



**Benedito Rodrigues da Silva Neto**  
**(Organizador)**

# Conceitos Básicos da Genética

**Atena**  
Editora  
Ano 2019

**Benedito Rodrigues da Silva Neto**

(Organizador)

# Conceitos Básicos da Genética

Atena Editora

2019

2019 by Atena Editora  
Copyright © Atena Editora  
Copyright do Texto © 2019 Os Autores  
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora  
Editora Executiva: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira  
Diagramação: Geraldo Alves  
Edição de Arte: Lorena Prestes  
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

#### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>
<p>C744 Conceitos básicos da genética [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019.</p> <p>Formato: PDF Requisitos do sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de Acesso: World Wide Web Inclui bibliografia. ISBN 978-85-7247-421-4 DOI 10.22533/at.ed.214192106</p> <p>1. Genética – Estudo e ensino. 2. Genética e melhoramento. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da.</p> <p style="text-align: right;">CDD 576</p>
<p style="text-align: center;"><b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior   CRB6/2422</b></p>

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## APRESENTAÇÃO

Há exatos dezenove anos, mais precisamente na data de 21 de junho de 2000, um dos anúncios mais esperados nos últimos tempos pela comunidade científica era feito: simultaneamente nos Estados Unidos e em Londres o presidente Bill Clinton e o primeiro ministro Tony Blair divulgaram, o que segundo eles seria uma nova era para a humanidade, o sequenciamento do genoma humano. O “rascunho da vida” como denominaram traria novas expectativas quanto à doenças incuráveis, desafios éticos, novas propostas tecnológicas para a pesquisa, mas principalmente uma acessibilidade muito maior ao conceito de genética para a população.

Desde então uma revolução molecular pôde ser observada, novos conceitos adentraram às salas de aula, novos equipamentos evoluíram os laboratórios de pesquisa, novos e milhares de artigos passaram a publicar quase que “em tempo real” as descobertas no campo ambiental, microbiológico, industrial e da saúde. Podemos dizer também que a genética chegou como nunca às mesas das famílias, deixando de ser um assunto apenas dos cientistas.

Portanto a literatura aqui apresentada e intitulada “Conceitos básicos da genética” torna-se relevante não apenas por abordar assuntos relativos à comunidade acadêmica, mas principalmente por demonstrar a diversidade de áreas que hoje utilizam das ferramentas genéticas e moleculares em seus estudos que estão diretamente relacionados ao dia-a-dia da população.

Cada vez mais, o acelerado mundo das descobertas científicas caminha a passos largos e rápidos no sentido de transformar a pesquisa básica em aplicada, portanto é relevante destacar que investimentos e esforços nessa área contribuem grandemente com o desenvolvimento de uma nação. A genética como sabemos possui um campo vasto de aplicabilidades que podem colaborar e cooperar grandemente com os avanços científicos e tecnológicos.

Esperamos que seja apenas o primeiro de muitos outros livros na área, já que a cada dia novas tecnologias genéticas tornam-se acessíveis e novas descobertas são possíveis. Parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
FERRAMENTAS GENÔMICAS E GEOGRÁFICAS PARA AVALIAR A DIVERSIDADE E ESTRUTURA GENÉTICA DE POPULAÇÕES SUÍNAS	
<i>Elizabete Cristina da Silva</i>	
<i>Samuel Rezende Paiva</i>	
<i>Concepta Margaret McManus Pimentel</i>	
<i>Victor Huço de Vasconcelos Calado</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2141921061</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>12</b>
A ABORDAGEM DE GENÉTICA SOB O OLHAR DOS DISCENTES DE ENFERMAGEM DE UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SEMIPRESENCIAL NO MUNICÍPIO DE ANANINDEUA, ESTADO DO PARÁ	
<i>Letícia Gomes de Oliveira</i>	
<i>Maria Josilene Castro de Freitas</i>	
<i>Brena Yasmim Barata Nascimento</i>	
<i>Shirlene de Nazaré Costa da Silva</i>	
<i>Leandro Neves da Silva Costa</i>	
<i>Dolanno Ferreira Alves</i>	
<i>Adan Rodrigues de Oliveira</i>	
<i>Joycianne Rodrigues Parente</i>	
<i>Karina Guedes Lima</i>	
<i>Abigail das Mercês do Vale Batista</i>	
<i>Dayara de Nazaré Rosa de Carvalho</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2141921062</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>17</b>
A GENÉTICA TOXICOLÓGICA E O BIOENSAIO <i>Allium cepa</i>	
<i>Schirley Costalonga</i>	
<i>Maria do Carmo Pimentel Batitucci</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2141921063</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>25</b>
ANÁLISES GENÉTICAS NÃO INVASIVAS E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA A GENÉTICA DA CONSERVAÇÃO DE FELINOS BRASILEIROS	
<i>Andiara Silos Moraes de Castro Souza</i>	
<i>Bruno Henrique Saranholi</i>	
<i>Pedro Manoel Galetti Jr</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2141921064</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>40</b>
AVALIAÇÃO DA DISCIPLINA DE GENÉTICA HUMANA FRENTE ÀS DIRETRIZES CURRICULARES NACIONAIS PARA O CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA	
<i>Sulyanne Saraiva de Almeida</i>	
<i>Alcivan Batista de Moraes Filho</i>	
<i>João Paulo da Silva Liberalino</i>	
<i>Sandy Albuquerque Silveira</i>	
<i>Bruna Prado de Oliveira</i>	
<i>Thales Allyrio Araújo de Medeiros Fernandes</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2141921065</b>	

**CAPÍTULO 6 ..... 54**

CITOGENOTOXICIDADE E MUTAGENICIDADE DO SULFATO DE COBRE EM DIFERENTES VARIEDADES DE *allium cepa* LINN

*Júlio Brando Messias*  
*Rosanne Lopes de Brito*  
*Gerusa Tomaz de Aquino Beltrão*  
*Inalda Maria de Oliveira Messias*  
*Mônica Simões Florêncio*  
*Betty Rose de Araújo Luz*  
*Sura Wanessa Nogueira Santos Rocha*  
*Mércia Cristina de Magalhães Caraciolo*  
*João Ferreira da Silva Filho*

**DOI 10.22533/at.ed.2141921066**

**CAPÍTULO 7 ..... 65**

COMO SURGEM NOVAS ENZIMAS? EVOLUÇÃO MOLECULAR DE NOVAS CÓPIAS GÊNICAS NA SUPERFAMÍLIA DAS RODANASES EM DIPTERA

*Luana Sousa Soares*  
*Iderval da Silva Júnior Sobrinho*

**DOI 10.22533/at.ed.2141921067**

**CAPÍTULO 8 ..... 83**

DIVERSIDADE GENÉTICA EM *Hoplias malabaricus* (BLOCH, 1794) REVELA DIFERENTES LINHAGENS EM BACIAS MARANHENSES

*Walna Micaelle de Moraes Pires*  
*Maria Claudene Barros*  
*Elmary da Costa Fraga*

**DOI 10.22533/at.ed.2141921068**

**CAPÍTULO 9 ..... 98**

DNA BARCODING CONFIRMA A OCORRÊNCIA DE ESPÉCIES AMAZÔNICAS NA ICTIOFAUNA DO RIO TURIQUÊ, MARANHÃO/BRASIL

*Bruno Rafael da Silva Teixeira*  
*Maria Claudene Barros*  
*Elmary da Costa Fraga*

**DOI 10.22533/at.ed.2141921069**

**CAPÍTULO 10 ..... 111**

EVALUATION OF HETEROLOGOUS PROTEIN EXPRESSION AT DIFFERENT CONCENTRATIONS OF MGSO<sub>4</sub> AND IPTG IN ESCHERICHIA COLI W110

*Yago Queiroz dos Santos*  
*Gabriella Silva Campos Carelli*  
*Bruno Oliveira de Veras*  
*Joelton Igor Oliveira da Cruz*  
*Geovanna Maria Medeiros Moura*  
*Antônio Moreira Marques Neto*  
*Anderson Felipe Jácome de França*

**DOI 10.22533/at.ed.21419210610**

**CAPÍTULO 11 ..... 119**

ANÁLISE DA IMPORTANCIA DE ESTUDOS DO GENE MDR1 E SEU PAPEL NO DESENVOLVIMENTO DE MULTIRESTENCIA A FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE CANDIDÍASE

*Lucas Lopes Lima*

*Benedito R. Da Silva Neto*

**DOI 10.22533/at.ed.21419210611**

**CAPÍTULO 12 ..... 128**

EVALUATION OF PLASMA MIRNAS FOR EARLY DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

*Alexis Germán Murillo Carrasco*

*Stefano Giannoni Luza*

*Oscar Acosta Conchucos*

*José Manuel Cotrina Concha*

*Alfredo Aguilar Cartagena*

*Lia Pamela Rebaza Vásquez*

*Ricardo Miguel Fujita Alarcón*

*José Luis Buleje Sono*

**DOI 10.22533/at.ed.21419210612**

**CAPÍTULO 13 ..... 139**

POLIMORFISMO DO GENE GOLA-DRB.2 EM REBANHOS CAPRINOS LEITEIROS

*Luciana Florêncio Vilaça Lopes*

*Elizabete Cristina da Silva*

*Elizabete Rodrigues da Silva*

*Severino Benone Paes Barbosa*

*Ângela Maria Vieira Batista*

*Kleber Régis Santoro*

**DOI 10.22533/at.ed.21419210613**

**CAPÍTULO 14 ..... 151**

IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DE PEIXES DA APA DO INHAMUM, LESTE MARANHENSE, BRASIL

*Renato Corrêa Lima;*

*Marcelo Silva de Almeida;*

*Maria Claudene Barros;*

*Elmary da Costa Fraga;*

**DOI 10.22533/at.ed.21419210614**

**CAPÍTULO 15 ..... 169**

MIRNAS: UMA CLASSE DE PEQUENOS RNAs REGULATÓRIOS

*Juliana Santana de Curcio*

*Kleber Santiago Freitas e Silva*

*Lívia do Carmo Silva*

*Amanda Alves de Oliveira*

*Thaynara Gonzaga Santos*

*Lucas Weba Soares*

**DOI 10.22533/at.ed.21419210615**

<b>CAPÍTULO 16</b> .....	<b>179</b>
O CICLO CELULAR E SEUS MECANISMOS DE CONTROLE: UMA REVISÃO	
<i>Schirley Costalonga</i>	
<i>Maria do Carmo Pimentel Batitucci</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.21419210616</b>	
<b>CAPÍTULO 17</b> .....	<b>191</b>
OSTEOSSARCOMA PEDIÁTRICO	
<i>Natália Paiva do Nascimento</i>	
<i>Thauanna Alves Meira</i>	
<i>Mariana Camargo Maschietto</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.21419210617</b>	
<b>CAPÍTULO 18</b> .....	<b>202</b>
PHYLOGENETIC ANALYSIS AND IDENTIFICATION OF A CELLULASE PRODUCING BACILLUS SP. STRAIN BY 16S RRNA SEQUENCING	
<i>Yago Queiroz dos Santos</i>	
<i>Anderson Felipe Jácome de França</i>	
<i>Bruno Oliveira de Veras</i>	
<i>Gabriella Silva Campos Carelli</i>	
<i>Geovanna Maria Medeiros Moura</i>	
<i>Joelton Igor Oliveira da Cruz</i>	
<i>Fernanda Granja da Silva Oliveira</i>	
<i>João Ricardhis Saturnino de Oliveira</i>	
<i>Luciclaudio Cassimiro de Amorim</i>	
<i>Elizeu Antunes dos Santos</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.21419210618</b>	
<b>CAPÍTULO 19</b> .....	<b>210</b>
POLIMORFISMOS GENÉTICOS E DOENÇAS HUMANAS NA ERA DA BIOINFORMÁTICA	
<i>Kleber Santiago Freitas e Silva</i>	
<i>Juliana Santana de Curcio</i>	
<i>Lucas Weba Soares</i>	
<i>Lívia do Carmo Silva</i>	
<i>Amanda Alves de Oliveira</i>	
<i>Thaynara Gonzaga Santos</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.21419210619</b>	
<b>CAPÍTULO 20</b> .....	<b>226</b>
QUIMIOPROTEÔMICA: DESCOBRINDO MOLÉCULAS BIOATIVAS E SEUS ALVOS	
<i>Lívia do Carmo Silva</i>	
<i>Kleber Santiago Freitas e Silva</i>	
<i>Juliana Santana De Curcio</i>	
<i>Lucas Weba Soares</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.21419210620</b>	
<b>SOBRE O ORGANIZADOR</b> .....	<b>240</b>

## OSTEOSSARCOMA PEDIÁTRICO

### Natália Paiva do Nascimento

Centro Infantil Boldrini – Centro de Pesquisa;  
Instituto de Biologia - Universidade Estadual de  
Campinas (UNICAMP)  
Campinas – SP

### Thauanna Alves Meira

Centro Infantil Boldrini, Centro de Pesquisa;  
Faculdade de Ciências Médicas – Universidade  
Federal de São Carlos.  
São Carlos – SP

### Mariana Camargo Maschietto

Centro Infantil Boldrini, Centro de Pesquisa  
Campinas – SP

**RESUMO:** Os tumores ósseos primários são responsáveis por 5-6% de todos os tumores da infância e adolescência, sendo o osteossarcoma o mais comum. O osteossarcoma é um tumor agressivo, caracterizado por uma destruição óssea e de tecidos adjacentes com altos índices de metástases. Diversas síndromes de câncer hereditário aumentam o risco para o desenvolvimento de osteossarcoma, sendo que auxiliaram na descoberta de genes associados com sua patogênese. *RB1* e *TP53* podem ser encontrados alterados na linhagem germinativa (associados com as síndromes de Li-Fraumeni e retinoblastoma hereditário, respectivamente) e somaticamente, sendo encontrados em 3% e 22% dos casos esporádicos, respectivamente.

Outras alterações mais frequentes incluem a amplificação de *MDM2* (3%) e a super-expressão de *ERBB2* (30%). Também apresentam cariótipos complexos com numerosas aberrações genômicas sendo as mais comuns, o ganho do cromossomo 1 e as perdas dos cromossomos 2, 6, 8, 9, 10, 13 e 17. Alterações epigenéticas incluindo desregulação da metilação de DNA, expressão de RNAs não codificantes e modificações de histonas também foram associadas com a patogênese dos osteossarcomas, indicando que o genoma destes tumores apresenta numerosas alterações genéticas com alta taxa de variação estrutural e molecular.

**PALAVRAS-CHAVE:** osteossarcoma, tumor pediátrico, alterações moleculares, genética, epigenética, *TP53*

### PEDIATRIC OSTEOSARCOMA

**ABSTRACT:** Primary bone tumors account for 5-6% of all tumors in childhood and adolescence, with osteosarcoma being the most common tumor. Osteosarcoma is an aggressive tumor characterized by bone destruction and adjacent tissues, also presenting a high rate of metastasis. Several hereditary cancer syndromes increase the risk to develop osteosarcoma; they helped in the discovery of genes associated with osteosarcoma pathogenesis. *RB1* and *TP53*

can be altered either in the germinative lineage (associated with Li-Fraumeni and hereditary retinoblastoma syndromes, respectively) and somatically, being found in 3% and 22% of sporadic cases, respectively. Other more frequent alterations include the *MDM2* amplification (3%) and *ERBB2* overexpression (30%). They also present complex karyotypes with numerous genomic aberrations; the most common being the gain of chromosome 1 and the loss of chromosomes 2, 6, 8, 9, 10, 13 and 17. Epigenetic alterations including deregulation of DNA methylation, no-coding RNA expression and histone modifications have also been associated with the pathogenesis of osteosarcomas. Altogether, these alterations indicate that these tumors genome present a high rate of structural and molecular variation.

**KEYWORDS:** osteosarcoma, pediatric tumor, molecular alterations, genetics, epigenetics, *TP53*

## INTRODUÇÃO

Os tumores ósseos primários representam 5-6% de todos os tumores da infância e adolescência (0-19 anos), sendo o osteossarcoma o câncer ósseo primário mais comum nesta faixa etária, apresentando uma distribuição bimodal de idade, sendo o primeiro pico observado na segunda década de vida (14-19 anos) e o segundo pico a partir da sexta década de vida (60 anos) (Unni et al, 1996; Mirabello, et al. 2009; Unni et al, 2009; Rosenberg et al, 2013; Raymond et al, 2015; Yan et al, 2016). Na adolescência (15-19 anos), a incidência pode chegar a 8-10 casos/milhão ao ano, representando de 10 a 15% dos tumores sólidos extracraniais nesta faixa etária (Mirabello, et al. 2009; Stiller, et al. 2006), mostrando-se ligeiramente mais prevalente no sexo masculino, acometendo-os 50% mais do que as mulheres. Em mulheres, o osteossarcoma normalmente é detectado em uma idade mais precoce do que os homens, provavelmente porque apresentam o pico de crescimento mais jovem (Harryson et al, 2018). No Brasil, a maior incidência deste tipo de tumor está registrada no estado de São Paulo (INCA, 2008), no qual são descritos 648 casos (~ 54 casos/ano) de osteossarcoma entre 2000 e junho de 2012, em pacientes de 0 a 18 anos (FOSP, 2012).

O osteossarcoma tem um curso clínico agressivo, caracterizado por destruição óssea e de tecidos moles locais assim como alta propensão a desenvolver metástases distantes em pulmão (80% dos casos), outros sítios ósseos, medula óssea e, raramente, em linfonodos, sendo esta a principal causa de morte em pacientes com osteossarcoma. Atinge frequentemente ossos longos, com destaque para terço proximal do úmero (15%) e da tíbia (15%) e terço distal do fêmur (30%) (Rosenberg et al, 2003). Entre 10% a 20% dos pacientes apresentam metástase ao diagnóstico, o que infere um prognóstico muito ruim (Ren et al, 2015).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

O diagnóstico de osteossarcoma é baseado na presença de células mesenquimais osteoblásticas que produzem a sua própria matriz osteóide. O osteossarcoma se origina mais frequentemente na região metafisária dos ossos longos, no interior da cavidade medular e penetra o córtex ósseo, envolvendo e invadindo os tecidos moles adjacentes (Ragland, et al. 2002). Na classificação atual da Organização Mundial da Saúde, o osteossarcoma pode ser dividido em: convencional, telangectásico, de pequenas células, central de baixo grau, secundário, paraosteal, periosteal e de superfície de alto grau. O diagnóstico histológico classifica os osteossarcomas em três subtipos: osteoblástico, condroblástico e fibroblástico, dependendo do tipo predominante de matriz presente no tumor. Osteóide matriz mineralizada é a característica dominante apenas no subtipo osteoblástico (cerca de 60 % dos casos), os subtipos fibroblásticas e condroblásticas apresentam incidências semelhantes (Bacci, et al. 2005) seguido pelo diagnóstico de subtipos raros, como telangiectásico. O subtipo histológico não tem impacto no prognóstico embora o tamanho da coorte pode ser limitante para muitos dos subtipos (Weiss, et al. 2007).

## TRATAMENTO DOS PACIENTES COM OSTEOSSARCOMA

Os pacientes com osteossarcoma localizados em extremidades são tratados com cirurgia, quimioterapia sistêmica e/ou radioterapia resultando em sobrevida livre de eventos em três anos de 60 a 70% (Bielack, et al. 2002). Aproximadamente, 15-20% dos pacientes com OS apresentam metástases ao diagnóstico, detectadas por exames radiológicos e, adicionalmente em torno de 40% evoluirão com metástase em fases posteriores durante o tratamento (Bielack, et al. 2002; Harting, et al. 2006). Os sítios metastáticos da doença comumente apresentam resistência ao tratamento, resultando em uma baixa taxa de sobrevida do paciente, em torno de 20% em cinco anos (Bacci, et al. 2008; Bielack, et al. 2002). O tratamento curativo para os pacientes com osteossarcoma metastático é idêntico ao tratamento da doença localizada, com utilização combinada de quimioterapia em altas doses, ressecção da lesão primária e de todos os sítios metastáticos da doença, geralmente por toracotomia exploratória com apalpação de todo pulmão.

Antes da inclusão da quimioterapia, o tratamento dependia majoritariamente da ressecção cirúrgica, com sobrevida menor de 20% em 5 anos (Friedman, Carter, 1972; Bacci et al, 1997; Marina et al, 2004). Nos anos de 1970, foram incluídos agentes quimioterápicos melhorando significativamente o prognóstico. Posteriormente também foram desenvolvidos quimioterápicos neo-adjuvantes e, no final da década de 80, houve uma melhora significativa na sobrevida graças à junção da quimioterapia à ressecção cirúrgica. Porém, deste momento até a atualidade, poucos avanços foram feitos (Miser et al, 1987; Saylor et al, 2001; Goorin et al, 2002; Van Winkle et al, 2005; Le Deley et al, 2006; Maki et al, 2007; Navid et al, 2008; Berger et al, 2009; Anderson

et al, 2014; Subbiah et al, 2014; Grignani et al, 2015). Como resultado desta baixa evolução dos tratamentos nas últimas três décadas, o prognóstico é insatisfatório em pacientes com a doença metastática, recorrente ou irrecorrível (Miwa et al, 2019). Atualmente, baseia-se principalmente no uso de adriamicina, cisplatina (DDP), metotrexato (MTX), ifosfamida (IFO), epirrubicina (EPI), entre outras drogas. As taxas de sobrevida parecem ter se estabilizado mesmo com quimioterapia combinada devido às limitações impostas por complicações e toxicidade. Destaca-se, com alta toxicidade e grande variabilidade de reações de indivíduo para indivíduo, o MTX de alta dose (HD-MTX) (Zhang et al, 2018).

## ALTERAÇÕES MOLECULARES NO OSTEOSSARCOMA

O genoma de osteossarcoma normalmente apresenta numerosas alterações genéticas com alta taxa de variação estrutural e molecular que podem estar associadas à sua patogênese. Pode-se considerar que o osteossarcoma se origina de um erro durante a diferenciação do osteoblasto uma vez que diversos genes regulatórios, envolvidos no controle da diferenciação destas células são silenciados ou têm sua expressão desregulada (Haydon et al, 2007), o que pode ser consequência de alterações genéticas e/ou epigenéticas que ocorrem nas células pluripotentes mesenquimais (Kresse et al, 2012). A descoberta dessas alterações veio de estudos em síndromes de predisposição genética, modelos animais de osteossarcoma, fatores etiológico-ambientais e a abordagem direta destes tipos de tumores (Marina, et al. 2004).

## SÍNDROMES ASSOCIADOS COM O AUMENTO DE RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE OSTEOSSARCOMA

Diversas síndromes de câncer hereditário aumentam o risco para o desenvolvimento de osteossarcoma, como a síndrome de Li-Fraumeni, síndrome do retinoblastoma hereditário e síndrome de Rothmund-Thomson, que apresentam alterações em *TP53*, *RB1* e *RECQL4*, respectivamente. Outras condições mais raras incluem síndrome de Bloom, síndrome de Werner e a anemia de Diamond-Blackfan (Hameed, Mandelker, 2018 ).

A síndrome de Li-Fraumeni é ocasionada por mutações germinativas em *TP53* com padrão de herança autossômico dominante, que resultam em aumento à susceptibilidade dos indivíduos a desenvolverem diversos tipos de cânceres, incluindo osteossarcoma. No sul do Brasil, a mutação *TP53* R337H é encontrada em até 0,3% da população, sendo encontrada em 7% dos pacientes com osteossarcoma (Seindinger et al, 2011).

Mutações germinativas em *RB1* são associadas à síndrome do retinoblastoma hereditário, com padrão de herança autossômica dominante, resultando em risco

aumentado para o desenvolvimento de retinoblastoma além de sarcomas de osso e de tecidos moles (Kleinerman et al, 2012).

A síndrome de Werner é uma desordem autossômica recessiva também conhecida como progéria, associada com mutações em *WRN*. Os pacientes têm susceptibilidade aumentada para diversos cânceres, incluindo osteossarcoma (Hameed, Mandelker, 2018).

A síndrome de Rothmund-Thomson, uma síndrome autossômica recessiva, é resultante de mutações germinativas em *RECQL4*. É caracterizada clinicamente por uma erupção cutânea entre os 3 e 6 meses de idade e, além de alterações em pele, cabelo, dentes e esqueléticas, sendo que até 32% dos pacientes desenvolvem osteossarcoma. Até o momento, mutações em *RECQL4* não foram observados em casos esporádicos de osteossarcoma (Hameed, Mandelker, 2018).

A síndrome de Bloom também é uma desordem autossômica recessiva, caracterizada por estatura baixa, sensibilidade à exposição solar e pouca gordura subcutânea. Foi associada a mutações em *BLM*, que também aumenta o risco para outros tumores, além do osteossarcoma (Hameed, Mandelker, 2018).

## ALTERAÇÕES GENÉTICAS SOMÁTICAS NO OSTEOSSARCOMA

Além de aumentarem a incidência de osteossarcoma em indivíduos que carregam alterações germinativas, *RB1* e *TP53* também são alterados apenas no tumor (mutações somáticas), sendo encontrados em 3% e 22% respectivamente, dos casos analisados (Perry et al, 2014). Outras alterações mais frequentes incluem a amplificação de *MDM2* (3%) e a super-expressão de *ERBB2* (30%) (Valabrega, et al, 2003; Marina et al., 2004; Broadhead et al. 2011; Chen et al 2017). Mutações em *ATRX*, *DLG2*, *TWIST*, *MAPK7* e *MMP9* também são consideradas recorrentes nos osteossarcomas (**Tabela 1**) (Bjorlan et al, 2005; Entz-Werle et al, 2007; Tesser-Gamba et al, 2012; Perry et al, 2014; Chen et al, 2014).

*TP53* está localizado em 17p13.1 e codifica para uma proteína supressora de tumor (P53) com domínios de ativação transcricional, ligação ao DNA e oligomerização. *TP53* é expresso em resposta a diversos fatores de estresse celular, com a finalidade de regular genes que induzem a parada do ciclo celular, apoptose, senescência, reparo de DNA ou mudanças no metabolismo celular. Na ausência de estímulos de estresse celular, P53 é mantida inativada, essencialmente pela ação da ubiquitina ligase *MDM2*. A atividade da P53 é perdida na grande maioria dos cânceres humanos (~80%), devido a mutações, deleção do *locus* e pela perda da sinalização celular *downstream* ao gene (Toledo and Wahl, 2006; Bourdon, 2007; Vousden, Lane, 2007). Em osteossarcoma, a maioria das mutações em *TP53* são resultantes de rearranjos com quebra de DNA no primeiro íntron do gene (Ribi, et al. 2015), que é uma região particularmente instável e sensível a alterações estruturais resultando na inativação do gene (Chen, et al. 2014).

*RB1*, o primeiro gene supressor de tumor descrito, está localizado em 13q14.2 e codifica para a proteína RB1. É um regulador negativo do ciclo celular além de ter uma função relacionada com a estabilização da heterocromatina. *RB1* atua impedindo a transição da célula em fase G1 para a fase S do ciclo celular, reprimindo membros da família *E2F* de fatores de transcrição ligantes de DNA. Em seu estado hipofosforilado, *RB1* é capaz de formar um complexo com *E2F*, bloqueando seu domínio de ativação em regiões promotoras ou inibir ativante a transcrição de genes. Quando fosforilado, a função supressora de *RB1* é perdida (Giacinti, Giordano, 2006; Dick, Rubin, 2013).

*MDM2*, localizado em 12q15, é um proto-oncogene que codifica para uma ubiquitina E3, com função de marcar proteínas para degradação. *MDM2* interage com *P53* apresentando uma função regulatória de *feedback* negativo, ou seja, *P53* estimula a síntese de *MDM2* ao passo que *MDM2* inibe a transcrição de *P53*. Em osteossarcomas, e outros tipos de câncer, *MDM2* é superexpressa, resultando na degradação de *P53*, e portanto, permitindo o prosseguimento do ciclo celular (Katz et al, 2018).

*ERBB2*, localizado em 17q12, codifica para HER2, um receptor da família de tirosina quinases, que atua na ativação da via de sinalização celular fosfatidil-inositol-3 quinase (PI3K). Dentre outros tumores, *ERBB2* é encontrado super-expresso em 30% dos casos de osteossarcoma, o que abre a possibilidade de ser usado como alvo terapêutico, tornando-se, portanto, um marcador de bom prognóstico (Valabrega, et al, 2003).

GENE	FUNÇÃO	PREVALÊNCIA EM OSTEOSARCOMAS PRIMÁRIOS	TIPO DE ALTERAÇÃO	REFERÊNCIA
<i>RB1</i>	Supressor de tumor, regulador negativo do ciclo celular	61%	DELEÇÃO	Perry et al, 2014.
<i>TP53</i>	Supressor de tumor, induz a parada do ciclo celular, apoptose e reparo do DNA	22%	MUTAÇÃO PONTUAL	Perry et al, 2014.
<i>ATRX</i>	Remodelação da cromatina	29%	MUTAÇÃO PONTUAL	Chen et al, 2014.
<i>DLG2</i>	Receptor de membrana que age nos sítios pós sinápticos	52%	MUTAÇÃO PONTUAL	Chen et al, 2014.
<i>TWIST</i>	Supressor de tumor, codifica um fator de transcrição envolvido com a determinação da linhagem e diferenciação celulares	36,50%	DELEÇÃO	Entz-Werle et al, 2007.
<i>MDM2</i>	Oncogene, ubiquitina E3, que marca outras proteínas para degradação	3%	AMPLIFICAÇÃO	Chen et al, 2014.
<i>MAPK7</i>	Regulador positivo da proliferação celular	86%	SUPER-EXPRESSÃO	Tesser-Gamba et al, 2012.

<i>MMP9</i>	Metaloprotease envolvida na quebra da matriz celular, possibilitando remodelação tecidual	25%	SUPER-EXPRESSION	Bjorlan et al, 2005.
-------------	---	-----	------------------	----------------------

Tabela 1 – Alterações recorrentes em osteossarcoma

Os osteossarcomas apresentam cariótipos complexos com numerosas aberrações genômicas sendo as mais comuns, o ganho do cromossomo 1 e as perdas dos cromossomos 2, 6, 8, 9, 10, 13 e 17 (Bridge and Neff 1997; Squire, et al. 003) além de rearranjos cromossômicos envolvendo os cromossomos 1, 4, 6, 7, 11, 12, 14, 15, 17, 19 e 22 (Baruffi, et al. 2003; Kresse, et al. 2010; Smida, et al. 2010; Yen, et al. 2009). Esses dados sugerem que a instabilidade genômica é frequente e importante para o desenvolvimento do OS e que provavelmente envolve vias associadas com a manutenção da integridade do genoma. Entretanto, estas alterações podem estar mais associadas com a progressão e aquisição de resistência aos tratamentos do que com a transformação das células.

Adicionalmente, um estudo de sequenciamento do genoma completo identificou a ocorrência do mecanismo conhecido como *chromotripsis* em 33% dos casos de OS comparado a uma taxa de 2-3% no desenvolvimento em outras neoplasias. Neste cenário, um ou mais cromossomos ou regiões cromossômicas se quebram em dezenas ou centenas de fragmentos. Alguns destes fragmentos são ligados novamente pela maquinaria de reparo de DNA (via NHEJ) de forma aparentemente randômica, gerando numerosos rearranjos cromossômicos, incluindo como ampliações e deleções, resultando em uma estrutura genômica complexa (Stephens, et al. 2011).

## ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS EM OSTEOSSARCOMAS

Muitos estudos têm explorado alterações na metilação do DNA como biomarcadores para detecção precoce de doenças, ferramentas alternativas para classificação tumoral, biomarcadores preditivos da resposta ao tratamento ou alvos na terapias anti-câncer. A detecção de genes aberrantemente metilados ao longo do genoma pode auxiliar a entender a biologia envolvida com a transformação celular além de indicar possíveis candidatos a marcadores prognósticos ou terapêuticos. A EuroBoneT (*European Network of Excellence on bone tumours*) avaliou as alterações genômicas e o perfil de metilação de 19 linhagens celulares de osteossarcoma, normalmente usadas para estudos desses tumores. Ganho de 6p, 8q e 17 e perda de 13q foram as alterações mais frequentes (>50% das linhagens) assim como um maior número de genes hiper-metilados em relação aos hipo-metilados, comparados a osteoblastos normais (Kresse et al 2012), similar a outros tumores.

Embora as alterações mais prevalentes ocorram por mecanismos genéticos, alguns estudos já mostraram que intermediários das vias com as quais *TP53* e do *RB1* estão envolvidos têm alterações de metilação nos promotores. Um exemplo é o

*locus ARF/INK4a*, que codifica para *P14* e *P16*. *P14* inibe MDM2, permitindo que *P53* atue interrompendo o ciclo celular em G1 e G2. Já *P16* inibe a fosforilação de RB1 interrompendo o ciclo celular em G0 e G1 (Park et al, 2002).

Outro tipo de alteração epigenética são as modificações de histonas, relacionadas com a manutenção da estrutura do DNA. Um exemplo deste tipo de alteração é a remoção do grupo acetila do resíduo lisina da porção N-terminal das histonas pelas enzimas desacetilases, o que reduz a afinidade da ligação com o DNA, permitindo o acesso de fatores de transcrição para ativar a expressão gênica (West, Johnstone, 2014). Em osteossarcoma, o aumento de expressão da desacetilase de lisina 1 (*LSD1*) foi proposta como alvo para tratamento com um inibidor deste gene (Shi, 2007; Tsai, 2008; Calo, et al, 2010; Bennani-Baiti et al, 2012)

A expressão de RNAs não codificantes (ncRNA, *non-coding RNA*) também foram descritas como alteradas em osteossarcomas, podendo estar relacionada com o prognóstico. Os ncRNAs longos (lncRNAs) são normalmente transcritos pela RNA polimerase II seguido por poliadenilação, resultando em um fragmento maior que 200 nucleotídeos. Formam complexos com os ribossomos, participando assim de tradução de outros genes (revisado por Sun, Kraus et al 2015). *LOC285194* foi apontado recentemente como um lncRNA com função de supressor de tumor em osteossarcoma, apesar de a sua função ainda não ter sido esclarecida (LI et al, 2016). A expressão elevada de HULK nos tumores, associado com invasão celular e formação de metástases, foi associada a um pior prognóstico dos pacientes (Uzan et al. 2016)

De forma geral, podemos concluir que os osteossarcomas são tumores que apresentam um grande número de alterações, que podem estar relacionadas com a variação da resposta destes tumores aos tratamentos. A busca de novas abordagens terapêuticas deve levar em considerações a complexidade das alterações moleculares dos osteossarcomas, direcionando o tratamento dos pacientes para uma medicina mais personalizada.

## REFERÊNCIAS

ANDERSON P. M. SUBBIAH V. ROHREN E. **Bone-seeking radiopharmaceuticals as targeted agents of osteosarcoma**: Samarium-153-EDTMP and radium-223. *Adv Exp Med Boil.* 2014;804:291–304.

BACCI G. et al. **Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation**. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer.* 1997;79:245–254.

BARUFFI M. R. et al. **Chromosomal imbalances detected in primary bone tumors by comparative genomic hybridization and interphase fluorescence in situ hybridization**. *Genetics and Molecular Biology.* 2003 26(2) 107-113.

BENNANI-BAITI I.M. et al. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol.* 2012;43(8):1300–7.

- BERGER M. et al. **Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients.** *Cancer*. 2009;115:2980–2987.
- BIELACK S. S., KEMPF-BIELACK B., DELLING G. **Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols.** *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(3):776–790. doi: 10.1200/JCO.20.3.776.
- Bourdon JC. **p53 and its isoforms in cancer.** *Br J Cancer*. 2007 Aug 6;97(3):277-82.
- BRIDGE J.A. et al. **Cytogenetic findings in 73 osteosarcoma specimens and a review of the literature.** *Cancer Genet Cytogenet*. 1997 May;95(1):74-87.
- BROADHEAD M.L. **The Molecular Pathogenesis of Osteosarcoma: A Review.** *Sarcoma*. 2011 Apr 2011: 959248.
- CALO E. et al. Rb regulates fate choice and lineage commitment in vivo. *Nature*. 2010;466(7310):1110–4.
- CHEN X. et al. Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. *Cell Rep*. 2014 Apr 10;7(1):104-12.
- DICK F.A. RUBIN S. M. Molecular mechanisms underlying RB protein function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013; 14 : 297- 306.
- FRIEDMAN JM, JONES PA. **MicroRNAs: critical mediators of differentiation, development and disease.** *Swiss Med Wkly*. 2009; 139: 466-72.
- FRIEDMAN M. A. CARTER S. K. **The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future.** *J Surg Oncol*. 1972; 4(5):482-510.
- GIACINTI C. GIORDANO A. **RB and cell cycle progression.** *Oncogene*. 2006; 25 : 5220-5227.
- GOORIN A.M. et al. **Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A pediatric oncology group trial.** *J Clin Oncol*. 2002;20:426–433.
- GRIGNANI G. et al. **Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progression after standard treatment: A non-randomised phase 2 clinical trial.** *Lancet Oncol*. 2015;16:90–107.
- UNNI K.K. **Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases. 5. Philadelphia:** Lippincott-Raven; 1996. pp. 143–183.
- GRIMSON A. et al. **MicroRNA targeting specificity in mammals: determinants beyond seed pairing.** *Cell Mol*. 2007; 27 : 91–105.
- HAMEED M, MANDELKER D. **Tumor Syndromes Predisposing to Osteosarcoma.** *Adv Anat Pathol*. 2018 Jul;25(4):217-222
- HARRISON, D.J. et al., 2017. **Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma.** *Expert Review of Anticancer Therapy*. 18(1), p.39–50.
- HAYDON RC, LUU HH, HE TC. **Osteosarcoma and osteoblastic differentiation: a new perspective on oncogenesis.** *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Jan; 454: 237-46.
- HUANG K. L. et al. **Clinical outcomes and prognostic factors of Ewing sarcoma: a clinical analysis of 12 patients in Taiwan.** *J Chin Med Assoc*. 2012 Jan; 75(1):16-20.
- ISAKOFF M.S. et al. **Current treatment and a collaborative pathway to success.** *J Clin Oncol*. 2015;33:3029–3035.
- JO V. Y., FLETCHER C. D. M. **WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition.** *Pathology*. 2014;46(2):95–104.

- KATZ C. et al. **Wild-type and cancer-related p53 proteins are preferentially degraded by MDM2 as dimers rather than tetramers.** *Genes Dev.* 2018 Mar 1; 32(5-6): 430–447.
- KLEINERMAN R. A. et al. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012 Oct 4; 2: 15.
- KRESSE S.H. et al. **Integrative analysis reveals relationships of genetic and epigenetic alterations in osteosarcoma.** *PLoS One.* 2012;7(11):e48262
- LE DELEY M.C. et al. **SFOP OS94: A randomized trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients.** *Eur J Cancer.* 2007;43:752–761.
- LI Z, YU X, SHEN J. **Long non-coding RNAs: emerging players in osteosarcoma.** *Tumour Biol.* 2016 Mar;37(3):2811-6.
- MAKI R.G. et al. **Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcoma: Results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002.** *J Clin Oncol.* 2007;25:2755–2763.
- MARINA N. et al. **Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma.** *Oncologist.* 2004;9:422–441.
- MISER J.S. et al. **Ifosfomide with mesna uroprotection and etoposide: An effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults.** *J Clin Oncol.* 1987;5:1191–1198.
- MIWA, S. et al., 2019. **Current and Emerging Targets in Immunotherapy for Osteosarcoma.** *Journal of Oncology*, 2019, pp.1–8.
- MOHSENY, A.B. et al. **Osteosarcoma originates from mesenchymal stem cells in consequence of aneuploidization and genomic loss of Cdkn2.** *J Pathol.* 2009 Nov; 219(3):294-305.
- NAVID F. et al. **Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma.** *Cancer.* 2008;113:419–425.
- OTOUKESH, B. et al., 2018. **Novel molecular insights and new therapeutic strategies in osteosarcoma.** *Cancer Cell International*, 18(1).
- PARK Y.B. **Alterations in the INK4a/ARF locus and their effects on the growth of human osteosarcoma cell lines.** *Cancer Genet Cytogenet.* 2002 Mar;133(2):105-11.
- PERRY J.A. et al. Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Dec 23;111(51):E5564-73
- RAYMOND A.K. **Conventional OS.** Lyon: IARC Press; 2002.
- REN L. et al. **Characterization of the metastatic phenotype of a panel of established osteosarcoma cells.** *Oncotarget.* 2015 Oct 6; 6(30):29469-81.
- RIBI S. et al. **TP53 intron 1 hotspot rearrangements are specific to sporadic osteosarcoma and can cause Li-Fraumeni syndrome.** *Oncotarget.* 2015 Apr 10;6(10):7727-40.
- ROSENBERG, A.E. et al. **WHO classification of tumours of soft tissue and bone.** 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. pp. 282–288.
- SAYLORS R. L. **Pediatric Oncology Group Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A pediatric oncology group phase II study.** *J Clin oncol.* 2001;19:3463–3469.
- SEIDINGER, A.L. et al. **Association of the highly prevalent TP53 R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil.** *Cancer.* 2011 May 15;117(10):2228-35.

- SHI Y. Histone lysine demethylases: emerging roles in development, physiology and disease. *Nat Rev Genet.* 2007;8(11):829–33.
- SMIDA J. et al. Genomic Alterations and Allelic Imbalances Are Strong Prognostic Predictors in Osteosarcoma. *Clin Cancer Res.* 2010 Jul 16(16):4256-4267.
- SQUIRE J.A. et al. **High-resolution mapping of amplifications and deletions in pediatric osteosarcoma by use of CGH analysis of cDNA microarrays.** *Genes Chromosomes & Cancer.* 2003; 38(3):215-225.
- STEPHENS P.J. et al. **Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development.** *Cell.* 2011 Jan 7;144(1):27-40.
- SUBBIAH V. et al. **Phase 1 dose escalation trial of intravenous radium 223 dichloride alpha-particle therapy in osteosarcoma.** *J Clin Oncol.* 2014;32(15-Suppl) Abstract TPS 10600.
- TANG N. et al. **Osteosarcoma development and stem cell differentiation.** *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Sep; 466(9):2114-30
- TSAI W.W. et al. p53-targeted LSD1 functions in repression of chromatin structure and transcription in vivo. *Mol Cell Biol.* 2008;28(17):5139–46.
- UZAN V.R. **High Expression of HULC Is Associated with Poor Prognosis in Osteosarcoma Patients.** *PLoS One.* 2016 Jun 2;11(6):e0156774.
- VALABREGA G. **ErbB2 and bone sialoprotein as markers for metastatic osteosarcoma cells.** *Br J Cancer.* 2003 Feb 10; 88(3): 396–400.
- VAN WINKLE P. et al. **Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: The children's cancer group (CCG) experience.** *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44:338–347.
- WEST AC, JOHNSTONE RW. **New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment.** *J Clin Invest.* 2014 Jan;124(1):30-9.
- YAN G.N., LV Y.F., GUO Q.N. **Advances in OS stem cell research and opportunities for novel therapeutic targets.** *Cancer Lett.* 2016;370(2):268–274.
- ZHANG, Y. et al., 2018. **Progress in the chemotherapeutic treatment of osteosarcoma (Review).** *Oncology Letters.*

## **SOBRE O ORGANIZADOR**

**Benedito Rodrigues da Silva Neto** - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia. Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Também possui seu segundo Pós doutoramento pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com Análise Global da Genômica Funcional e aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Palestrante internacional nas áreas de inovações em saúde com experiência nas áreas de Microbiologia, Micologia Médica, Biotecnologia aplicada a Genômica, Engenharia Genética e Proteômica, Bioinformática Funcional, Biologia Molecular, Genética de microrganismos. É Sócio fundador da “Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde” (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Como pesquisador, ligado ao Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG), o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. arroz, milho, sorgo, plantas de cobertura e integração lavoura pecuária. E-mail para contato: alan\_zuffo@hotmail.com

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-7247-421-4

