

Mutações no gene TP53 e suas implicações em processos de tumorigênese

Amanda Pezzini Martins¹, Agnes Kiesling Casali², Aline Aparecida Silva Martins²

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

O gene *TP53*, conhecido como “guardião do genoma”, codifica a proteína p53 responsável por garantir a integridade celular, induzindo a apoptose de células com alterações no material genético. A disfunção de p53 acarreta na proliferação de células mutadas, as quais podem repercutir em um processo de carcinogênese. O presente artigo tem por objetivo identificar a relação entre as mutações no gene *TP53* e os processos de oncogênese. Trata-se uma revisão bibliográfica narrativa da literatura realizada a partir de artigos publicados entre 2005 e 2023 disponíveis nas bases de dados PubMed, MEDLINE e Google Acadêmico em associação com biobancos disponíveis virtualmente, como o Clinvar - NCBI. Foram identificadas diferentes tipos de mutações no gene *TP53*, como mutações de ponto (*do inglês, SNP*), variações de número de cópias (*do inglês SNP, CNVs*) e inserção/Deleção (*do inglês, do InDel*), as quais estão relacionadas com a alteração na função protéica e no processo da carcinogênese de neoplasias como o câncer colorretal, pulmonar e mamário. Estudos confirmaram a relação de mutações no gene *TP53* e processos de oncogênese, contudo é difícil mensurar qual o papel das mutações no prognóstico da doença, uma vez que o câncer é uma doença multifatorial que engloba fatores genéticos e ambientais.

Palavras-chave: p53, TP53, Mutação gênica, Oncogênese, Câncer

Mutations in the TP53 gene and their implications in tumorigenesis processes

ABSTRACT

The TP53 gene, known as the “guardian of the genome”, encodes the p53 protein responsible for ensuring cellular integrity, inducing apoptosis of cells with changes in the genetic material. p53 dysfunction leads to the proliferation of mutated cells, which can result in a process of carcinogenesis. The present article aims to identify the relationship between mutations in the TP53 gene and oncogenesis processes. This is a narrative bibliographic review of the literature carried out based on articles published between 2005 and 2023 available in the PubMed, MEDLINE and Google Scholar databases in association with virtually available biobanks, such as Clinvar - NCBI. Different types of mutations in the TP53 gene have been identified, such as point mutations (SNP), copy number variations (SNP, CNVs) and insertion/deletion (InDel), which are related to changes in protein function and in the carcinogenesis process of neoplasms such as colorectal, lung and breast cancer. Studies have confirmed the relationship between mutations in the TP53 gene and oncogenesis processes, however it is difficult to measure the role of mutations in the prognosis of the disease, since cancer is a multifactorial disease that encompasses genetic and environmental factors.

Keywords: p53, TP53, Gene mutation, Oncogenesis, Cancer

Instituição afiliada – 1. Discente do curso de graduação em Ciências Biológicas . 2. Professora Adjunta do Centro Universitário UNA

Dados da publicação: Artigo recebido em 15 de Novembro e publicado em 25 de Dezembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p6304-6321>

Autor correspondente: Amanda Pezzini Martins - amandapezzinim@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



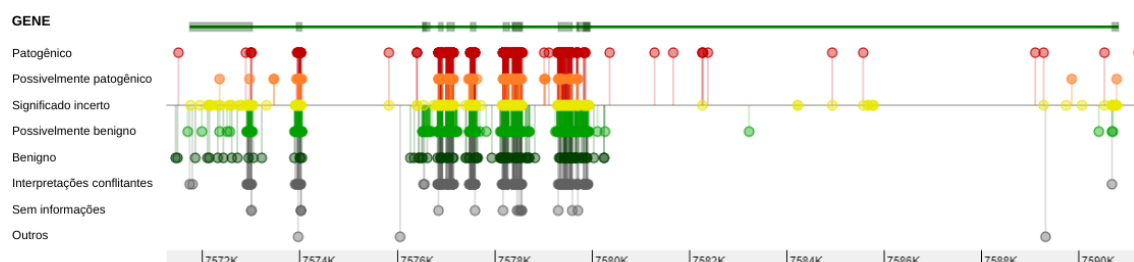
INTRODUÇÃO

O gene *Tumor Protein P53 (TP53)*, localizado no braço curto do cromossomo 17, possui 20 kilobases (~20.000 pares de base) e codifica a proteína p53, a qual é responsável por identificar estresse celular e regular processos como apoptose, reparo de DNA e senescência celular. A proteína p53, transcrita pelo gene *TP53*, é considerada uma proteína supressora tumoral ser uma proteína capaz de detectar inconformidades gênicas ou desequilíbrios homeostáticos nas células, atuando na ativação de genes que levarão a diferentes respostas de supressão ao dano, que podem variar desde um simples reparo no DNA até a indução apoptótica da célula em questão. Portanto, a proteína p53 atua regulando negativamente o ciclo celular, assumindo o papel de interromper processos de tumorigênese no organismo ao evitar a possibilidade da replicação de células alteradas que podem repercutir em um processo de oncogênese (WANG; SIMPSON; BROWN; 2015).

Mutações no gene *TP53* podem acarretar na tradução da proteína p53 disfuncional e conseqüentemente na perda de regulação do ciclo celular. Assim, células que apresentam instabilidades genômicas não são eliminadas e podem se replicar de forma exponencial, podendo formar tumores que podem ou não ser cancerosos (BYKOV et al., 2018).

Segundo o *National Cancer Institute (NCI)*, o gene *TP53* tem sido associado à diferentes tipos de neoplasias devido ao grande número de mutações apresentadas, principalmente entre os éxons 5 e 8 (KUWANO et al., 2005). As mutações são classificadas de acordo com seus significados clínicos, podendo ser consideradas potencialmente benignas, benignas, potencialmente patogênicas, patogênicas, de significado incerto ou de interpretações conflitantes (Figura 1).

FIGURA 1 - LOCUS DAS MUTAÇÕES DO GENE *TP53* E SEUS SIGNIFICADOS CLÍNICOS

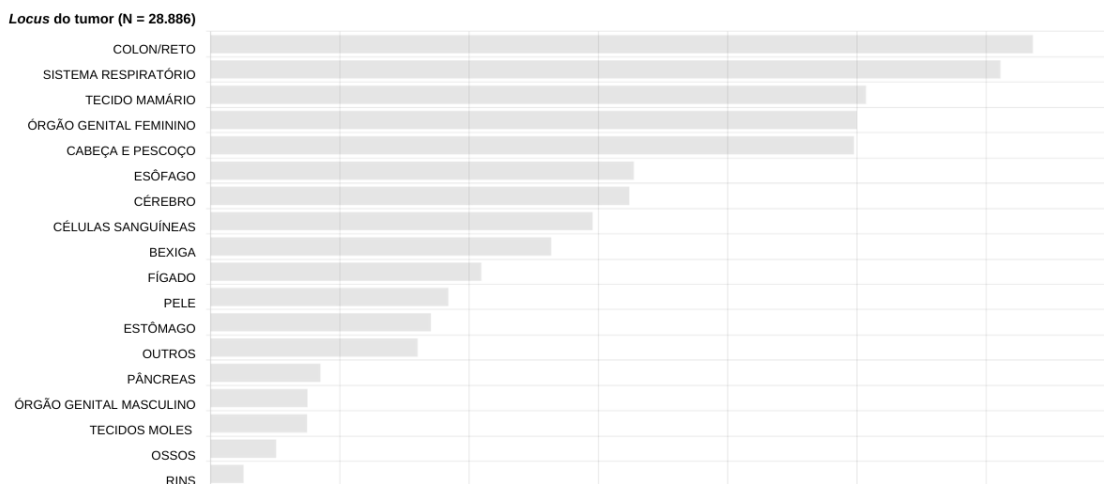


Legenda: As mutações no gene TP53 (faixa superior verde) estão representadas pelo local em que ocorrem (ilustrado pela faixa cinza inferior, que indica a localização em kilobases), sendo categorizadas por seus significados clínicos: Patogênicos (círculos vermelhas), Potencialmente patogênicos (círculos laranjas), Significado incerto (círculos amarelos), Potencialmente Benigno (círculos verde-claros), Benigno (círculos verde-escuros), Interpretações conflitantes (círculos cinza-escuros), Sem informações (círculos cinza-médios) e Outros (círculos cinza-claros).

Fonte: Adaptado de “Clinvar”, 2023.

Cerca de 33% dos tumores esporádicos e 50% dos tumores invasivos decorrem de alterações na sequência gênica do TP53 (GALIOTTO *et al.*, 2011). Os principais órgãos/tecidos atingidos compreendem a região colorretal, sistema respiratório, tecido mamário, tecidos moles (músculos, gordura, tendões, ligamentos, vasos sanguíneos, nervos periféricos), cérebro, glândula adrenal, ossos, entre outros (National Cancer Institute (NCI) of the National Institutes of Health, 2023). O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todo o mundo, com mais de 1.000.000 de novos casos diagnosticados anualmente (POSSEBON, 2020). Cerca de 30% desses casos são atribuídos à mutações no gene TP53 (Gráfico 1).

Gráfico 1. INCIDÊNCIA DE TUMORES RESULTANTES DE MUTAÇÕES DO GENE TP53 CLASSIFICADOS POR ÓRGÃO/TECIDO



Legenda: Tumores causados em decorrência de mutações no gene TP53 classificados por tecido/órgão. Cada barra horizontal cinza representa a incidência dos cânceres em decorrência de mutações no gene TP53. Em ordem decrescente se encontram câncer de Colonrreto, Sistema Respiratório, Tecido Mamário, Órgão Genital Feminino, Cabeça e Pescoço, Esôfago, Cérebro, Células Sanguíneas, Bexiga, Fígado, Pele, Estômago, Outros, Pâncreas, Órgão Genital Masculino, Tecidos Moles, Ossos e Rins).

Fonte: Adaptado de “The TP53 database”, 2023.

Mutações em TP53

A replicação celular é fundamental para a manutenção da vida humana. Diariamente células que apresentem danos ou entrem em senescência são substituídas por novas. Para que isso ocorra há a divisão mitótica, na qual todo o material celular se divide e, por fim, uma célula “mãe” se divide em duas células “filhas”. Esse processo, no entanto, está sujeito a uma série de “erros” que podem gerar mutações cromossômicas numéricas (que afetam o número de cromossomos do indivíduo), estruturais (que alteram a morfologia do cromossomo), ou mutações gênicas (alterações nos nucleotídeos, originando aminoácidos diferentes do esperado (DINIZ, 2013).

Mais de 75% das mutações no gene *TP53* são do tipo *missense* (*perda de sentido*), mutação gênica onde um nucleotídeo se altera, modificando também o aminoácido na sequência de proteína (FERNANDEZ *et al.*, 2013). Mutações *missense* também são conhecidas como mutações do tipo Nucleotídeo de Polimorfismo Único, do inglês *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP), que decorrem da substituição de um nucleotídeo por outro nucleotídeo na mesma posição.

Além das SNPs, existem mutações relacionadas a mais de um nucleotídeo, sendo elas:

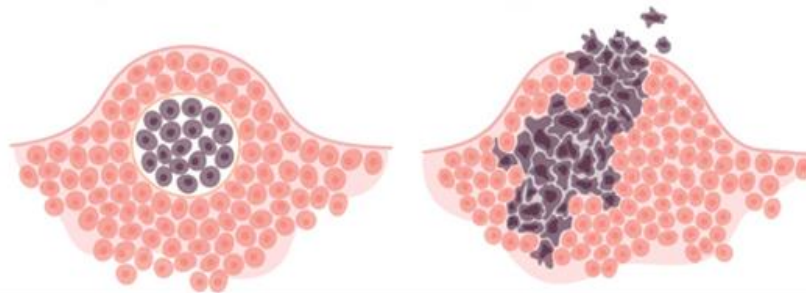
- **Mutações do tipo *Copy Number Variations* (CNV):** Ocorrem devido à alterações genômicas como deleção, duplicação, inserção, inversão, translocação ou uma combinação de mais de um destes. Geram um rearranjo grande (>50pb) e altera o número de cópias de um determinado segmento de DNA dentro do genoma.
- **Mutações do tipo Indel (INsertion/DEletion):** Pequenos trechos de DNA (<50pb) que foram inseridos ou excluídos do genoma. Se o comprimento de um Indel não for múltiplo de 3 (códon) todos os códons presentes após o indel serão alterados, ocasionando uma mudança estrutural extrema na proteína final (STEFF *et al.*, 2013).

Tumorigênese X Oncogênese

Uma célula com mutações tende a continuar se replicando, juntamente com a alteração no material genético. Assim, caso um gene supressor tumoral como *TP53* não identifique a célula mutada (muitas vezes por ser inativado devido à uma mutação genética), o crescimento e replicação celular pode levar à formação de um tumor. É raro que apenas uma mutação leve à formação de um tumor: geralmente são necessárias entre duas a seis mutações que interfiram progressivamente no ciclo celular (HARRINGTON et al., 2005).

Nem todo tumor representa a ocorrência de câncer. Tumor é definido como o aumento de volume observado em qualquer parte do organismo. Quando esse aumento se dá pelo crescimento numérico de células, o tumor recebe o nome de neoplasia. Uma neoplasia pode ser benigna (quando há replicação celular lenta em determinado tecido ou órgão, oferecendo pouco ou nenhum risco ao paciente) ou maligna (quando há a proliferação de células que invadem e se espalham por órgãos ou tecidos). A neoplasia maligna recebe o nome de câncer (INCA,2022) (Figura 2).

FIGURA 2: TUMOR BENIGNO (ESQUERDA) E MALIGNO (DIREITA)



Legenda: Células normais representadas em rosa e células alteradas em roxo. Tumor benigno (à esquerda), com células alteradas de contorno definido e restritas ao local de ocorrência inicial. Tumor maligno (à direita), com células alteradas de aparência irregular e extravasando do local de ocorrência inicial.

Fonte: INCA, 2022

O processo metastático ocorre quando as células cancerosas se desprendem do tumor original e atingem a corrente sanguínea, onde são transportadas e podem se fixar em outros órgãos/tecidos. Quando a metástase ocorre próximo do sítio primário (local onde o câncer se originou), é chamada de metástase regional. Contudo, a formação do tumor secundário em órgãos ou tecidos distantes do sítio primário, é denominado de metástase à distância. Por fim, a metástase é denominada óssea quando as células cancerosas acometem os ossos do indivíduo (PIACENTINI, 2012).

Fatores que originam a tumorigênese

Proto-oncogenes e genes supressores tumorais

As alterações no material genético podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes, responsáveis por transformar as células normais em células cancerosas. Exemplos de proto-oncogenes incluem *Rats Sarcome (RAS)*, *Wingless Int (WNT)* e *MYeloCytomatosis viral avian (MYC)*. (CROCE, 2018).

- **RAS** (Rats sarcome): Atua como um regulador de fatores de transcrição, atuando em vias de propagação de sinais biológicos de sua própria via (sinalização Ras) e outras vias (GCPR, Wnt, AKT e TGFβ).
- **WNT** (Wingless Int): É uma proteína indutora que regula a sinalização para a divisão, diferenciação e migração celular, desde a fase embrionária.
- **MYC** (MYeloCytomatosis viral avian): É uma proteína que tem sua atuação dentro do núcleo, regulando o ciclo celular, diferenciação da linhagem celular, metabolismo, regulação da morte celular e, também, a angiogênese.

Diferente do *TP53*, os genes supressores *BRCA1* e *BRCA2* suprimem indiretamente o crescimento neoplásico, codificando proteínas que promovem a manutenção do genoma.

Fatores Ambientais

Embora os fatores genéticos exerçam um papel importante na formação de tumores, são raros os casos de câncer inteiramente decorrentes de fatores genéticos, familiares e étnicos. Entre 80-90% dos fatores de suscetibilidade ao câncer são causados por fatores ambientais. Os fatores ambientais incluem o ambiente em que o indivíduo está inserido, como o ambiente de trabalho (indústria química, indústrias relacionadas, ambientes laboratoriais), o ambiente do consumidor (alimentos, medicamentos) e o

ambiente social e cultural (modos de ação e comportamento). Os fatores de risco ambientais são conhecidos como carcinógenos ou carcinogênicos (DIAS *et al.*, 2016).

Os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer são: falta de atividade física, tabagismo, alimentação inadequada, sobrepeso corporal, hábitos sexuais, fatores ocupacionais, bebidas alcoólicas, exposição solar, radiações e medicamentos (POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008).

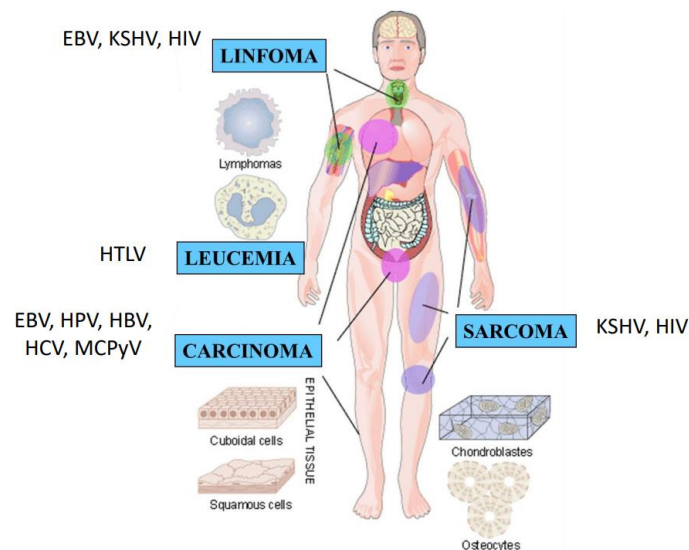
A radiação ultravioleta (UV), especialmente a UV-B, é considerada um agente altamente carcinogênico por promover reações químicas e morfológicas na epiderme. Com o espessamento da pele, os queratinócitos começam a apresentar resistência à apoptose, sobrevivendo por mais tempo e possibilitando o acúmulo de alterações no DNA e nas proteínas, facilitando o processo de carcinogênese. Conseqüentemente, o câncer mais comum no Brasil (cerca de 25% dos casos) é a neoplasia cutânea, por vezes resultante da exposição excessiva à radiação UV solar (TOFETTI; DE OLIVEIRA, 2006).

Infecções Virais

Infecções virais e cânceres são frequentemente associados desde 1911, quando o primeiro tumor viral foi descoberto. Cerca de 15-20% dos cânceres humanos estão associados à infecção por vírus e seis famílias virais são as principais envolvidas até o momento (BOCCARDO; VILLA, 2007):

- Flaviviridae: HCV
- Retroviridae: HIV e HTLV-I
- Hepadnaviridae: HBV
- Papillomaviridae: HPV
- Polyomaviridae: MCPyV
- Herpesviridae: EBV e KSHV (Figura 3)

Figura 3: LOCUS E PRINCIPAIS ESPÉCIES ENVOLVIDAS EM TUMORES VIRAIS



Legenda: Corpo humano evidenciando principais locais de ocorrência de tumores virais (em azul) e as principais famílias virais envolvidas em cada tipo de tumor.

Fonte: Enrique Boccardo - ICB/USP, 2020

Dentre os vírus, são destaque o Papilomavírus Humano (HPV), o vírus B da hepatite (HBV) e o vírus Epstein-Barr (EBV), vírus que, ao se hospedarem em organismos humanos, constituem um quadro infeccioso sexualmente transmissível (IST). O HPV se associa à mucosas e promove a multiplicação de células epiteliais, levando a formação de verrugas, além de câncer. A proteína E6, presente no HPV, é uma oncoproteína viral que pode levar à inativação funcional da proteína p53, atuando na regulação do ciclo celular e na progressão maligna (De Sousa et al., 2007). Uma revisão que incluiu 5.046 peças de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço estimou uma prevalência de DNA de HPV em aproximadamente 25,9 % dos tumores avaliados (KREIMER et al., 2005).

JUSTIFICATIVA

A proteína p53 é evidenciada como reguladora de processos tumorigênicos desde que foi descoberta, em 1979, por David Lane. Atualmente, o termo “p53” possui aproximadamente 2.350.000 resultados no google acadêmico. A compilação e análise dos estudos e artigos sobre o tema são imprescindíveis para que, além de unificar os conhecimentos acerca dessa proteína, sejam determinados quais aspectos necessitam de maior estudo para que o funcionamento da p53 seja mais bem compreendido e quais

técnicas podem ser aplicadas para o tratamento e melhoria das condições de vida de pacientes oncológicos.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa de literatura realizada a partir das bases de dados online, como PubMed, MEDLINE e Google Acadêmico. Foram considerados artigos publicados em português, inglês e espanhol, publicados no período de 2005 a 2023. Para a busca na literatura, foram utilizados os seguintes descritores: “p53”, “câncer”, “tumorigênese”, “tp53” e “oncogênese”.

Posteriormente, foram cruzados os dados obtidos nos artigos com os biobancos disponíveis destacam-se a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) e o *National Library of Medicine*, disponível no *National Library of Medicine* (NCBI). A fim de se estabelecer uma relação entre o sítio tumoral, o tipo de mutação e quais as consequências clínicas observadas. Foram evidenciados os sítios tumorais com maior prevalência.

RESULTADOS

Os avanços tecnológicos possibilitaram o desenvolvimento e o acesso à grandes biobancos digitais, os quais armazenam o acervo de material biológico humano, além de outras espécies, sendo o Genbank uma categoria de biobanco que contém dados de todas as sequências de DNA publicamente disponíveis, muitas vezes associadas às correspondentes pesquisas e significados clínicos. Dentre os Genbanks que apresentam informações sobre o gene *TP53*, destacam-se a IARC e o NCBI.

A IARC é a agência especializada em câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS), com sede na França. A agência disponibiliza os principais dados sobre o câncer no mundo, avanços nas pesquisas, publicações e epidemiologias agrupadas por país, tipo de câncer e fator de risco (<https://www.iarc.who.int>).

O NCBI é uma ferramenta oficial do governo norte-americano, inserida no Instituto Nacional de Saúde (NIH), que reúne informações biotecnológicas a respeito de genes, genomas e proteínas. Como dados de sequências de DNA do Genbank, variações gênicas

e suas respectivas consequências clínicas, dentre vários outros recursos. Por meio do ClinVar, recurso presente no NCBI, é possível observar o gene de interesse, incluindo os éxons e as mutações registradas em cada éxon. As mutações identificadas são catalogadas por uma identificação própria (ID), localização no gene, tipo de mutação, alelo mutado, consequência clínica, dentre outros (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

O Clinvar apresentou 2.968 mutações identificadas do gene *TP53*, classificadas na tabela 1. Existe a ressalva de que uma mutação pode acarretar mais de um significado clínico:

Tabela 1. NÚMERO DE MUTAÇÕES POR SIGNIFICADO CLÍNICO

SIGNIFICADO CLÍNICO	Nº DE MUTAÇÕES IDENTIFICADAS
Potencialmente benigno	804
Benigno	110
Potencialmente patogênico	241
Patogênico	699
Significado incerto	887
Interpretações conflitantes	345

Legenda: A tabela indica o número de mutações catalogadas pelo Clinvar de acordo com o significado clínico: Potencialmente Benigno (804 mutações), Benigno (110 mutações), Potencialmente patogênicos (241 mutações), Patogênicos (699 mutações), Significado incerto (887 mutações) e Interpretações conflitantes (345 mutações).

Fonte: Clinvar, 2023

Como o alvo do estudo são mutações que podem repercutir em processos tumorigênicos, foi feito um recorte das mutações patogênicas, as quais podem ser agrupadas por tipo de mutação na tabela 2:

Tabela 2: MUTAÇÕES PATOGÊNICAS QUE PODEM ESTAR ASSOCIADAS À TUMORIGÊNESE

TIPO DE MUTAÇÃO Nº DE MUTAÇÕES IDENTIFICADAS

Deleção	298
Nucleotídeo único	272
Inserção	128
Duplicação	98
Indel	26

Legenda: A tabela indica o número de mutações patogênicas catalogadas pelo Clinvar de acordo com o tipo de mutação identificada: Deleção (298 mutações), Duplicação (98 mutações), Indel (26 mutações), Inserção (128 mutações) e Nucleotídeo único (272 mutações). As quais podem estar associadas à processos tumorigênicos.

Fonte: Clinvar, 2023

Dentre os tumores de maior incidência em decorrência de mutações no gene *TP53* estão inclusos os cânceres colorretais, pulmonares, mamários e a Síndrome de Li-Fraumeni.

Câncer colorretal

O câncer colorretal (CCR), ou adenocarcinoma, abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto. O tumor maligno que acomete essa região geralmente se inicia como início um pequeno pólipó (ou adenoma) que pode se desenvolver ao longo do tempo, aumentando em tamanho até formar o adenocarcinoma (SOBED, 2023).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto ocupam a terceira posição entre os tipos de câncer mais frequentes no Brasil. A estimativa é de 19,64 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

Um estudo multicêntrico colaborativo analisou 3.583 amostras de CCR de 17 diferentes países com o objetivo de compreender mutações nos éxons 4 a 8 do gene *TP53* e suas implicações clínicas. A frequência de mutações foi de 42% (sendo mais

comum em cólon distal e reto, ambas com 45%). Em todos os segmentos houve associação com metástases à distância (RUSSO *et al.*, 2005). Já uma metanálise realizada na América do Sul determinou que o alelo polimórfico que codifica o aminoácido prolina na posição 72 do gene *TP53* atua no desenvolvimento de CCR (COELHO *et al.*, 2014).

Mesmo sabendo que o SNP de *TP53* é um importante fator de prognóstico para o CCR, os estudos não o consideram e como único fator para a tumorigênese de CCR, pois o desenvolvimento de tumores depende de outros SNPs e de fatores ambientais (MARLEY; NAH, 2016).

Câncer de pulmão

O câncer de pulmão, segundo as estimativas de 2023, é o terceiro mais comum em homens (18.020 casos novos) e o quarto em mulheres no Brasil (14.540 casos novos) (INCA, 2023).

O tabagismo é a causa dos tumores em 85% dos casos. A relação causal entre tabagismo e a neoplasia de pulmão foi estabelecida através de estudos epidemiológicos, os quais evidenciam que a fumaça do cigarro contém mais de 40 agentes cancerígenos como o benzeno, o qual tem capacidade de atravessar membrana plasmática e alcançar o material genético alterando assim sua constituição original (CUNHA *et al.*, 2007).

Mutações no gene *TP53* estão entre as mutações mais comuns no câncer de pulmão, detectado em mais de 70% dos carcinomas escamosos e em mais de 90% dos carcinomas de células pequenas. Uma pesquisa realizada com 27 amostras de pacientes tabagistas que desenvolveram carcinoma de células não pequenas de pulmão (n=25) e carcinoma de células pequenas (n=2) observou que 19% apresentaram alteração sugestiva de mutação no gene *TP53* (PAULA *et al.*, 2021). Alguns estudos associam o mau prognóstico a mutações genéticas de *TP53*, mas não há um consenso na literatura. Anticorpos contra a proteína p53 têm sido encontrados em pacientes com câncer de pulmão, os quais podem servir como um marcador para o desenvolvimento clínico do tumor (DE ALMEIDA *et al.*, 2007).

Câncer de mama

O câncer de mama é o carcinoma mais incidente em mulheres brasileiras, excluindo os cânceres de pele não melanoma. Fatores de risco relacionados à vida reprodutiva feminina, como o estímulo estrogênico, representam grande fator de risco no desenvolvimento do câncer de mama. Além disso, a idade continua sendo um dos grandes fatores de risco, já que o acúmulo de exposições ao longo da vida e as próprias alterações biológicas com o envelhecimento amplificam a chance de desenvolver esse carcinoma (Silva e Silva, 2005; WHO, 2018).

Para o ano de 2022 foram estimados 66.280 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 43,74 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2019). O câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer na população feminina em quase todas as regiões do Brasil. A taxa de mortalidade por câncer de mama foi 11,84 óbitos/100.000 mulheres, em 2020 (INCA, 2022).

No processo de progressão do câncer da mama, proto-oncogenes e os genes supressores de tumor estão envolvidos. Cerca de 20-35% dos tumores de mama expressam mutações no gene *TP53* (LACROIX *et al.*, 2006). Contudo, é difícil mensurar qual o papel dessas mutações no prognóstico do câncer de mama, uma vez que o câncer é uma patologia multifatorial (WHO, 2018).

Síndrome de Li-Fraumeni

A Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma doença hereditária autossômica dominante, caracterizada por mutações germinativas no gene *TP53* que acarretam na predisposição a processos de tumorigênese em idade precoce. 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. A LFS Síndrome de Li-Fraumeni é rara, acometendo de 1 em 5.000 a 1 em 20.000 pessoas em todo o mundo (OSSA; MOLINA; COCK-RADA, 2016). Contudo, no Sul e Sudeste do Brasil, a incidência da condição é muito maior, estimada em 1 a cada 300 pessoas (OKADA *et al.*, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O gene *TP53* é um gene supressor tumoral responsável por identificar estresse celular. Na presença de mutações no material genético, induz respostas como reparo de DNA e apoptose. Mutações patogênicas, como *deleção*, *SNP* e *inserção* comprometem a função de *TP53*, o que possibilita proliferação de células com material genético alterado, o que contribui para a tumorigênese. Mutações em *TP53* estão correlacionadas com diversos carcinomas, sendo os de maior incidência o câncer colorretal, o de pulmão e o de mama.

Pesquisas científicas permitiram identificar mutações do *TP53* em pacientes oncológicos. No entanto, é difícil mensurar qual o impacto dessas mutações no prognóstico da doença, já que é consensual na comunidade científica a multifatorialidade da formação e desenvolvimento do câncer.

REFERÊNCIAS

ACHATZ, Maria Isabel Waddington et al. 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.

BOCCARDO, E.; VILLA, L. L. Viral origins of human cancer. **Current medicinal chemistry**, v. 14, n. 24, p. 2526-2539, 2007.

BYKOV, VLADIMIR J N et al. "Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy." **Nature reviews. Cancer** vol. 18,2 (2018): 89-102. doi:10.1038/nrc.2017.109

COELHO, Anderson Lopes et al. Polimorfismo R72P do gene TP53 no câncer colorretal: metanálise. 2014.

CROCE, Carlo M. Oncogenes and cancer. **New England journal of medicine**, v. 358, n. 5, p. 502-511, 2008.

CUNHA, J. et al. Estudo epidemiológico do cancro do pulmão em Portugal nos anos de 2000/2002. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 13, n. 2, p. 255-265, 2007.

DA SILVA, Marcos Mendes; DA SILVA, Valquíria Helena. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. **Arquivos médicos do ABC**, v. 30, n. 1, 2005.

DA SILVA PINHAL, Maria Aparecida et al. O papel da proteína HBx no desenvolvimento do hepatocarcinoma celular. **Arquivos Médicos do ABC**, v. 32, n. 1, 2007.

DE ALMEIDA, José Ricardo Chamhum et al. Marcadores tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 305-316, 2007.

DE ANDRADE, Kelvin César et al. The TP53 database: transition from the International Agency for Research on Cancer to the US National Cancer Institute. **Cell Death & Differentiation**, v. 29, n. 5, p. 1071-1073, 2022.

DE SOUSA PINHO, Luana et al. Câncer de mama: da descoberta à recorrência da doença. **Revista eletrônica de enfermagem**, v. 9, n. 1, 2007.

DIAS, A. de A. et al. Fatores de risco genético e ambientais para o câncer gástrico. **Revista científica multidisciplinar Núcleo do conhecimento**, v. 10, n. 11, p. 63-72, 2016.

DINIZ, Telma Augusta. Mecanismos neoplásicos – entendendo o câncer. 2013. 21 p. In: PARANÁ. Secretaria de Estado da Educação. Os desafios da Escola Pública Paranaense na perspectiva do professor PDE. **Produções Didático-pedagógicas. Cadernos PDE. Maringá: Universidade Estadual de Maringá**, 2013. Vol. 2. p. 1-21.

FERNANDEZ-MERCADO, Marta et al. Targeted re-sequencing analysis of 25 genes commonly mutated in myeloid disorders in del (5q) myelodysplastic syndromes. **Haematologica**, v. 98, n. 12, p. 1856, 2013.

GALIOTTO, Dianne et al. Frequência de mutações no gene TP53 em tumores de mama em pacientes de Santa Catarina. 2011.

GANDIN, César A. Análise proteômica de células humanas in vitro expressando a oncoproteína LMP1 do vírus de Epstein-Barr (EBV). 2022.

HARRINGTON, Lea et al. Introduction to cancer biology. **The Basic Science of Oncology**, v. 4, p. 1-3, 2005.

KREIMER, Aimee R. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 14, n. 2, p. 467-475, 2005.

KUWANO, Hiroyuki et al. Genetic alterations in esophageal cancer. **Surgery today**, v. 35, p. 7-18, 2005.

LACROIX, Marc; TOILLON, Robert-Alain; LECLERCQ, Guy. p53 and breast cancer, an update. **Endocrine-related cancer**, v. 13, n. 2, p. 293-325, 2006.

MARLEY AR, NAN H. Epidemiology of colorectal cancer. **Int J Mol Epidemiol Genet**. n.7, v.3, p.105-114, 2016.

OKADA, K. et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. **Endoscopy**, v. 44, n. 02, p. 122-127, 2012.

OSSA, Carlos Andrés; MOLINA, Gustavo; COCK-RADA, Alicia María. Síndrome de li-fraumeni. **Biomédica**, v. 36, n. 2, p. 182-187, 2016.

PAULA, Patricia Oliveira de et al. Análise de Alterações no Gene TP53 em Portadores de Câncer de Mama na População de Missal-PR. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso.

PIACENTINI, Amanda Bernardini. Novas perspectivas para a biologia do câncer: compreendendo as metástases. 2012.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M.S et al. Leucemias agudas: Abordagem imunomolecular no diagnóstico e na pesquisa. **Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro**, 2008.

POSSEBON, Aline Oliveira do Espírito Santo. Perfil da mulher militar quanto às medidas preventivas e diagnósticas contra o câncer de mama. 2020.

RUSSO, Antonio et al. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. **Journal of clinical oncology**, v. 23, n. 30, p. 7518-7528, 2005.

SGARDI, Flávia Celina; DO CARMO, Eliane Dias; ROSA, Luiz Fernando Blumer. Radiação ultravioleta e carcinogênese. **Revista de Ciências Médicas**, v. 16, n. 4/6, 2007.

SILVA, Felipe C. et al. Hereditary breast and ovarian cancer: assessment of point mutations and copy number variations in Brazilian patients. **BMC medical genetics**, v. 15, p. 1-11, 2014.

SOBED - Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva: <https://www.sobed.org.br/a-sobed/pagina-inicial/>

TOFETTI, Maria Helena de Faria Castro; DE OLIVEIRA, Vanessa Roberta. A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele. **Investigação**, v. 6, n. 1, 2006.

STEF, Marianne A. et al. A DNA microarray for the detection of point mutations and copy number variation causing familial hypercholesterolemia in Europe. **The Journal of Molecular Diagnostics**, v. 15, n. 3, p. 362-372, 2013.

WANG, Xuyi; SIMPSON, Evan R.; BROWN, Kristy A. p53: protection against tumor growth beyond effects on cell cycle and apoptosis. **Cancer research**, v. 75, n. 23, p. 5001-5007, 2015.

World Health Organization (WHO). **Cancer**, 2018.