**A GUARDIÃ DO GENOMA: FUNÇÃO CELULAR DA PROTEÍNA P53 E SUAS IMPLICAÇÕES NA TUMORIGÊNESE**

Thalita Moura Silva Rocha1† (thalitamoura.s@hotmail.com); Antonio Lima da Silva Neto1† (antoniolneto28@gmail.com); Gyl Eanes Barros Silva1; Antonio Augusto Lima Teixeira Jr 1\*

† Autores contribuíram igualmente para o estudo; \* Correspondencia: aaltjr@usp.br

1Grupo de Estudos em Patologia Molecular, Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (GEPAM/LIME/HUUFMA), São Luís, Brasil.

**Categoria**: Revisão de Literatura.

**Eixo temática:** Oncogenética

**RESUMO**

Na maioria dos tecidos, a p53 é expressa como uma proteína de função reguladora, podendo mediar efeitos antiproliferativos, isso inclui a regulação transcricional, o reparo da molécula de DNA, a apoptose (morte celular programada), a diferenciação e a angiogênese. O gene *TP53* é o gene mutado com mais frequência em cânceres humanos, incluindo mutações do tipo missense, nonsense, *frameshif*t e deleções. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa de literatura sobre a proteína p53 e suas implicações biológicas no câncer. Foi realizado um levanetamento de artigos científicos publicados em revistas nacionais e internacionais indexadas nas plataformas PubMed e Google. Para isso, foram utilizandos os descritores “p53” e “cancer”. As referências encontradas foram analisadas e selecionadas de forma a satisfazerem os tópicos previamente definidos para elaboração da revisão, que incluem: estrutura, função, regulação e mutações em p53, bem como sua relação com a oncogênese. Com base nos tópicos discutidos, foi possível abordar os principais aspectos relacionados à função biológica da proteína p53 e suas implicações na tumorigênese. Resalva-se que a proteína p53 possui diversas funções celulares e por isso mutações no seu gene codificante ou alterações no seu perfil de expressão podem ocasionar disfunções severas nas células. Essas alterações por vezes contribuem para a formação de um instável do ponto de vista genômico, propício ao acúmulo de outras mutações por deficiência no sistema de reparo e apoptose, favorecendo assim a maligna das células.

**Palavras-chave**: *TP53*; tumorigênese; HPV.

**1 INTRODUÇÃO**

O *TP53 (tumor protein 53)* é um gene supressor tumoral considerado o “guardião do genoma” devido ao papel central desempenhado na preservação da integridade genômica, impedindo mutações.1,23 O genefica localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1), tendo como seu produto de transcrição uma proteína denominada p53, em razão do seu peso molecular de 53kDa. Esse gene possui 20Kb e é composto por 11 éxons, tendo o primeiro não-codificante e altamente conservado, apresentando homologia estrutural entre diferentes espécies.2

Na maioria dos tecidos, a p53 é expressa como uma proteína de função reguladora, podendo mediar efeitos antiproliferativos, isso inclui a regulação transcricional, o reparo da molécula de DNA, a apoptose (morte celular programada), a diferenciação e a angiogênese. Em média, 200 genes no genoma humano provavelmente são regulados pela proteína p53.3 Assim, faz-se necessária a busca pelo entendimento dos mecanismos de atuação dessa proteína para compreender os aspectos da biologia molecular relacionados aos tipos de cânceres.4, 27, 41.

**2 OBJETIVO**

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa de literatura sobre a proteína p53 e suas implicações biológicas no câncer.

**3 MÉTODOS**

Foi realizado um levantamento de artigos científicos publicados em revistas nacionais e internacionais indexadas nas plataformas PubMed e Google. Para isso, foram utilizandos os descritores “p53” e “cancer”. As referências encontradas foram analisadas e selecionadas de forma a satisfazerem os tópicos previamente definidos para elaboração da revisão, que incluem: estrutura, função, regulação e mutações em p53, bem como sua relação com oncogênese.

**4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

**4.1 Função celular de p53**

A p53 tem um importante papel no controle celular, age primeiramente ao final da fase G1 do ciclo celular (controlando a transição de G1 para S), onde bloqueia a progressão do ciclo em resposta a danos no DNA e outras condições consideradas como não favoráveis.5,22 Quando ocorre um dano ao DNA de uma célula, a p53 é ativada por uma outra proteína, que interrompe o ciclo celular no final da fase G1 desencadeando assim, a produção de um inibidor do ciclo celular. Com a interrupção do ciclo, há tempo hábil para que eventuais danos ao DNA possam ser corrigidos, função esta que também é mediada por p53 ativando enzimas com função de reparo do DNA. Se o dano for corrigido, a célula será liberada pela proteína, permitindo que a célula prossiga para a próxima fase do ciclo celular. Se o dano não for passível de correção, a p53 irá desempenhar um outro papel, o terceiro e último, que é desencadear a apoptose (morte celular programada), impedindo que o DNA danificado seja herdado pela célula filha.

Durante o ciclo normal, a p53 atua ativando a produção da proteína p21, que por sua vez interage com o receptor de CDK2 e estimula a divisão celular. Quando a p21 forma complexos com a CDK2, a célula é impedida de avançar para o estágio seguinte do ciclo celular, quando acontece uma mutação, a p53 deixa de ativar a produção de p21, tornando a divisão celular um processo descontrolado, o que pode contribuir para o surgimento de tumores.6 No ciclo celulas, a proteína CDKN1A se liga à Ciclina D e é um componente necessário do complexo ativo de ciclina D com seus CDKs.46 Após o dano ao DNA, dois eventos devem ocorrer: primeiro, a ciclina D existente é degradada, em seguida, após a ativação transcricional por p53, os níveis de CDKN1A aumentam.47,48 A consequência importante de ambos os eventos é a produção de CDKN1A livre, que pode se ligar e inibir a atividade da Ciclina E / CDK2, ao fazer a interrupção do progresso do ciclo celular, impedindo a fosforilação de pRB.47 Além disso,a regulação positiva de CDKN1A promove o reparo de DNA provavelmente através da ligação ao PCNA (antígeno nuclear de célula proliferante).49

Como última opção, a proteína p53 também pode mediar outra resposta ao estresse celular, a apoptose. Este caminho é considerado por muitos como um mecanismo principal para a supressão tumoral, ao invés de maquinar esforços para reparar os danos celulares, a célula danificada é programada para destruição em uma resposta suicida pela p53. A proteína pode gerar uma resposta apoptótica através de várias vias, podendo atuar tanto em vias intrínsecas quanto em maquinarias extrínsecas através da ativação transcricional de p53.50 Essa aparente redundância pode ter evoluído para garantir que a apoptose seja efetivamente ativada como uma resposta à prova de falhas ao estresse genotóxico ou oncogênico. Além de atuar como um regulador da transcrição de genes pró-apoptóticos, p53 também atua como um repressor transcricional de genes antiapoptóticos como *BCL-2*. Além disso, por meio de interações proteína-proteína direta, p53 pode se ligar a proteínas regulatórias apoptóticas e estimular a apoptose.50 A Figura 1 descreve de forma mais abrangente as principis funções mediadas por p53.

****

**Figura 1**. Principais funções biológicas de p53. **Fonte:** Vousden et al. (2009).

**4.2 Mutações no gene *TP53***

Mutação pode ser definida por qualquer modificação ou alteração ocorrida nos genes (pontuais) ou nos cromossomos (modificando a estrutura ou a quantidade), ocasionadas em células somáticas, que ocorrem durante a replicação do DNA que precede uma divisão mitótica ou germinativas, ocorridas durante a replicação do DNA que precede a meiose, afetando os gametas e todas as células que deles descendem após a fecundação e são transmitidas à próxima geração de organismos.29 As mutações mais prejudiciais são as que ocorrem nos genes envolvidos no reparo do DNA, uma vez que frequentemente elas são apresentadas no câncer, uma mutação em um gene codificante de proteína de reparo pode resultar na produção de muitas outras mutações na célula, visto que mutações subsequentes não são corrigidas pois, eventualmente, uma mutação ocorrerá em um gene que codifica uma proteína necessária para o controle da divisão celular.32

Nesse contexto, o *TP53* é o gene mutado com mais frequência em cânceres humanos. As mutações de p53 encontradas incluem a missense, frameshift, truncamento e deleções, do qual a maioria são mutações de perda de sentido (~74%).Dentre as mutações missense, ~80% delas ocorrem no domínio de ligação ao DNA.33 Para impulsionar sua própria sobrevivência, as células cancerosas exploram várias táticas para debilitar a p53, a forma mais eficaz e direta de inativação da proteína é causar mutações no gene de origem.14 No câncer, a p53 geralmente está ausente, menos ativa que o normal, teve perda ou ganho de função. Como a proteína age ligando-se a genes específicos e ativando sua transcrição, a proteína mutante não-ligante é incapaz de realizar o seu trabalho.14

Estudos têm mostrado que os mutantes de p53, por exemplo, R175H, R273H, e D281G, são capazes de formar um complexo ternário com o fator de transcrição NF-Y e o cofator p300. Este NF-Y, o p300 e o complexo mutante p53 intervêm na acetilação da histona e induz a transativação descritiva de genes alvo NF-Y que promovem DNA síntese e progressão do ciclo celular. Esses genes alvo incluem uma gama de genes regulados pelo ciclo celular CCNA2, CCNB1, CCNB2, CDK1 e CDC25C.34 Outros oncogenes, como c-MYC, MAP2K3, CXCL1 e CCNE2, também têm demonstrado serem induzidos por mutantes de p53 através de diferentes mecanismos a fim de aumentar a proliferação de células tumorais.35

Liao, *et al.* (2017), descreve um mecanismo ímpar para a atividade ganho de função de p53 em carcinoma hepatocelular (HCC) mutante, Arg-249 para Ser (R249S). Este mecanismo recrutou várias outras oncoproteínas, como CDK4/Ciclina D1, PIN1 e c-MYC para solidificar a atividade ganho de função do mutante p53. Especificamente, p53-R249S é fosforilada por CDK4/Ciclina D1 no resíduo de serina 249 derivada de câncer e, em seguida, interagem com PIN1 que facilita importação do p53-R249S fosforilado. Uma vez no núcleo, ele se liga e estabiliza c-MYC, e este se torna mais ativo para aumentar a transcrição de seus genes alvo envolvidos em biogênese ribossomal, consequentemente aumentando a proliferação e sobrevivência de HCC. Assim, diferentes mutantes de p53 utilizam mecanismos distintos para exibir sua atividade ganho de função oncogênica promovendo a proliferação e sobrevivência de células cancerosas.35

O p53 mutante também promove invasão e metástase, o ganho de função também confere a p53 a atividade de conduzir transição epitelial-mesenquimal (EMT) e, posteriormente, a mudanças patológicas mais agressivas, invasão de células cancerosas e metástase.36 O processo EMT inclui a perda de aderência célula a célula e célula a ECM (matriz extracelular) e aquisição de características mesenquimais. O primeiro indício de que o p53 mutante pode regular a EMT foi encontrada em 1997, quando a superexpressão do mutante p53-R175H exacerbou mudanças morfológicas das células transformadas pelo oncogene Ras.37

Em cânceres hereditários, acredita-se que sejam causados por alguma instabilidade genômica, proposta pela hipótese do mutador, ondemutações germinativas de reparo de DNA ou genes de checkpoint mitóticosão descendentes e presentes em cada célula dos pacientes,assim acelerando a instabilidade do genoma e o início precoce de váriostipos cânceres. Por exemplo, mutações de p53, particularmente as de ganho de função na linha germinativa, resultamna síndrome de Li-Fraumeni (LFS), um câncer hereditário complexo.39

O polimorfismo do gene supressor de tumor p53, no códon 72, tem sido investigado extensivamente para associação com várioscânceres ao longo dos anos por estar presente na maioria dos tipos de canceres.6 O códon 72 codifica um aminoácido arginina(CGC; Arg72) e um prolina (CCC; Pro72), correspondendo a arginina/prolina(Arg/Pro). A substituição de uma base no códon resulta em alteração estruturalda proteína p53 acontecendo o polimorfismo. A presença de Arg/Arg pode estar relacionado aomaior risco de desenvolvimento de tumores, como em cânceres de bexiga,cérvix uterino, mama, pulmão.6

**4.3 p53 em tumores associados ao papilomavírus humano (HPV)**

Os papilomavírus humano (HPV) são vírus de DNA que infectam os queratinócitos de epitélio de revestimento ou de mucosa de revestimento, podendo induzir distúrbios do crescimento e/ou da diferenciação celular, como a hiperplasia ou neoplasias benignas e malignas.30

Dos mecanismos utilizados pelo Papilomavírus Humano (HPV), uma das propriedades mais conhecida é da oncoproteína E6, expressa durante a infecção viral e que tem a capacidade de se ligar ao E6-AP (E6 – associated protein) um componente da família E3 ubiquitina ligase. Essa associação induz a formação de um complexo com a p53, promovendo a degradação proteolítica da mesma através da via da ubiquitina-proteassoma.13 Dessa forma, bloqueando os genes associados ao fenômeno apoptótico, contribuindo para a instabilidade genômica.31 Para o agente infeccioso, esse efeito pode aliviar as restrições na síntese de DNA, permitindo sua replicação.Vale notar que a indução da degradação de p53 parece ser uma propriedade exclusiva da E6 de genótipos de alto risco.12

**4.5 Potencial de p53 no diagnóstico, prognóstico e tratamento de tumores**

A p53 é tão eficaz na supressão de tumor que é inativada em praticamente todas as células cancerosas humanas de alguma maneira conhecida. Em cerca de 50% de cânceres humanos, o p53 é inativado diretamente por mutação, enquanto no restante, a atividade de p53 é suprimida devido à perturbação de suas vias associadas.14 Portanto, uma estratégia adequada para reação farmacológica de ativação de p53 dependerá crucialmente do estado de mutação. Alguns estudos definem estratégias para restaurar a função de p53 em tumores podendo ser subdividido em três grupos: ( 1 ) desenho de antagonistas para reguladores negativos de p53 em tumores que transportam p53 de tipo selvagem, ( 2 ) reativação de p53 mutante, e ( 3 ) expressão exógena de p53, por exemplo, via transferência de genes mediada por adenovírus.44

O princípio da terapia do câncer é inibir a proliferação celular e promover a morte da célula. No entanto, para sobreviver, as células cancerosas podem desenvolver adaptações ao tratamento terapêutico, por exemplo, mutando o gene TP53, os mutantes são os moléculas-chave que dotam as células cancerosas de quimiorresistência. A evidência inicial que mostra que a mutação de p53 pode estar associada à resistência aos medicamentos, é a do MDR1 (multi-gene de resistência a drogas 1) como um gene alvo da p53 mutante.40 MDR1, também chamado de ABCB1, que foi encontrado para ser substancialmente superexpresso em cânceres, codifica uma bomba de efluxo de drogas dependente de ATP responsável pela a indução de quimiorresistência. Enquanto o p53 de tipo selvagem suprime a expressão MDR1, vários mutantes são mostrados se associando especificamente com o núcleo da região promotora de MDR1, estimulando sua expressão.40

A apoptose pode ser induzida por diversos agentes anticancerígenos através de vias conhecidas, mutações que inviabilizam a célula a entrar em apoptose são responsáveis por grande parte dos casos de resistência medicamentosa em tratamentos quimioterápicos. Os defeitos apoptóticos contribuem para a má evolução de pacientes portadores de tumores com p53 mutante, e a perda da função de p53 também pode determinar resistência ao tratamento.23

Entretanto, o principal tratamento para doenças malignas sistêmicas continua sendo a quimioterapia, alguns tumores são insensíveis a agentes quimioterápicos e outros adquirem resistência aos mesmos. Estudos relatam que em algumas linhagens celulares e também em modelos experimentais (utilizando animais) é possível firmar a reconstituição da atividade de p53, podendo novamente levar à morte de células tumorais e a regressão de tumores já estabelecidos.23

Nos últimos anos, pesquisadores estão à procura de terapias seletivas contra o câncer, com um direcionamento específico para as células neoplásicas e evitando o tecido saudável, a ideia de desenvolver meios para reconstruir a função da p53 selvagem vem sido estimulada recentemente. O sucesso destas pesquisas está relacionado ao aumento do conhecimento das funções biológicas da p53, objetivando encontrar um tratamento contra o câncer cada vez mais eficaz.

**5 CONCLUSÃO**

 Na presente revisão de literatura foi possível abordar os principais aspectos relacionados à função biológica da proteína p53 e suas implicações na tumorigênese. Resalva-se que a proteína p53 possui diversas funções celulares e por isso mutações no seu gene codificante ou alterações no seu perfil de expressão podem ocasionar disfunções severas nas células. Essas alterações por vezes contribuem para a formação de um instável do ponto de vista genômico, propício ao acúmulo de outras mutações por deficiência no sistema de reparo e apoptose, favorecendo assim a maligna das células.

**6 REFERÊNCIAS**

[1] LANE, D. p53, guardian of the genome. **Nature 358,**15–16 (1992). https://doi.org/10.1038/358015a0.

[2] ALMEIDA, J. D. et al. Expressão do gene p53 no carcinoma bucal. **Revista da Faculdade de Odontologia**,São José dos Campos, v. 1, n. 1, jul./dez. 1999.

[3] BARBOSA, R.N.F. Análise molecular dos éxons 8 a 11 do gene da p53 em amostra de câncer de colo do útero no Rio Grande do Norte [dissertação]. Natal – RN: Departamento de Biologia Celular e Genética. Centro de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2007.

[4] YAMAGUCHI, K; SUGANO, K; FUKAYAMA, et al. Polymerase chain reaction-based approaches for detection of allelic loss in the p53 tumor suppressor gene in colon neoplasms. **Am J Gastroenterol**, 1997. 92, 307-312.

[5] RAVEN, P. H., JOHNSON, G. B., MASON, K. A., LOSOS, J. B., SINGER, S. R. (2014). Cancer is a failure of cell cycle control. ***Biology***, 10th ed., AP ed., pp. 202-204. New York, NY: McGraw-Hill.

[6] LIMA, J.M.; SERAFIM, P.V.P.; SILVA, I.D.C.G.; FORONES, N.M. Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (Códon 72) em câncer colorretal. **Arq. Gastroenterologia** – FAPESP 2006;43(1).

[7] SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. Fundamentos de genética: 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

[8] HAINES, D. S. The MDM2 proto-oncogene. **Leukemia & Lymphoma**, 1997, Jul; 26 (3-4): 227-38.

[9] Chen, J., Lin, J., and Levine, A. J. Regulation of transcription functions of the p53 tumor suppressor by the mdm-2 oncogene. **Mol Med,** 1, 142-152, 1995.

[10] FERNANDES, M. G. M. *et al.* MIB 1 and p53 in penile intraepithelial and invasive squamous HPV. ***Revista Brasileira de Cancerologia***, v. 48, n. 1, p. 29-37, 2002.

[11] NYLANDER, K; DABEISTEEN, E.; HALL, P. A. The p53 molecule and its prognostic role in squamous cell carcinomas of the head and neck. ***Journal Oral Patol Med***, v. 29, p. 413-25, 2000.

[12] GHITTONI, R.; ACCARDI, R.; HASAN, U.; GHEIT, T.; SYLLA, B.; TOMMASINO, M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human Papillomaviruses. **Virus Genes**. 2010; 40(1):1-13, 2009.

[13] LIMA, M.A.P; SILVA, C.G.L; RABENHORST, S.H.B. Papel das Proteínas Precoces do Papilomavírus Humano na Carcinogênese. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 59(4), p. 565-573, 2013.

[14] VOGELSTEIN, B.; SUR, S.; PRIVES, C. (2010). p53: the most frequently altered gene in human cancers. ***Nature Education***, *3*. Disponível em: http://www.nature.com/scitable/topicpage/p53-the-most-frequently-altered-gene-in-14192717.

[15] ANDREOTTI, V.; CIRIBILLI, Y.; MONTI, P.; BISIO, A.; LION, M.; JORDAN, J.; FRONZA, G.; MENICHINI, P.; RESNICK, M. A.; INGA, A. p53 transactivation and the impact of mutations, cofactors and small molecules using a simplified yeast-based screening system. **PLoS One**, São Francisco, v. 6, n. 6, p. e20643, 2011.

[16] PIETSCH, E. C.; HUMBEY, O.; MURPHY, M. E. Polymorphisms in the p53 pathway. **Oncogene**, New York, v. 25, n. 11, p. 1602-1611, 2006. 12.

[17] CADWELL, C.; ZAMBETTI, G. P. The effects of wild-type p53 tumor suppressor activity and mutant p53 gain-of-function on cell growth. **Gene**, Philadelphia, v. 277, n. 1-2, p. 15-30, 2001.

[18] HAGA, S.; NAKAYAMA, M.; TATSUMI, K.; MAEDA, M.; IMAI, S.; UMESAKO, S.; YAMAMOTO, H.; HILGERS, J.; SARKAR, N. H. Overexpression of the p53 gene product in canine mammary tumors. **Oncology Reports**, Athens, v. 8, n. 6, p. 1215-1219, 2001.

[19] FERREIRA, C.; ROCHA, J. Oncologia Molecular: 2. Ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

[20] VOUSDEN, K. H.; PRIVES, C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. **Cell**, Maryland Heights, v. 137, n. 3, p. 413-431, 2009.

[21] MCGEE, M. D.; DAY, N.; GRAHAM, J.; MELOV, S. cep-1/p53-dependent dysplastic pathology of the aging C. elegans gonad. **Aging**, New York, v. 4, n. 4, p. 256-269, 2012.

[22] DERRY, W. B.; PUTZKE, A. P.; ROTHMAN, J. H. Caenorhabditis elegans p53: role in apoptosis, meiosis, and stress resistance. **Science**, New York, v. 294, n. 5542, p. 591-595, 2001.

[23] PIMENTA, V.S.C. P53 e o Câncer – Revisão da literatura [dissertação]. Goiânia: Escola de Veterinária e Zootecnia. Universidade Federal de Goiás, 2012.

[24] MAZUMDER, T.H.; CHAKRABORTY, S. (2015) Gaining Insights into the Codon Usage Patterns of TP53 Gene across Eight Mammalian Species. **PLoS ONE** 10(3): e0121709. doi:10.1371/journal. pone.0121709.

[25] LIU T.; KRYSIAK, K; SHIRAI, C.L.; KIM, S.; SHAO, J.; NDONWI, M. et al. (2017) Knockdown of *HSPA9* induces *TP53*-dependent apoptosis in human hematopoietic progenitor cells. **PLoS ONE** 12(2): e0170470. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170470>.

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

[27] 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.

[28] HÜTTEN, M. O. Atuação da mutação r337h em tp53 em pacientes de Li-Fraumeni em autofagia, senescência e função mitocondrial. Dissertação (mestrado em Biologia Celular e Molecular), Centro de Biotecnologia da UFRGS. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, junho de 2016.

[29] MARTINS, A. S. Tipos de Mutações. Mutações e Oncogénese. BioHelp - Auxiliares de estudo em Biologia 12º, **BioCell,** Bioquímica e Genética. 2006.

[30] CHANG, F.; SYRJANE, S.; KELLOKOSKI, J.; SYRJANE, K. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease**. J. Oral Pathol. Med**., v. 20, n. 7, p. 305-17, Aug. 1991.

[31] DUESING, S.; MUNGER, K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins**. Int. J. Cancer**, n. 109, n. 2, p. 157-62, Mar. 2004.

[32] COX, M. M.; DOUDNA, J. A; O’DONNELL. M. **Molecular Biology: Principles and Practice,W.H.** Freeman and Company, New York, NY, USA, 2012.

[33] ZHOU, X.; HAO, Q.; LU, H. Mutant p53 in cancer therapy-the barrier or the path. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 11, n. 4, p. 293–305, 2019.

[34] STRANO, S.; DELL’ORSO, S.; DI AGOSTINO, S.; FONTEMAGGI, G.; SACCHI, A.; BLANDINO, G. Mutant p53: an oncogenic transcription factor. **Oncogene,** 26, 2212–2219, 2007.

[35] LIAO, P.; *et al.* Mutant p53 Gains Its Function via c-Myc Activation upon CDK4 Phosphorylation at Serine 249 and Consequent PIN1 Binding. **Mol Cell**. 2017 December 21; 68(6): 1134–1146.e6. doi:10.1016/j.molcel.2017.11.006.

[36] JIANG, W. G. et al. Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. **Seminars in Cancer Biology**, v. 35, p. S244–S275, 2015.

[37] GLOUSHANKOVA, N., OSSOVSKAYA, V., VASILIEV, J., et al. Changes in p53 expression can modify cell shape of ras-transformed fibroblasts and epitheliocytes. **Oncogene** 15, 2985–2989, 1997.

[38] GIRARDINI, J.E., NAPOLI, M., PIAZZA, S., et al. A Pin1/mutant p53 axis promotes aggressiveness in breast cancer**. Cancer Cell** 20, 79–91, 2011.

[39] McBRIDE, K.A., BALLINGER, M.L., KILLICK, E., et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. **Nature Reviews. Clin. Oncol.** 11, 260–271, 2014.

[40] ZASTAWNY, R.L., SALVINO, R., CHEN, J., et al. The core promoter region of the P-glycoprotein gene is sufficient to confer differential responsiveness to wild-type and mutant p53. **Oncogene 8**, 1529–1535, 1993.

[41] JOERGER, A. C.; FERSHT, A. R. Structural biology of the tumor suppressor p53. **Annual Review of Biochemistry**, v. 77, p. 557–582, 2008.

[42] JOERGER, A. C.; FERSHT, A. R. The p53 Pathway: Origins, Inactivation in Cancer, and Emerging Therapeutic Approaches. **Annual Review of Biochemistry**, v. 85, p. 375–404, 2016.

[43] OU, H. DER et al. Structural evolution of C-terminal domains in the p53 family. **The EMBO Journal**, v. 26, n. 14, p. 3463–3473, 2007.

[44] VASSILEV, L. T. MDM2 inhibitors for cancer therapy. **Trends in Molecular Medicine**, v. 13, n. 1, 2006.

[45] BOYD, M. T.; VLATKOVIC, N. **Europe PMC Funders Group**. p53 : a molecular marker for the detection of cancer. v. 2, n. 9, p. 1013–1024, 2016.

[46] LABAER, J.; GARRETT, M.D.; STEVENSON, L.F.; et al. New functional activities for the p21 family of CDK inhibitors. **Genes Dev**. 1997; 11(7):847–62.

[47] DIEHL, J.A.; CHENG, M.; ROUSSEL, M.F.; SHERR, C.J. Glycogen synthase kinase-3beta regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. **Genes Dev**. 1998; 12(22):3499–511.

[48] EL-DEIRY, W.S.; HARPER, J.W.; O’CONNOR, P.M.; et al. WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. **Cancer Res.** 1994; 54(5):1169–74.

[49] WAGA, S.; HANNON, G.J.; BEACH, D.; STILLMAN, B. The p21 inhibitor of cyclin-dependent kinases controls DNA replication by interaction with PCNA. **Nature**, 369(6481):574–8, 1994.

[50] CHIPUK, J.E.; GREEN, D.R. Dissecting p53-dependent apoptosis. **Cell Death Differ**, 13(6):994– 1002, 2006.