) e possui 11 éxons, destes 10 são codificantes. O gene codifica a fosfoproteína p53 composta por 393 aminoácidos disposta em domínios distintos e funções específicas (Figura 1). O domínio N-terminal de transativação (aminoácidos 1-4; 43-62), região vinculada com a regulação de genes, agem na parada do ciclo celular e função apoptótica. Na região central (aminoácidos 102-292), há um domínio de ligação ao DNA, integrada por aminoácidos que possibilitam a ligação de p53 em seguimentos específicos do DNA. Na região C-terminal encontram-se 2 categorias: Oligomerização (aminoácidos 323-356) e o domínio regulatório (aminoácidos 363 a 393) (SORRELL et al., 2013; SILVA et al., 2003).

Figura 1 - Representação gráfica do gene TP53 (caixas) e a proteína p53 (cilindros)



Fonte: SORRELL et al., 2013.

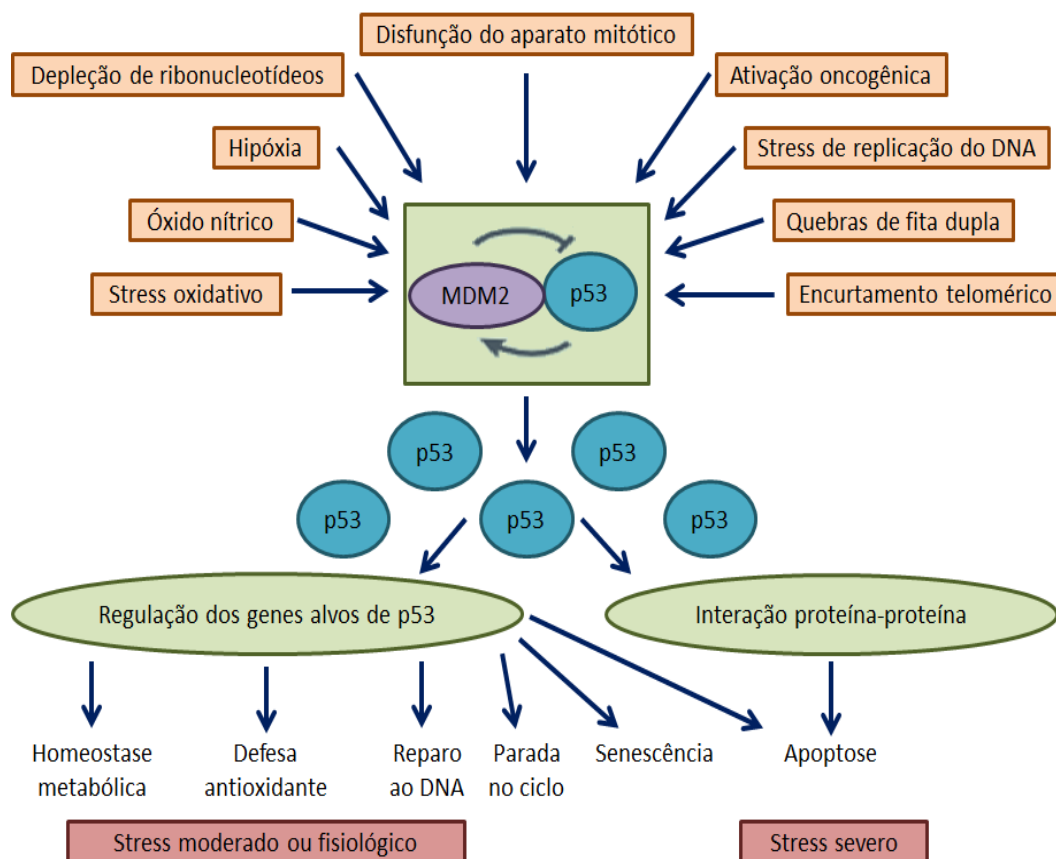
2.3 Características da proteína p53 e regulação pós-tradicional

A proteína p53 foi descrita em 1979, com função a princípio destinada ao desenvolvimento tumoral (DELEO et al., 1979; LANE et al., 1979; LINZER et al., 1979). Posteriormente, pesquisas constantes revelaram a relevância dessa proteína como supressora tumoral (LANE, 1992; VOUSDEN et al., 2002; OREN, 2003).

A p53 localiza-se na maioria das células e tecidos em sua forma latente. Em virtude da curta vida que dura em média cinco a vinte minutos, a proteína não se acumula no núcleo, a não ser que seja estabilizada em resposta ao estresse. O estresse pode ser um dano ao DNA, hipóxia, bloqueio da elongação do RNA, ribonucleotídeos ou fatores de crescimento, depleção de microtúbulos, modulação da adesão celular e alteração do metabolismo das poliaminas. A proteína MDM2 é o principal regulador da p53, ela se liga à região N-terminal da p53, gerando o complexo p53/MDM2. Através deste complexo a p53 se redireciona do núcleo para o citoplasma, no qual age como uma ubiquitina-ligase, proporcionando a degradação de p53 pelos proteassomos. O complexo p53/Mdm-2 é regulado por p14Arf (Alternative Reading Frame), uma proteína de 14 kD codificada por uma leitura alternativa da matriz de leitura aberta do gene CDKN2A (STOTT *et al.*, 1998).

A intensidade dos sinais de indução e sua origem vão depender da extensão e consequências da ativação de p53. Na hipótese de resposta a exposição à radiação ionizante, a ativação da p53 acontecerá a partir da fosforilação de sua região N-terminal por quinases regulatórias do ciclo celular. A fosforilação induzirá à dissociação do complexo p53/Mdm-2 e em seguida ocorrerá a ligação a co-ativadores transcricionais, que acetilam p53 na região C-terminal. Tais transformações, além das associadas à região C-terminal influenciam nas mudanças conformacionais da proteína que a levam a uma forma ativa que apresenta alta afinidade a elementos específicos de resposta ao DNA e estabilização da p53. Conforme demonstrado na figura 3, os mecanismos controlados por p53 são: senescência, proliferação, reparo ao dano no DNA, parada no ciclo celular, apoptose e autofagia (MOLL *et al.*, 2003).

Figura 2 - Ativação e atuações da p53



Loop de feedback p53-MDM2 é o “coração” da via p53. Em condições normais, os níveis e atividades da p53 mantem-se em níveis constantemente baixos no estado estacionário. Uma variedade de sinais de estresse (em laranja), colidem no loop central para liberar p53 da inibição mediada por MDM2. Aumentando os níveis e atividades da proteína. A p53 tem sua função como supressora tumoral tanto por sua atuação como fator de transcrição, como por interações proteína-proteína, regulando inúmeros processos celulares dependendo do tipo e da intensidade do estresse inicial.

Fonte: LEVINE et al., 2009.

2.4 Função

A p53 é a “guardiã do genoma”, isto é, tem como função monitorar a integridade do genoma. Exerce como um sensor de danos no DNA e contribui para o sistema de reparo, utilizando os momentos de *checkpoints* para estagnar o ciclo celular ou induzir a apoptose, evitando que ocorra a proliferação de células com o DNA mutado (LEVINE et al., 1991).

Durante o ciclo celular, a p53 verifica se há alguma alteração na sequência do genoma, decorrente de uma replicação defeituosa do DNA. Caso ocorra algumas lesões por agentes químicos, físicos ou biológicos, a p53 através de uma cascata de reações, impedirá o processo de mitose. Assim dois caminhos podem ser seguidos: a correção da mutação através da ativação da proteína de reparo ou a indução a apoptose (RIVOIRE *et al.*, 2001).

O processo está relacionado à ativação da p53, que impede sua exportação para o citoplasma através do dano ao DNA, gerando acúmulo de p53 no núcleo devido a fosforilação da proteína, o que ocasiona a inibição do ciclo celular no início da fase G1 e ativa a transcrição de genes de reparo do DNA. Contudo, caso o reparo não seja satisfatório a p53 realizara a apoptose celular. No começo do ciclo mitótico, o gene p53 ativa transcricionalmente o gene p21, induzindo a síntese da proteína p21, quem tem como função impedir a ação das quinases dependentes de ciclinas (CDKs), realizando uma parada no ciclo celular na fase G1, até que complete o reparo do DNA. Para tanto, a proteína p53 ativa o gene GADD-45 (Growth Arrest DNA Damage Inducible), que atua corrigindo a lesão no DNA. Após o reparo do DNA a proteína p53 é degradada pela ação da proteína MDM-2. Se a lesão for extensa, a p53 ativa genes envolvidos no mecanismo de apoptose, suprimindo a ação de genes com ação antiapoptótica. Na presença do gene p53 mutado e inativação da proteína p53, não acontece a parada do ciclo celular indispensável para o reparo do DNA (CAVALCANTI JÚNIOR *et al.*, 2002).

2.5 Perda da função

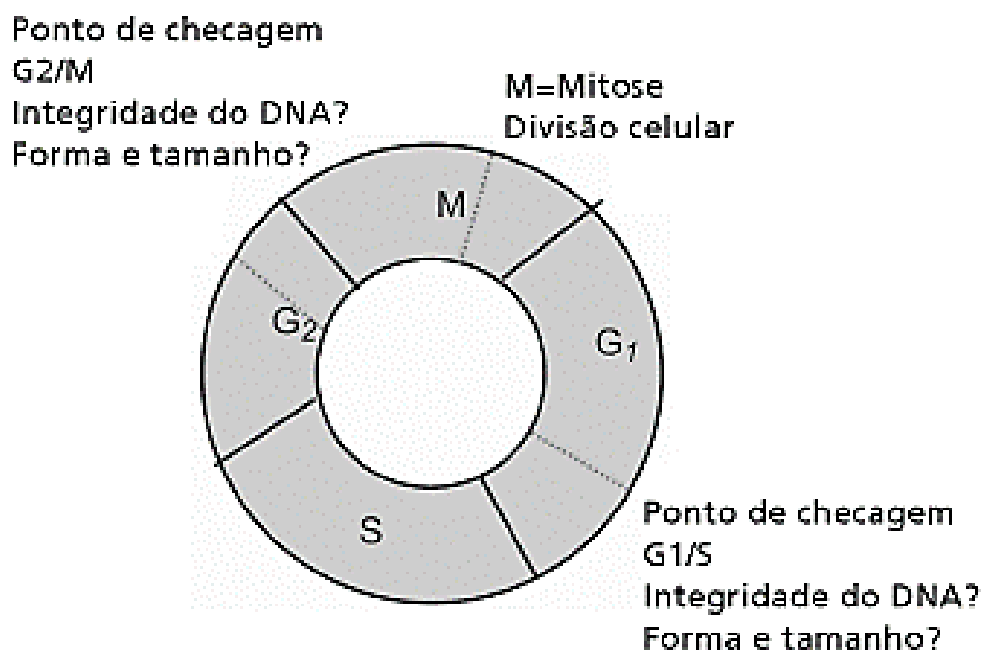
A perda de função pode ocorrer devido alterações genéticas, interação da proteína p53 com outras proteínas regulatórias ou pela interação com proteínas virais. As modificações genéticas podem ser devido a mutação pontual (Missense), onde ocorre a troca de um nucleotídeo, sendo essa a mutação mais constantemente encontrada nas neoplasias, ou pela deleção gênica (NonSense) de um ou dois alelos do gene p53 e inserção de nucleotídeos na sequência de DNA. Essas mutações ocorrem principalmente entre os códons 120 e 290, situados entre os éxons 5 e 9,

considerados sítios quentes (hot spots) de mutação, e resultam na transcrição de uma proteína não funcional (CAVALCANTI JUNIOR *et al.*, 2002).

2.6 Importância da p53 no controle do ciclo celular

Após ativação a p53 exerce suas ações a partir de dois mecanismos, o controle transcricional a partir da ativação ou repressão de genes específicos, e pela interação no funcionamento de outra proteína a partir da formação de complexos. Foram descritos mais de 50 genes incluídos em elementos de resposta à p53. No ciclo celular encontram-se reguladores na fase G1/S, G2 e durante mitose. Com a ativação da p53 possibilita a parada do ciclo celular na fase G1 e/ou G2/M, que irá proporcionar o reparo no ciclo celular, ou apoptose (WILSON *et al.*, 1998) (Figura 3).

Figura 3 - Ciclo celular



Fonte: RIVORE *et al.*, 2001.

2.7 P53 como reguladora de autofagia

O mecanismo fisiológico de autofagia é processo no qual ocorre a degradação própria dos componentes celulares, sendo induzida através de vários estímulos como estresse, incluindo fome, hipóxia, privação de fator trófico, estresse oxidativo e estresse do retículo endoplasmático. O procedimento envolve a composição de autofagossomos que são vesículas de membrana dupla que englobam proteínas ou organelas a serem degradados, e se juntam aos lisossomos para a digestão e reciclagem desses componentes. Essa via supre a célula por meio do catabolismo, fornecendo aminoácidos e energia a célula. A autofagia também mantém as funções normais da célula ao degradar proteínas ou organelas danificadas (LEVINE et al., 2008).

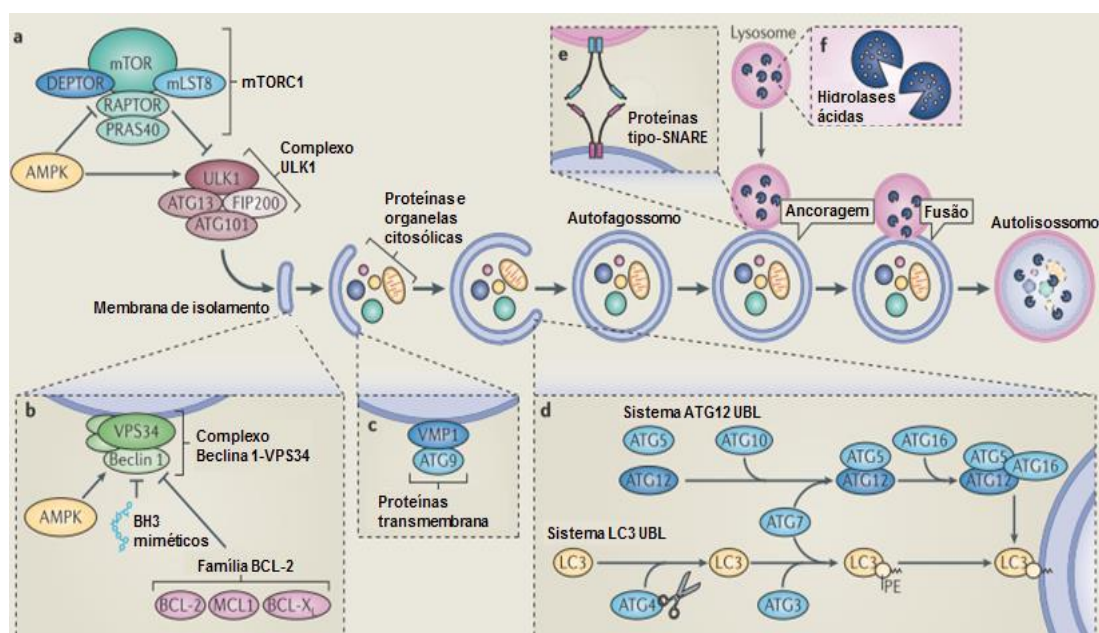
A autofagia tem um papel duplo no câncer, funcionando como supressor de dano tecidual, auxiliando no *turnover* de organelas e inflamação crônica, defeitos na autofagia encontram-se relacionados ao impedimento de um ambiente propício ao desenvolvimento de tumores. Inúmeras pistas sobre o papel antitumoral desse mecanismo se encontram na perda alélica do gene BECN1 (*Beclin 1*) em 40 a 75% dos cânceres de ovário, mama e próstata, ou como o acúmulo da proteína p62 em células com autofagia deficiente pode promover iniciação tumoral pancreática ou hepática (YANG et al., 2011).

Em contrapartida, a função pró-tumoral da autofagia pode contribuir para a sobrevivência metabólica das células tumorais, possibilitando a adaptação a condições metabólicas adversas ou contribuindo com a quimiorresistência (MORSELLI et al., 2009).

A autofagia pode ser iniciada pela proteína quinase ativada por AMP (AMPK), conhecida como “sensora de energia” e responsável por manter a homeostase energética. A ativação acontece devido à alta taxa AMP: ATP (estado de baixa energia) e fosforila a proteína ULK1 (UNC-51-like kinase 1), formando um complexo que fosforila Beclina-1 e VPS34, que darão início ao desenvolvimento de uma membrana de isolamento. Em seguida entram em ação outras proteínas ATGs, que

administram toda a formação do autofagossomo. No decorrer desse processo ocorre a clivagem da proteína LC3 (light chain 3) e adição de fosfatidiletanolamina (PE) à LC3 para ancoragem na membrana do autofagossomo. A finalização do processo compreende a ligação e fusão ao lisossomo, realizado por proteínas SNARE (soluble NSF attachment receptor) like. O complexo mTORC1 (mammalian target of rapamycin) inibe a autofagia por fosforilar a ULK1 de forma a impedir sua fosforilação por AMPK (Figura 4). A proteína p62, ou SQSTM1 (sequestosome 1) se ligar às proteínas ubiquitinadas e também à LC3, dirigindo os componentes celulares para dentro do autofagossomo e, portanto, sendo degradada ao longo do processo autofágico (KIM *et al.*, 2011; RUSSELL *et al.*, 2013; SHAID *et al.*, 2013; MARIÑO *et al.*, 2014).

Figura 4 - Via detalhada da autofagia



Em a: controle negativo da autofagia por mTORC1 e indução da via pelo complexo ULK1, que envolve desde a formação do autofagossomo até a fusão com o lisossomo. Em b: complexo que gera a membrana de isolamento. Em c: complexo que dá sequência a formação do autofagossomo. Em d: proteínas ATGs que ligam LC3 à membrana para formação do autofagossomo. Em e: ancoragem do lisossomo ao autofagossomo por proteínas tipo SNARE. Em f: hidrolases ácidas no interior do lisossomo que realizam a digestão dos componentes celulares.

Fonte: Adaptado de Mariño *et al.*, 2014.

A p53 funciona como fator de transcrição, induz a transcrição de vários genes relacionados à autofagia. Por outro lado, quando presente no citoplasma, p53 bloqueia a autofagia, uma vez que esse processo é muito aumentado quando ocorre a deleção

do sinal de exportação nuclear de p53 ou em células anucleadas (MORSELLI et al., 2009).

2.8 Efeito modificador do MDM2

O gene supressor de tumor sofre mutações em pelo menos metade de todos os cânceres. Vinculada na regulamentação da atividade e estabilidade da p53, encontra-se o gene *MDM2* que codifica a principal proteína (mdm2). Pressupõe-se que através da ação de *MDM2* ocorra uma amenização da via de supressão tumoral de p53, acelerando assim o desenvolvimento de tumores em idade precoce em portadores de mutações germinativas no gene *TP53* (BOND et al., 2004). Com a ligação do *MDM2* na transcrição Sp1, ocorre o aumento da ativação transcricional do *MDM2* (ARVA, et al., 2005). Níveis aumentados da proteína mdm2 desestabiliza a proteína p53 reduzindo sua capacidade de suprimir o crescimento celular.

Inúmeras células cancerígenas demonstram altos níveis da proteína mdm2 oncogênico devido amplificação do gene *MDM2* ou o aumento da expressão. A presença do polimorfismo 309 T-G no gene *MDM2* representa um dos principais fatores de modificação de risco em mutações germinativas no gene *TP53*. Com a presença de inúmeros genes envolvidos na regulação de atividades da p53, há uma ampla presença de polimorfismos e mutações nestes genes que podem estar envolvidos na penetrância gene *TP53* mutado (ARVA et al., 2005).

2.9 Polimorfismo do gene *TP53*

Conforme foram descobertas as sequências nucleotídicas do genoma humano, averiguou-se o grande número de variações de ponto, ao se comparar segmentos correspondentes do genoma. Geralmente estas mutações acontecem a cada 600 bases, aproximadamente, sendo designadas polimorfismos de nucleotídeos únicos ou SNPs (*Single Nucleotids Polimorphisms*), apresentam uma frequência alélica mínima de 1% e constituem a posições em que se encontra uma alternância dos nucleotídeos em (GUIMARÃES et al., 2002).

Podendo proporcionar um *splicing* alternativo, os SNPs promovem uma variação no padrão ou na expressão de genes no momento que ocorrem em sequências de promotores, suprimindo ou produzindo códons de terminação ou poliadenilação na molécula de RNA mensageiro, ocasionando alterações na iniciação da tradução (KWOK *et al.*, 1999). À medida que essas mutações acontecem em células germinativas, sendo disseminadas às gerações futuras, essas se fixam na população em uma frequência mínima de 1%, passando a ser intitulada de polimorfismo (HAHN *et al.*, 2002).

2.10 Características da mutação R337H EM TP53

Ribeiro *et al.*, (2001) realizaram um estudo em Curitiba, onde identificaram a troca de uma arginina por uma histidina no códon 337 em 35 crianças com ADR. Desconsiderado a hipótese de um efeito fundador, visto que a presença polimorfismos nesses pacientes mostrou marcadores muito diferentes entre eles (RIBEIRO *et al.*, 2001). Entretanto, estudos posteriores evidenciaram a existência de um efeito precursor para essa mutação, descobrindo-se um haplótipo ancestral comum de origem Caucasiana/Portuguesa aos indivíduos avaliados, e condições históricas favoreceram para que essa mutação com penetrância relativamente baixa fosse mantida numa população ampla Brasileira (GARRITANO *et al.*, 2010; PASKULIN *et al.*, 2015).

Além do mais, cerca 0,02% da população mundial apresentam mutações em TP53, é presumido que a mutação R337H se localiza em torno de 0,3% da população do Sul do Brasil, contrastando fortemente com as taxas a nível mundial (LALLOO *et al.*, 2003; ACHATZ *et al.*, 2007; PALMERO *et al.*, 2008).

A mutação situa-se no domínio de oligomerização de p53, presumindo que a p53 não conseguiria produzir tetrâmeros, afetando assim suas funções como supressora tumoral. Ribeiro e colaboradores efetivaram um experimento de promotor-reporter, onde evidenciaram que ocorreu a ativação do promotor e da p53 selvagem pela p53-R337H, ao mesmo momento em que outra mutação verificada, R248W, que influencia diretamente no domínio de ligação ao DNA de p53, permaneceu inativa. Em

uma linhagem sem p53 endógena, foi utilizado a superexpressão por microinjeção de p53-R337H fazendo com que fosse capaz de suspender o crescimento de colônias e de provocar apoptose tanto quanto p53 selvagem (RIBEIRO *et al.*, 2001).

A mutação R337H em TP53 dispõe de uma gama de tumores, equivalente a outras mutações associadas à LFS, mas a presença de carcinomas adrenocorticais podem alcançar duas vezes mais em portadores de R337H. Pesquisas clínicas e uma melhor compreensão dos aspectos biológicos e celulares dessa mutação são importantes, por causa da alta frequência dessa mutação no sul do Brasil e a chance aumentada de desenvolvimento de tumor pelos pacientes (ACHATZ *et al.*, 2007; BORGES *et al.*, 2015).

3 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão bibliográfica descritiva, com abordagem qualitativa, sobre a Síndrome de Li-Fraumeni, seu aspecto genético, clínico e a mutação do gene *TP53*, sendo esse o maior fator responsável pelo desenvolvimento dessa síndrome (KRESS *et al.*, 1979). Para levantamento da literatura, sucedeu uma busca nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Os descritores utilizados para as buscas dos materiais: “Síndrome de Li-Fraumeni”, “Gene *TP53*”, “Câncer hereditário”, “proteína p53”, “Mutação na linha germinativa”, “Proteína mdm2”, “Mutação R337H”. Foram utilizados materiais de língua portuguesa e inglesa.

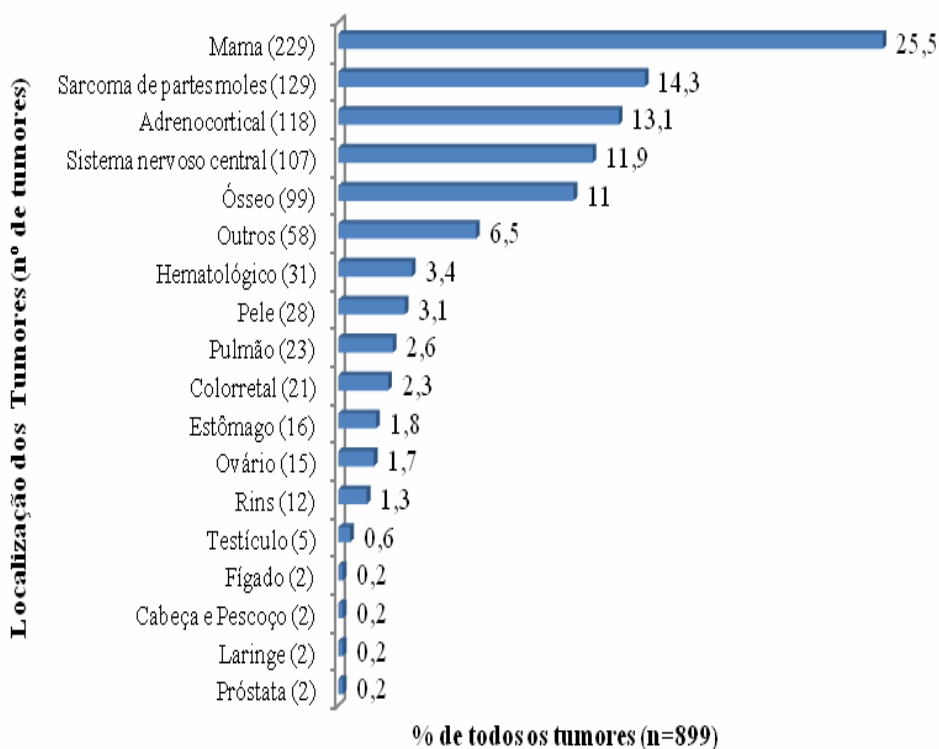
A coleta de dados se deu pelo seguinte princípio: busca ou amostragem na literatura, analisado todo o material selecionada, leitura seletiva e registro de informações (autores, ano, período, método, resultados e conclusões).

4 RESULTADOS

Nichols et al., (2001) analisaram 140 casos demonstrados na literatura e 738 tumores malignos provenientes de 45 indivíduos portadores da mutação no gene *TP53* e em seus familiares de primeiro grau, e chegaram à conclusão que os seis tumores a princípio retratados como critérios típicos da LFS (mama, SPM, SO, SNC, leucemia e ADR) representavam 77% dos tumores diagnosticados nas famílias portadoras das mutações germinativas no gene *TP53*.

Birch *et al.*, (2001) efetuaram um estudo comparando registros de tumores da população do Reino Unido com o espectro de tumores ocorrido em 28 famílias britânicas com diagnóstico da LFS/LFL que estabeleceu mutações *TP53* segregadas na linha germinativa. Este estudo possibilitou a identificação dos tumores ligados de forma significativa à síndrome. Foram comparados os cânceres examinados e pressuposto os valores de P frente e verso calculados. Os cânceres que acontecem em excesso e com valores de $P < 0,02$ foram designados fortemente associados a mutações na linha germinativa do *TP53*. Estes foram removidos dos dados e uma segunda rodada de análises foi realizada. Os cânceres com valores de $P < 0,02$ e $0,02-0,05$ na segunda rodada de análises foram julgadas como moderada e fracamente associados, respectivamente. Os cânceres fortemente associados, ou seja, que ocorreram com uma maior frequência na síndrome foram: câncer de mama, SPM, SO, ADR, SNC, tumor de Wilms' e tumor Phyllodes maligno da mama. Sendo concluído que mutações na linha germinativa do *TP53* não aumentam simplesmente o risco geral de câncer. Existem efeitos específicos do tecido. Havia sido descritos 899 tumores em mais de 24 sítios tumorais distintos em portadores de mutações germinativas do gene *TP53* até o ano de 2007 (IARC *TP53* database, R12) (PETITJEAN *et al.*, 2007) (Figura 5).

Figura 5 - Tumores associados com mutações na linhagem germinativa de TP53



FONTE: modificado de IARC, TP53 database, versão R12, novembro de 2007.

Achatz (2008) identificou através de estudos que o padrão nas famílias brasileiras é diferente se comparado com os padrões mundiais em virtude da alta incidência da mutação no éxon 10 R337H, responsável por 44,4% (8/18) de todas as mutações pontuais presentes em seu estudo. As demais mutações estão presentes no domínio de ligação ao DNA. Representando 88,9% estão as mutações missense. A R337H possui uma prevalência estimada na população do sul e sudeste brasileiro de 0,3%. Levando em conta uma população de 100 000 000 indivíduos nesta região, podem existir até 300 000 portadores da mutação no R337H. Sugere-se que a ocorrência desta mutação na população etnicamente heterogênea do sudeste e sul do Brasil estão ligadas as circunstâncias demográficas e históricas que podem estar envolvidas na disseminação da mesma e na manutenção da sua prevalência elevada nesta.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer afeta milhões de pessoas todos os anos. O reconhecimento de polimorfismos genéticos e mutações representa uma probabilidade de caracterização da susceptibilidade individual ao câncer, possibilitando novas perspectivas para a prevenção e o diagnóstico precoce no futuro, como também para o aconselhamento genético e o desenvolvimento da terapia gênica.

Encontra-se envolvido na carcinogênese diversos genes, principalmente aqueles responsáveis por regular a estabilidade e reparo do DNA. A síndrome de Li-Fraumeni, é uma síndrome rara autossômica dominante com presença de múltiplos tumores, sendo caracterizada pela mutação do gene *TP53*, este gene pode conduzir a uma instabilidade genética, resultando no surgimento do câncer, esta instabilidade acontece devido mutação ou inativação do gene.

A proteína p53 é de ampla importância, pois exerce inúmeras funções durante o ciclo celular como a detecção de alterações no DNA e, conseqüentemente, correção ou apoptose, sendo considerada de fundamental importância na prevenção do desenvolvimento de tumores.

REFERÊNCIAS

ACHATZ, M. I. W. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. **Human Mutation**, v. 31, n. 2, p.143-150, 2010.

ACHATZ, M. I. W. Modificadores de penetrância de mutações germinativas no gene TP53 em famílias brasileiras com diagnóstico clínico da síndrome de Li-Fraumeni e Li-Fraumeni like: impacto dos polimorfismos intragênicos do TP53 e de genes que regulam a atividade da p53. 2008. Trabalho de conclusão de curso (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2008.

ACHATZ, M. I. W.; OLIVIER, M.; CALVEZ, F. L.; MARTEL-PLANCHE, G.; LOPES, A.; ROSSI, B. M.; ASHTON-PROLLA, P.; GIUGLIANI, R.; PALMERO, E. I.; VARGAS, F. R.; ROCHA, J. C. C.; VETTORE, A. L.; HAINAUT, P. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. **Cancer letters**, v. 245, n. 1-2, p. 96-102, 2007.

ARVA, N. C.; GOPEN, T. R.; TALBOTT, K. E.; CAMPBELL, L. E.; CHICAS, A.; WHITE, D. E.; BOND, G. L.; LEVINE, A. J.; BARGONETTI, J. A chromatin-associated and transcriptionally inactive p53-MDM2 complex occurs in *mdm2* SNP309 homozygous cells. **Journal of biological chemistry**, v. 280, n. 29, p. 26776-26787, 2005.

BIRCH, J. M.; ALSTON, R. D.; MCNALLY, R. J. Q.; EVANS, D. G. R.; KELSEY, A. M.; HARRIS, M.; EDEN, O. B.; VARLEY, J. M. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. **Oncogene**, v. 20, n. 34, p. 4621 - 4628, 2001.

BIRCH, J. M.; HARTLEY, A. L.; TRICKER, K. J.; PROSSER, J.; CONDIE, A.; KELSEY, A. M.; HARRIS, M.; JONES, P. H. M.; BINCHY, A.; CROWTHER, D.; CRAFT, A. W.; EDEN, O. B.; EVANS, D. G. R.; THOMPSON, E.; MANN, J. R.; MARTIN, J.; MITCHELL, E. L. D.; SANTIBÁÑ-KOREF, M. F. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. **Cancer Research**, v. 54, n. 5, p. 1298-1304, 1994.

BOND, G. L.; HU, W.; BOND, E. E.; ROBINS, H.; LUTZKER, S. G.; ARVA, N. C.; BARGONETTI, J.; BARTEL, F.; TAUBERT, H.; WUERL, P.; ONEL, K.; YIP, L.; HWANG, S. J.; STRONG, L. C.; LOZANO, G.; LEVINE, A. J. A Single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. **Cell**, v. 119, n. 5, p. 591-602, 2004.

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.

CAVALCANTI JÚNIOR, G. B.; KLUMB, C. E.; MAIA, R. C. P53 e as hemopatias malignas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 419-427, 2002.

DENISSENKO, M. F.; PAO, A.; TANG, M.; PFEIFER, G. P. Preferential Formation of Benzo[a]pyrene Adducts at Lung Cancer Mutational Hotspots in P53. **Science**, v. 274, n. 5286, p. 430-432, 1996.

DELEO, A. B.; JAY, G.; APPELLA, E.; DUBOIS, G. C.; LAW, L. W.; OLD, L. J. Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 76, n. 5, p. 2420-2424, 1979.

EELES, R. A. Germline mutations in the TP53 gene. **Cancer Surveys**, v. 25, p. 101-124, 1995.

FEARON, E. R.; VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell**, v. 61, n. 5, p. 759-767, 1 jun. 1990.

FREBOURG, T.; ABEL, A.; BONAITI-PELLIE, C.; BRUGIÈRES, L.; BERTHET, P.; PAILLERETS, B. B.; CHEVRIER, A.; CHOMPRET, A.; COHEN-HAGUENAUER, O.; DELATTRE, O.; FEINGOLD, J.; FEUNTEUN, J.; FRAPPAZ, D.; FRICKER, J. P.; GESTA, P.; JONVEAUX, P.; KALIFA, C.; LASSET, C.; LEHEUP, B.; LIMACHER, J. M.; LONGY, M.; NOGUES, C.; OPPENHEIM, D.; SOMMELET, D.; SOUBRIER, F.; STOLL, C.; STOPPA-LYONNET, D.; TRISTANT, H. Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management. **Bulletin du Cancer**, v. 88, n. 6, p. 581-587, 2001.

FUNK, W. D.; PAK, D. T.; KARAS, R. H.; WRIGHT, W. E.; SHAY, J. W. A Transcriptionally Active DNA-Binding Site for Human p53 Protein Complexes. **Molecular and Cellular Biology**, v. 12, n. 6, p. 2866-2871, 1992.

GARRITANO, S.; GEMIGNANI, F.; PALMERO, E. I.; OLIVIER, M.; MARTEL-PLANCHE, G.; CALVEZ-KELM, F.; BRUGIÈRES, L.; VARGAS, F. R.; BRETANI, R. R.; ASHTON-PROLLA, P.; LANDI, S.; TAVTIGIAN, S. V.; HAINAUT, P.; GUIMARÃES, P. E. M.; COSTA, M. C. R. Sutis diferenças de um código. **Biociência**, v. 26, p. 24-27, 2002.

HAHN, W. C.; WEINBERG, R. A. Modelling the molecular circuitry of cancer. **Nature**, v. 420, n. 5, p. 331-341, 2002.

HAINAUT, P.; PFEIFER, G. P. Patterns of p53 G-->T Transversions in Lung Cancers Reflect the Primary Mutagenic Signature of DNA-damage by Tobacco Smoke. **Carcinogenesis**, v. 22, n. 3, p. 367-374, 2001.

HARVEY, M.; MCARTHUR, M. J.; MONTGOMERY JR, C. A.; BRADLEY, A.; DONEHOWER, L. A. Genetic Background Alters the Spectrum of Tumors That Develop in p53-deficient Mice. **Faceb Journal**, v. 7, n. 10, p. 938-943, 1993.

HOLLSTEIN, M.; SIDRANSKY, D.; VOGELSTEIN, B.; HARRIS, C. C. p53 mutations in human cancers. **Science**. V. 253, n. 5015, p. 49-53, 1991.

JACKS, T.; REMINGTON, L.; WILLIAMS, B. O.; SCHMITT, E. M.; HALACHMI, S.; BRONSON, R. T.; WEINBERG, R. A. Tumor Spectrum Analysis in p53-mutant Mice. **Current biology**, v.4, n. 1, p. 1-7, 1994.

KIM, J.; KUNDU, M.; VIOLLET, B.; GUAN, K. L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. **Nature cell biology**, v. 13, n. 2, p. 132-141, 2011.

KRESS, M.; MAIO, E.; CASSINGENA, R.; MAIO, P. Simian virus 40-transformed cells express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum. **American Society for Microbiology Journals**, 1979.

KWOK, P. Y.; GU, Z. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them?. **Molecular medicine today**, v. 5, n. 12, p. 12538-12543, 1999.

LALLOO, F.; VARLEY, J.; ELLIS, D.; MORAN, A.; O'DAIR, L.; PHAROAH, P.; EVANS, D. G. R.; Early Onset Breast Cancer Study Group. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. **Lancet**, v. 361, n. 9363, p. 1101-1102, 2003.

LANE, D. P. Cancer. p53, guardian of the genome. **Nature**, v. 358, n. 6381, p. 15-16, 1992.

LANE, D. P.; CRAWFORD, L. V. T Antigen Is Bound to a Host Protein in SV40-transformed Cells. **Nature**, v. 278, n. 5701, p. 261-263, 1979.

LAVIGUEUR, A.; MALTBY, V.; MOCK, D.; ROSSANT, J.; PAWSON, T.; BERNSTEIN, A. High incidence of lung, bone, and lymphoid tumors in transgenic mice overexpressing mutant alleles of the p53 oncogene. **Molecular Cell Biology**, v. 9, n. 9, p.3982-3991, 1989.

LEVINE, A. J.; MOMAND, J.; FINLAY, C. A. The p53 tumour suppressor gene. **Nature**, v. 381, n. 6326, p. 453-456, 1991.

LEVINE, A. J.; OREN, M. The First 30 Years of p53: Growing Ever More Complex. **Nature reviews cancer**, v. 9, n. 10, p. 749-758, 2009.

LI, F. P.; FRAUMENI, J. F.; MULVIHILL, J. J.; BLATTNER, W. A.; DREYFUS, M. G.; TUCKER, M. A.; MILLER, R. W. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. **Cancer Research**, v. 48, n. 18, p. 5358-5362, 1988.

LEVINE, B.; ABRAMS, J. p53: The Janus of autophagy?. **Nature cell biology**, v. 10, n. 6, p. 637-639, 2008.

LOHMANN, D.; RUHRI, C.; SCHMITT, M.; GRAEFF, H.; HÖFLER, H. Accumulation of p53 protein as an indicator for p53 gene mutation in breast cancer. Occurrence of false-positives and false-negatives. **Diagnostic Molecular Pathology**, v. 2, n. 1, p. 36-41, 1993.

LINZER, D. I.; LEVINE, A. J. Characterization of a 54K Dalton Cellular SV40 Tumor Antigen Present in SV40-transformed Cells and Uninfected Embryonal Carcinoma Cells. **Cell**, v. 17, n. 1, p. 43-52, 1979.

LINZER, D. I.; MALTZMAN, W.; LEVINE, A. J. The SV40 A Gene Product Is Required for the Production of a 54,000 MW Cellular Tumor Antigen. **Virology**, v. 98, n. 2, p. 308-318, 1979.

MALKIN, D.; LI, F. P.; FORTE, L. C.; FRAUMENI JR, J. F.; NELSON, C. E.; KIM, D. H.; KASSEL, J.; GRYKA, M. A.; BISCHOFF, F. Z.; TAINSKY, M. A. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. **Science**, v. 250, n. 4985, p. 1233-1238, 1990.

MARIÑO, G.; NISO-SANTANO, M.; BAEHRECKE, E. H.; KROEMER, G. Self-consumption: The Interplay of Autophagy and Apoptosis. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 15, n. 2, p. 81-94, 2014.

MOLL, U. M.; PETRENKO, O. The MDM2-p53 interaction. **Molecular cancer research**, v. 1, n. 14, p. 1001-1008, 2003.

MORSELLI, E.; GALLUZZI, L.; KEPP, O.; VICENCIO, J. M.; CRIOLLO, A.; MAIURI, M. C.; Kroemer, G. Anti- And Pro-Tumor Functions of Autophagy. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1793, n. 9, p. 1524-1532, 2009.

NICHOLS, N. M.; MATTHEWS, K. S. p53 unfolding detected by CD but not by tryptophan fluorescence. **Biochem and biophysical research communications**, v. 288, n.1, p. 111-115, 2001.

NIGRO, J. M.; BAKER, S. J.; PREISINGER, A. C. et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. **Nature**, v. 342, n. 6250, p. 705-708, 1989.

OREN, M. Decision making by p53: life, death and cancer. **Cell death and differentiation**, v.10, n. 4, p. 431-442, 2003.

Organização Pan-Americana de Saúde. **Folha informativa – Câncer**. Disponível em <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094>. Acessado em: 25 de agosto de 2019

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

PALMERO, E. I.; SCHÜLER-FACCINI, L.; CALEFFI, M.; ACHATZ, M. I. W.; OLIVIER, M.; MARTEL-PLANCHE, G.; MARCEL, V.; AGUIAR, E.; GIACOMAZZI, J.; EWALD, I. P.; GIUGLIANI, R.; HAINAUT, P.; ASHTON-PROLLA, P. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. **Cancer letters**, v. 261, n. 1, p. 21-25, 2008.

PASKULIN, D. D.; GIACOMAZZI, J.; ACHATZ, M. I.; COSTA, S.; REIS, R. M.; HAINAUT, P.; SANTOS, S. E. B.; ASHTON-PROLLA, P. Ancestry of the Brazilian TP53 c.1010G>A (p.Arg337His, R337H) Founder Mutation: Clues from Haplotyping of Short Tandem Repeats on Chromosome 17p. **PLoS One**, v. 10, n. 11, 2015.

PETITJEAN, A.; MATHE, E.; KATO, S.; KATO, S.; ISHIOKA, C.; TAVTIGIAN, S. V.; HAINAUT, P.; OLIVIER, M. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. **Human mutation**, v. 28, n. 6, p. 622-629, 2007.

POLLER, D. N.; ELLIS, I. O. Oncogenes and tumor morphology prediction. **Modern Pathology**, v. 6, n. 3, p. 376-377, 1993.

RIBEIRO, R. C.; SANDRINI, F.; FIGUEIREDO, B.; ZAMBETTI, G. P.; MICHALKIEWICZ, E.; LAFFERTY, A. R.; DELACERDA, L.; RABIAN, M.; CADWELL, C.; SAMPAIO, G.; CAT, I.; STRATAKIS, C. A.; SANDRINI, P. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. **Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of American**, v. 98, n. 16, p. 9330-9335, 2001.

RIVOIRE, W. A.; CAPP, E.; CORLETA, H. V. E.; SILVA, I. S. B. Bases biomoleculares da oncogênese cervical. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 2, p. 179-184, 2001.

RUSSELL, R. C.; TIAN, Y.; YUAN, H.; PARQUE, H. W.; CHANG, Y. Y.; KIM J.; KIM, H.; NEUFELD, T. P.; DILLIN, A.; GUAN, K. L. ULK1 Induces Autophagy by Phosphorylating Beclin-1 and Activating VPS34 Lipid Kinase. **Nature cell biology**, v. 15, n. 7, p. 741-750, 2013.

SHAID, S.; BRANDTS, C. H.; SERVE, H.; DIKIC, I. Ubiquitination and Selective Autophagy. **Cell death and differentiation**, v. 20, n. 1, p. 21-30, 2013.

SILVA, A. M. T. C.; AMARAL, M. V. T.; CRUZ, A. D. HPV e câncer: o papel do Papiloma Vírus Humano na Carcinogênese. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, v. 29, p. 48-54, 2003.

SORRELL, A. D.; ESPENSCHIED, C. R.; CULVER, J. O.; WEITZEL, J. N. Tumor protein p53 (TP53) testing and Li-Fraumeni syndrome: current status of clinical applications and future directions. **Molecular Diagnosis & Therapy**, v. 17, n. 1, p. 31-47, 2013.

STOTT, F. J.; BATES, S.; JAMES, M. C.; MCCONNELL, B. B.; STARBORG, M.; BROOKES, S.; PALMERO, I.; RYAN, K.; HARA, E.; VOUSDEN, K. H.; PETERS, G. The alternative product from the human CDKN2A locus, p14(ARF), participates in a regulatory feedback loop with p53 and MDM2. **The EMBO Journal**, v. 17, n. 17, p. 5001-5014, 1998.

VOUSDEN, K. H.; LU, X. Live or let die: the cell's response to p53. **Nature reviews. Cancer**, v. 2, n. 8, p. 594-604, 2002.

WILSON, J. W.; PRITCHARD, D. M.; HICKMAN, J. A.; POTTEN, C. S. Radiation-induced p53 and p21^{WAF-1/CIP1} expression in the murine intestinal epithelium: apoptosis and cell cycle arrest. **The American Journal of Pathology**, v.153, ed. 3, p. 899-909, 1998.

YANG, Z. J.; CHEE, C. E.; HUANG, S.; SINICROPE, F. A. The Role of Autophagy in Cancer: Therapeutic Implications. **Molecular cancer therapeutics**, v. 10, n. 9, p. 1533-1541, 2011.