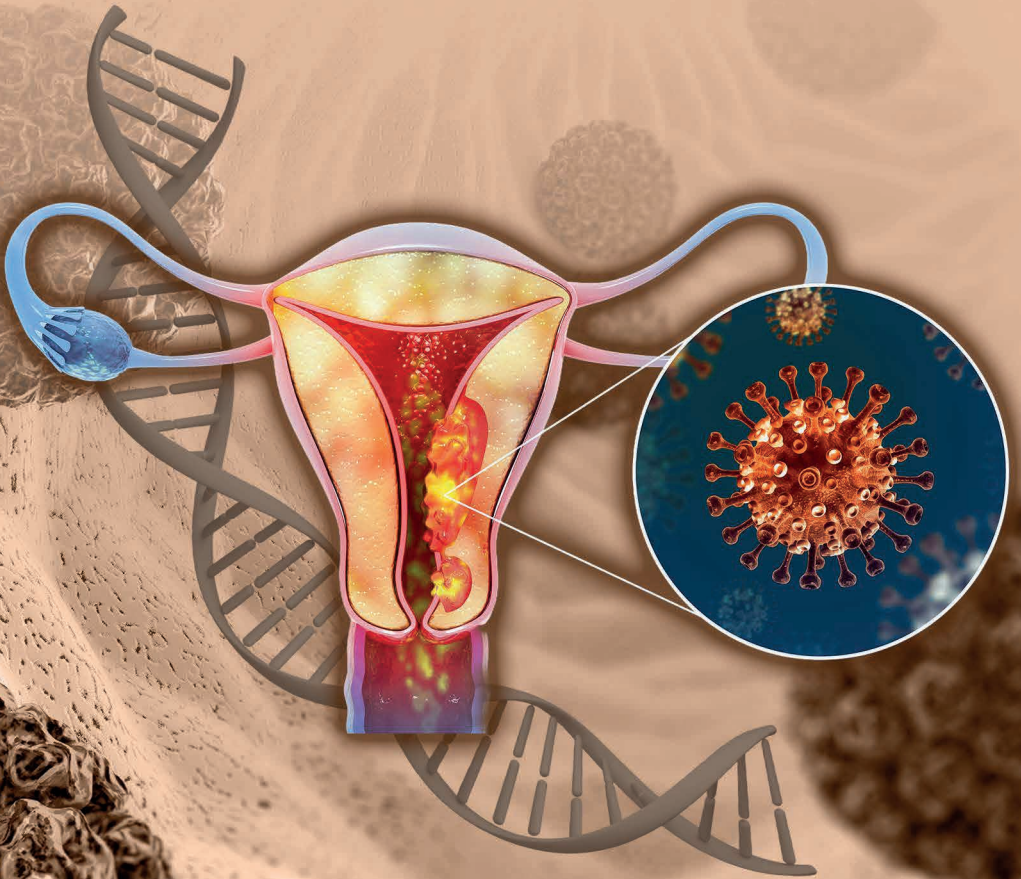


ANDRÉIA MICHELLE ALVES CUNHA DE ALCÂNTARA
IVAN DE ALCÂNTARA BARBOSA BARROS
IVAN BARBOSA BARROS
MARIA DE MASCENA DINIZ MAIA
PAULO ROBERTO ELEUTÉRIO DE SOUZA

GENÉTICA, HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

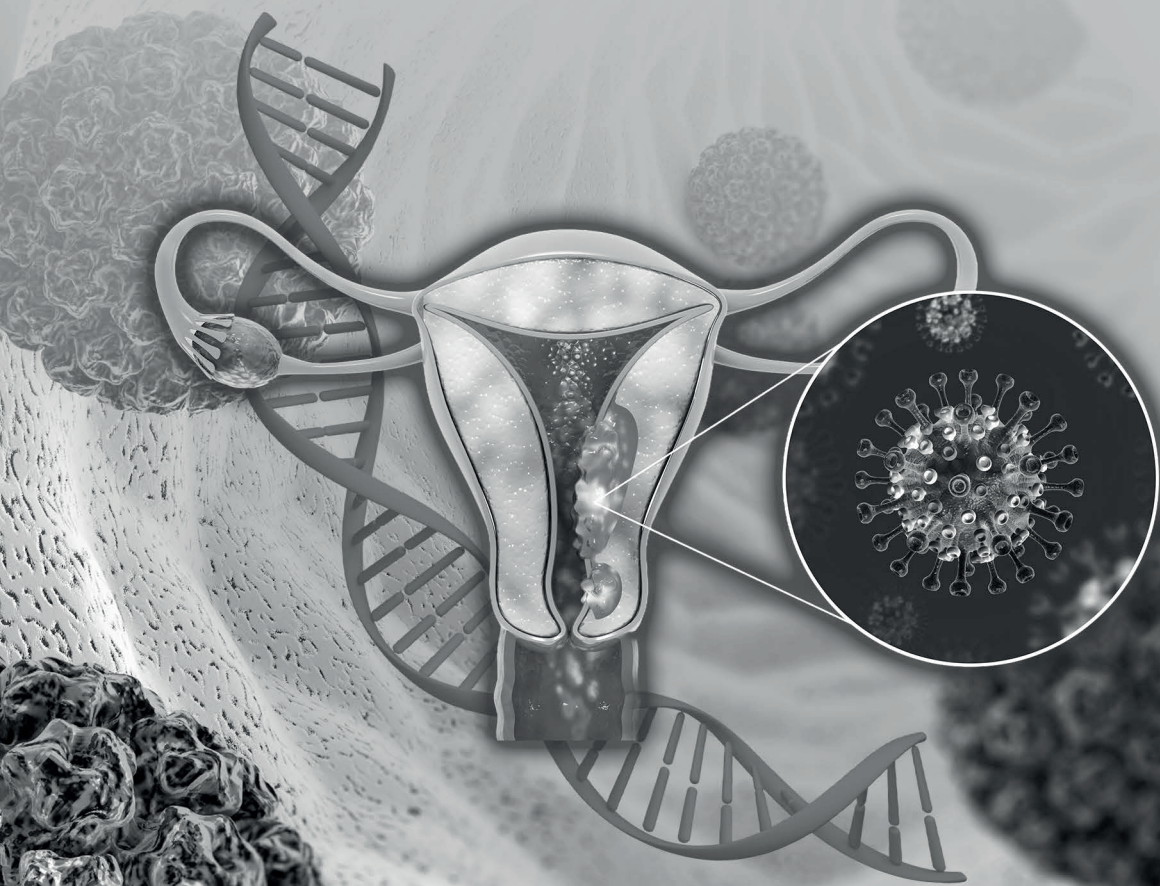
Uma Abordagem Molecular e Epidemiológica sobre os
POLIMORFISMOS nos Genes XRCC1, TP53, P21 e P27



ANDRÉIA MICHELLE ALVES CUNHA DE ALCÂNTARA
IVAN DE ALCÂNTARA BARBOSA BARROS
IVAN BARBOSA BARROS
MARIA DE MASCENA DINIZ MAIA
PAULO ROBERTO ELEUTÉRIO DE SOUZA

GENÉTICA, HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Uma Abordagem Molecular e Epidemiológica sobre os
POLIMORFISMOS nos Genes XRCC1, TP53, P21 e P27



2025 by Atena Editora

Copyright © 2025 Atena Editora

Copyright do texto © 2025, o autor

Copyright da edição © 2025, Atena Editora

Os direitos desta edição foram cedidos à Atena Editora pelo autor.

Open access publication by Atena Editora

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira Scheffer

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Yago Raphael Massuqueto Rocha



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

A Atena Editora mantém um compromisso firme com a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, assegurando que os padrões éticos e acadêmicos sejam rigorosamente cumpridos. Adota políticas para prevenir e combater práticas como plágio, manipulação ou falsificação de dados e resultados, bem como quaisquer interferências indevidas de interesses financeiros ou institucionais.

Qualquer suspeita de má conduta científica é tratada com máxima seriedade e será investigada de acordo com os mais elevados padrões de rigor acadêmico, transparência e ética.

O conteúdo da obra e seus dados, em sua forma, correção e confiabilidade, são de responsabilidade exclusiva do autor, não representando necessariamente a posição oficial da Atena Editora. O download, compartilhamento, adaptação e reutilização desta obra são permitidos para quaisquer fins, desde que seja atribuída a devida autoria e referência à editora, conforme os termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Os trabalhos nacionais foram submetidos à avaliação cega por pares, realizada pelos membros do Conselho Editorial da editora, enquanto os internacionais passaram por avaliação de pareceristas externos. Todos foram aprovados para publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

Genética, HPV e Câncer do Colo do Útero: Uma Abordagem Molecular e Epidemiológica sobre os Polimorfismos nos Genes *XRCC1*, *TP53*, *P21* e *P27*

| Autores:

Andreia Michelle Alves Cunha de Alcântara

Ivan de Alcântara Barbosa Barros

Ivan Barbosa Barros

Maria de Mascena Diniz Maia

Paulo Roberto Eleutério de Souza

| Revisão:

Os autores

| Diagramação:

Thamires Camili Gayde

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G328 Genética, HPV e câncer do colo do útero: uma abordagem molecular e epidemiológica sobre os polimorfismos nos genes *XRCC1*, *TP53*, *P21* e *P27* / Andreia Michelle Alves Cunha de Alcântara, Ivan de Alcântara Barbosa Barros, Ivan Barbosa Barros, et al. – Ponta Grossa – PR: Atena, 2025.

Outros autores

Maria de Mascena Diniz Maia

Paulo Roberto Eleutério de Souza

FICHA

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-3773-4

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.734250110>

1. Câncer do colo do útero. I. Alcântara, Andreia Michelle Alves Cunha de. II. Barros, Ivan de Alcântara Barbosa. III. Barros, Ivan Barbosa. IV. Título.

CDD 616.99471

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

+55 (42) 3323-5493

+55 (42) 99955-2866

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

CONSELHO EDITORIAL

CONSELHO EDITORIAL

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Ariadna Faria Vieira – Universidade Estadual do Piauí
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Fabrício Moraes de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Glécilla Colombelli de Souza Nunes – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof. Dr. Joachin de Melo Azevedo Sobrinho Neto – Universidade de Pernambuco
Prof. Dr. João Paulo Roberti Junior – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Juliana Abonizio – Universidade Federal de Mato Grosso
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Prof. Dr. Sérgio Nunes de Jesus – Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

"Esforça-te, e tem bom ânimo; não temas, nem te espantes, porque o Senhor teu Deus é contigo por onde quer que andares." Bíblia Sagrada, Josué 1:9

PREFÁCIO

PREFÁCIO

É com sentimento de dever cumprido que apresentamos o livro: *Genética, HPV e Câncer do Colo do Útero: Uma Abordagem Molecular e Epidemiológica sobre os Polimorfismos nos Genes XRCC1, TP53, p21 e p27*. A obra foi elaborada com o objetivo de aprofundar a compreensão da relação entre fatores genéticos e o câncer do colo do útero, neoplasia prevenível e tratável, mas ainda altamente incidente e letal entre mulheres no Brasil e no mundo.

O livro abrange desde aspectos epidemiológicos e a prevalência do Papilomavírus Humano (HPV) até os mecanismos moleculares relacionados a genes de reparo do DNA e controle do ciclo celular. São discutidos os principais polimorfismos dos genes *XRCC1* (rs25487), *TP53* (rs1042522), *P21* (rs1801270) e *P27* (rs2066827), bem como suas possíveis associações com a persistência da infecção pelo HPV e a progressão das lesões cervicais para o câncer.

O desenvolvimento desta obra surgiu da necessidade de compilações atualizadas, em língua portuguesa, que integrem os componentes genéticos e epidemiológicos do câncer do colo do útero. Assim, o livro reúne dados históricos, epidemiológicos e moleculares, destacando as diferenças de prevalência e mortalidade entre regiões brasileiras e países com distintos níveis de desenvolvimento socioeconômico.

Com base em dados de 1995 a 2025, as informações apresentadas têm o potencial de atualizar profissionais da saúde, pesquisadores, estudantes e formuladores de políticas públicas, ao oferecer uma visão abrangente sobre os fatores que influenciam a incidência e a evolução do câncer do colo do útero.

Dessa forma, *Genética, HPV e Câncer do Colo do Útero* consolida-se como uma relevante ferramenta de disseminação científica e de apoio à formulação de estratégias mais eficazes de prevenção, rastreamento e controle do câncer do colo do útero no Brasil e no cenário global.

Andréia Michelle A. C. de Alcântara

RESUMO

RESUMO

Em nível mundial, o câncer do colo do útero configura-se entre os quatro tipos mais comuns que acometem a população feminina. No Brasil, ocupa a terceira posição entre os mais frequentes, representando a quarta principal causa de óbito por neoplasias femininas. A literatura revela que, embora o papilomavírus humano (HPV) seja o principal agente etiológico da doença, fatores genéticos, como polimorfismos em genes envolvidos no reparo do DNA e na regulação do ciclo celular, podem influenciar na progressão da Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) para o câncer. Entre os polimorfismos mais estudados destacam-se aqueles presentes nos genes *X-ray Repair Cross Complementing 1 – XRCC1* (rs25487), *Tumor Protein P53 – TP53* (rs1042522), *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A – P21* (rs1801270) e *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1B – P27* (rs2066827). No entanto, o impacto dessas variantes genéticas na evolução da NIC para o câncer do colo do útero ainda não está completamente elucidado. Diante do exposto, o objetivo da pesquisa foi desenvolver uma revisão de literatura abrangente sobre a associação desses polimorfismos com a persistência da infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer do colo do útero. Para isso, foram analisados artigos científicos publicados entre 1995 e 2025, obtidos nas plataformas NCBI, NIH, CDC, WHO e em portais governamentais do Brasil. A análise da literatura evidenciou que, apesar de o câncer do colo do útero ser uma doença evitável e tratável, muitas mulheres ainda morrem em decorrência dessa neoplasia. Observou-se também que polimorfismos funcionais nos referidos genes — envolvidos no reparo do DNA e no controle do ciclo celular — vêm sendo associados à persistência da infecção pelo HPV, bem como à progressão das lesões do colo do útero para o câncer. No entanto, considerando a diversidade genética entre populações e as variações metodológicas entre os estudos, destaca-se a necessidade de investigações adicionais que subsidiem estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e melhoria da qualidade de vida da população feminina.

Palavras-chave: Câncer Cervical, Papilomavírus Humano (HPV), Polimorfismos Genéticos, Genes Supressores Tumorais, Genes de Reparo do DNA

ABSTRACT

ABSTRACT

Globally, cervical cancer ranks among the four most common types affecting the female population. In Brazil, it occupies the third position in frequency and represents the fourth leading cause of cancer-related deaths among women. The literature reveals that although the Human Papillomavirus (HPV) is the main etiological agent of the disease, genetic factors—such as polymorphisms in genes involved in DNA repair and cell cycle regulation—may influence the progression of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) to cancer. Among the most studied polymorphisms are those in the genes X-ray Repair Cross Complementing 1 – XRCC1 (rs25487), Tumor Protein P53 – TP53 (rs1042522), Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A – P21 (rs1801270), and Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1B – P27 (rs2066827). However, the impact of these genetic variants on the progression from CIN to cervical cancer is not yet fully elucidated. Given this context, the objective of this research was to conduct a comprehensive literature review on the association of these polymorphisms with persistent HPV infection and the development of cervical cancer. For this purpose, scientific articles published between 1995 and 2025 were analyzed from the NCBI, NIH, CDC, WHO platforms, and official Brazilian government portals. The literature review showed that although cervical cancer is a preventable and treatable disease, it still causes a high number of deaths. It was also observed that functional polymorphisms in the aforementioned genes—associated with DNA repair and cell cycle control—have been linked to persistent HPV infection and to the progression of cervical lesions to cancer. However, considering the genetic diversity among populations and methodological variations across studies, there is a need for further investigations to support more effective prevention, early diagnosis, and strategies to improve women's quality of life.

Keywords: Cervical Cancer, Human Papillomavirus (HPV), Genetic Polymorphisms, Tumor Suppressor Genes, DNA Repair Genes

SIGLAS E ABREVIATURAS

SIGLAS E ABREVIATURAS

A>T	Substituição de Adenina (A) por Timina (T)
A>C	Substituição de Adenina (A) por Citosina (C)
A>G	Substituição de Adenina (A) por Guanina (G)
BER	Reparo por Excisão de Bases (Base Excision Repair)
C>A	Substituição de Citosina (C) por Adenina (A)
C>G	Substituição de Citosina (C) por Guanina (G)
C>T	Substituição de Citosina (C) por Timina (T)
CDK	Cinases Dependentes de Ciclinas (Cyclin-Dependent Kinases)
CDKN1A	<i>Inibidor de Cinase Dependente de Ciclina 1A (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A)</i>
CDKN1B	<i>Inibidor de Cinase Dependente de Ciclina 1B (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1B)</i>
CIN	Neoplasia Intraepitelial Cervical
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019 (Coronavirus Disease 2019)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic Acid)
E1	Helicase de replicação – responsável pela iniciação da replicação do DNA viral
E2	Regulador transcricional – modula a expressão de outros genes virais.
E4	Proteína associada à ruptura de citoceratinas – facilita a liberação do vírus ao promover a ruptura de queratinócitos.
E5	Proteína de membrana – influencia a sinalização celular e contribui para a transformação celular.
E6	Oncoproteína – interage com proteínas celulares como p53, promovendo sua degradação e contribuindo para a imortalização celular.
E7	Oncoproteína – liga-se à proteína retinoblastoma (pRb), liberando fatores de transcrição que promovem a progressão do ciclo celular.
G>A	Substituição de Guanina (G) por Adenina (A)
G>C	Substituição de Guanina (G) por Citosina (C)
G>T	Substituição de Guanina (G) por Timina (T)
HPV	Papilomavírus humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
JEC	Junção Escamo Colunar
kb	Kilobase (Kilobase)
L2	Proteína menor do capsídeo – trabalha em conjunto com a L1 na formação do capsídeo viral e na incorporação do DNA viral

SIGLAS E ABREVIATURAS

SIGLAS E ABREVIATURAS

L1	Proteína maior do capsídeo – constitui a maior parte do capsídeo viral e é altamente imunogênica, sendo alvo de respostas imunes
MAMA- PCR	Mismatch Amplification Mutation Assay-Polymerase Chain Reaction
MS	Ministério da Saúde
NER	Reparo por Excisão de Nucleotídeos (Nucleotide Excision Repair)
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PEE-CC	Plano Estratégico de Eliminação do Câncer Cervical
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PCR- RFLP	Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Restrição
Polimorfismo	Variação genética
P21	Inibidor de Cinase Dependente de Ciclina 1A (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A)

SUMÁRIO

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
1 Aspectos epidemiológicos do câncer do colo do útero no mundo e as diretrizes para o combate à doença.....	15
1.1 Estratégias de enfrentamento ao câncer do colo do útero	16
2 Histologia do colo do útero	18
3 Fatores associados ao câncer do colo do útero	20
3.1 Papilomavírus humano (HPV).....	20
3.2 Fatores genéticos e câncer do colo do útero.....	24
4 X-Ray Repair Cross Complementing 1 - XRCC1	24
4.1 Domínios da proteína XRCC1.....	26
5 Gene Supressor Tumor Proteína TP53.....	28
6 Gene Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A).....	31
7 Gene Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B).....	33
POLIMORFISMOS NOS GENES <i>XRCC1</i>, <i>TP53</i>, <i>CDKN1A</i> E <i>CDKN1B</i>.....	36
1 O polimorfismo na região 399 (SNP rs25487) do gene <i>XRCC1</i>	36
2 Polimorfismo na região 72 (SNP rs1042522) do gene <i>TP53</i>	37
3 Polimorfismo na região 31 (SNP rs1801270) do gene <i>CDKN1A</i>	37
4 Polimorfismo na região 27 (SNP rs1801270) do gene <i>CDKN1B</i>	38
CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
REFERÊNCIAS.....	40
SOBRE OS AUTORES	53



INTRODUÇÃO

Mundialmente, o câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres (INCA, 2022). As maiores incidências desse tipo de câncer ocorrem em regiões da África Subsaariana, América Central e Sudeste Asiático (GCO.ORG, 2020; WHO, 2022; WHO, 2024a).

O principal agente etiológico do cancer do colo de útero é o papilomavírus humano (HPV), presente em aproximadamente 90% dos casos da doença (FOWLER et al., 2022). Até o momento, mais de 200 tipos de HPV foram identificados, e dentre esses, ao menos 14 são considerados oncogênicos (NCI, 2025; VZ.ORG, 2025; MUÑOZ et al., 2006; SCHEURER et al., 2005). Porém, a alta prevalência da infecção por HPV, em contraste com a relativamente baixa incidência do câncer do colo do útero, sugere que fatores, como os genéticos, exercem influência significativa tanto na persistência da infecção quanto na progressão da doença (WHO, 2024b; ACS.ORG, 2023).

Nesse contexto, destacam-se os genes XRCC1, P53, CDKN1A e CDKN1B, que codificam proteínas essenciais para o reparo do DNA e o controle do ciclo celular, respectivamente — as proteínas XRCC1, p53, p21 e p27.

A proteína XRCC1 está envolvida em múltiplas vias de reparo do DNA, incluindo o reparo por quebra de fita simples (Single-Strand Break Repair – SSBR), a excisão de nucleotídeos acoplada à transcrição (Transcription-Coupled Nucleotide Excision Repair – TC-NER) e a excisão de bases (Base Excision Repair – BER) (NIH, 2025a; LONDON et al., 2020). A proteína p53 atua na regulação da divisão celular e na indução do apoptose (NIH, 2025b; CHEN et al., 2016). As proteínas p21 e p27 atuam como inibidoras de quinases dependentes de ciclina (CDKs) e regulam a progressão do ciclo celular - a p21 promove a pausa na fase G1 do ciclo celular (KARIMIAMI et al., 2016), enquanto a p27 modula a progressão dessa fase (ABBASTABAR et al., 2018).

Considerando que essas proteínas são fundamentais para a estabilidade genômica, polimorfismos em seus genes codificadores podem comprometer sua estrutura e função, impactando negativamente seus mecanismos de atuação (YANG et al., 2017; ZHAO DY et al., 2014; LONDON, 2015).

O polimorfismo rs25487 no gene *XRCC1* (Arg399Gln) provoca uma mudança conformacional na proteína *XRCC1*, reduzindo sua capacidade de reparo do DNA (JACOBS; BRACKEN, 2012; Mei, et al., 2014). A variante no gene *TP53*, rs1042522 (Arg72Pro), altera a estrutura da proteína p53, tornando-a suscetível à degradação pelo HPV (ORSTED et al., 2007). A mutação rs1801270 no gene *CDKN1A* (Ser31Arg) altera tanto a conformação quanto os níveis de expressão da proteína p21, o que compromete sua capacidade de controle entre as fases do ciclo celular (LIMA et al., 2016). O polimorfismo rs2066827 no gene *CDKN1B* (Gly27Val) modifica a conformação da proteína p27, comprometendo sua interação com proteínas essenciais para o controle do ciclo celular e o reparo do DNA (LIU et al., 2019; ABUKHDEIR et al., 2008; YANG, et al., 2009).

Contudo, a associação entre esses polimorfismos e o câncer do colo do útero ainda permanece controversa, tornando-se imperativa a realização de investigações mais abrangentes, com diferentes populações, a fim de elucidar a influência dessas variantes genéticas como fatores promotores ou até mesmo protetores no desenvolvimento da doença (ZENG et al., 2017; WU et al., 2004).

Dessa maneira, a presente revisão de literatura teve como objetivo investigar a relação entre os polimorfismos nos genes *XRCC1*, *TP53*, *CDKN1A* e *CDKN1B* e a progressão das neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) para o câncer do colo do útero. Almeja-se, com isso, fornecer subsídios capazes de contribuir com estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento personalizado, fomentando, assim, a melhoria da saúde feminina.



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1 Aspectos epidemiológicos do câncer do colo do útero no mundo e as diretrizes para o combate à doença

O câncer do colo do útero, doença prevenível e passível de tratamento eficaz, continua sendo responsável por elevada carga de mortalidade em todo o mundo, culminando, em 2024, no registro de 670.000 novos casos e 350.000 mortes por esse tipo de câncer (WHO, 2024a). As maiores taxas de incidência e mortalidade por câncer de colo de útero são observadas, sobretudo, em regiões de extrema pobreza ou, ainda, em regiões em desenvolvimento, como a África Subsaariana, a América Central e o Sudeste Asiático (GCO, 2020; WHO, 2024a).

A variação na incidência, que se estende de 2 a 84 casos por 100.000 mulheres, e na mortalidade, que varia de 1 a 56 por 100.000 mulheres, entre regiões de baixa renda e regiões de alta renda — como a América do Norte, a Europa Ocidental, a Ásia Ocidental, a Oceania e alguns países da Europa — reflete desigualdades socioeconômicas e diferenças na infraestrutura de saúde. Fatores como o acesso a programas de prevenção, incluindo a vacinação contra o HPV e o rastreamento de infecções pelo vírus, bem como de NIC's, influenciam diretamente esses índices (GCO, 2020b; WHO, 2024b).

No Brasil, o câncer do colo do útero é o terceiro mais frequente entre as mulheres e a quarta principal causa de morte por câncer (OPAS, 2025). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no triênio 2020-2022 ocorreram aproximadamente 17.000 novos casos e 6.000 óbitos por câncer do colo do útero.

Considerando que as estimativas sobre o câncer do colo do útero são sistematicamente compiladas e divulgadas a cada três anos, de acordo com o INCA (2023), estima-se que, para cada ano do triênio 2023-2025, ocorram 17.010 novos casos de câncer do colo do útero, o que poderá representar uma incidência de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2023).

Semelhantemente ao cenário mundial, no Brasil, as regiões menos desenvolvidas também apresentam taxas de incidência de câncer do colo do útero superiores às das regiões mais desenvolvidas. A maior incidência do câncer do colo do útero ocorre na Região Norte, com 20,48 casos por 100 mil mulheres, seguida pela Região Nordeste, com 17,59 casos por 100 mil, e pela Região Centro-Oeste, com 16,66 casos por 100 mil mulheres (INCA, 2022). A Região Sul ocupa a quarta posição, com uma taxa de 14,55 casos por 100 mil, enquanto a Região Sudeste apresenta a menor incidência, com 12,93 casos por 100 mil mulheres. Quanto à mortalidade, os números também são mais elevados na Região Norte, alcançando o patamar de 12,58 óbitos por 100 mil mulheres, seguida pela Região Nordeste, que registra 6,66 óbitos por 100 mil (INCA, 2023).

Ademais, infere-se que a emergência da pandemia da COVID-19 tenha majorado as desigualdades geográficas e socioeconômicas relacionadas ao acesso à prevenção e ao manejo do câncer do colo do útero (MARTINS et al., 2023). As restrições necessárias para o enfrentamento à COVID-19 desencadearam novas limitações nos âmbitos de identificação de lesões precursoras do câncer cervical, do tratamento da doença e do rastreamento da infecção pelo HPV, responsável por cerca de 90% dos casos de câncer do colo do útero (CDC, 2024; NGUYEN et al., 2022).

1.1 Estratégias de enfrentamento ao câncer do colo do útero

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) instituiu a iniciativa global identificada como Plano Estratégico para a Eliminação do Câncer do Colo do Útero (PEE-CC). As diretrizes desse plano abarcam a adoção global à vacinação contra o HPV, o rastreamento de lesões precursoras do câncer - neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC's) - e a melhoria no acesso ao tratamento da doença. Para a efetiva adoção do PEE-CC torna-se essencial que todos os países, até o ano de 2030, atinjam as metas conhecidas como 90-70-90, que representam, respectivamente, o patamar de 90% de cobertura vacinal contra o HPV, 70% de cobertura de triagem de infecção viral, 90% de acesso ao tratamento para as NIC's e tratamento do câncer do colo do útero (WHO, 2020).

A expectativa é de que a implementação dessas metas, até 2030, em países de baixa e média-baixa renda, resulte em uma redução média de 42% na taxa de incidência do câncer do colo do útero até 2045 e de 97% até 2120, impedindo mais de 74 milhões de novos casos da doença. Além disso, estima-se que o número cumulativo de mortes evitadas por câncer do colo do útero alcance 300.000 até 2030, ultrapasse 14 milhões até 2070 e supere 62 milhões até 2120 (WHO, 2020; WHO, 2024a).

De acordo com a OMS, o imunizante contra o HPV deve ser administrado prioritariamente em meninas de 9 a 14 anos, antes do início da atividade sexual, em uma ou duas doses (WHO, 2020; WHO, 2024a,b). Também, indivíduos com sistema imunológico comprometido devem receber 2 ou 3 doses da vacina. Além disso, alguns países podem optar por vacinar meninos, para reduzir a prevalência do HPV e prevenir cânceres causados pelo vírus, em homens. O objetivo é reduzir a incidência global do câncer do colo do útero para menos de 4 casos por 100.000 mulheres ao ano (GUIDA 2022; WHO, 2024a).

No Brasil, além de avançar na meta 90-70-90 da OMS, objetiva-se reduzir em 20% a mortalidade prematura (30 a 69 anos) por câncer do colo do útero. Para isso, o Ministério da Saúde apresentou um modelo estatístico e preditivo que elenca a taxa de mortalidade prematura por câncer do colo do útero no período de 2000 a 2019, a projeção da doença para 2020–2030 e a evolução necessária para alcançar a meta 90-70-90 até o ano de 2030 (BRASIL, 2021), (Figura 1).

Figura 1. Meta para redução de mortalidade prematura (30-69) por câncer do colo do útero no Brasil, de 2020 - 2030

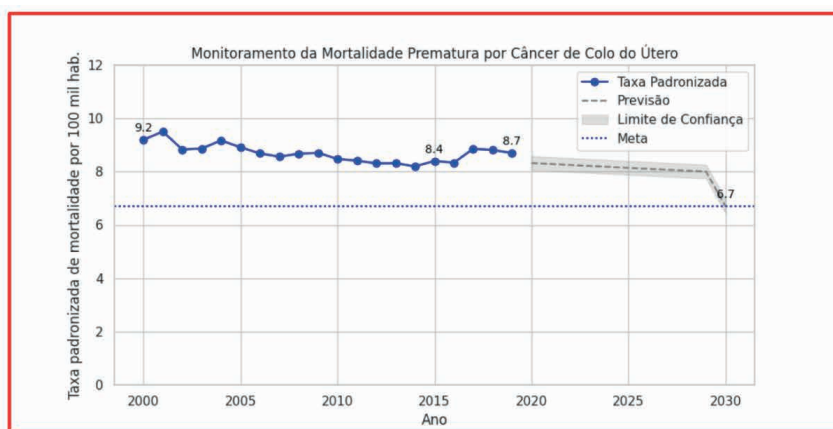


Imagem: adaptada por Alcântara AMAC et al., 2025. **Fonte dos dados:** Óbitos – Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/CGDANT/SVS/MS). As estimativas foram fornecidas pelo Ministério da Saúde/SVS/DASNT/Cgiae. Foram considerados os óbitos classificados como neoplasia do colo do útero. Nota: A padronização por idade foi realizada conforme o Censo de 2010. A previsão foi feita utilizando o método de regressão linear simples (BRASIL, 2021).

O estado de Pernambuco, em consonância com OMS e em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), lançou o programa “Útero é Vida” em dezembro de 2021.

O objetivo do programa é rastrear e acompanhar todas as regiões do estado de Pernambuco. Inicialmente, a ocorrendo a contemplação de 80 mil mulheres residentes no Recife, na Região Metropolitana e em oito municípios da Mata Sul: Amaraji, Barreiros, Cortês, Ribeirão, Primavera, São Benedito do Sul e Tamandaré (OPAS, 2021).

Entre 2022 e 2030, o governo de Pernambuco planeja vacinar 90% das meninas com até 15 anos contra o HPV; rastrear a infecção em 70% das mulheres com até 35 anos, com repetição do exame a cada 10 anos; e garantir tratamento para 90% das mulheres diagnosticadas com NICs ou câncer do colo do útero. O programa “Útero é Vida” deverá ser progressivamente ampliado às demais regiões do estado (WHO, 2020; SES, 2021; OPAS, 2021).

2 Histologia do colo do útero

O câncer do colo do útero tem origem na parte inferior do útero, colo uterino, responsável por conectar o útero à vagina e permitir a passagem entre essas duas estruturas (INCA, 2022). Por ser uma doença de progressão lenta (anos ou décadas), esse câncer é precedido por sucessivas alterações celulares (NICs I, II e III), que são classificadas de acordo com a espessura epitelial uterina acometida (ONG.ORG, 2014; TAMANI et al., 2010).

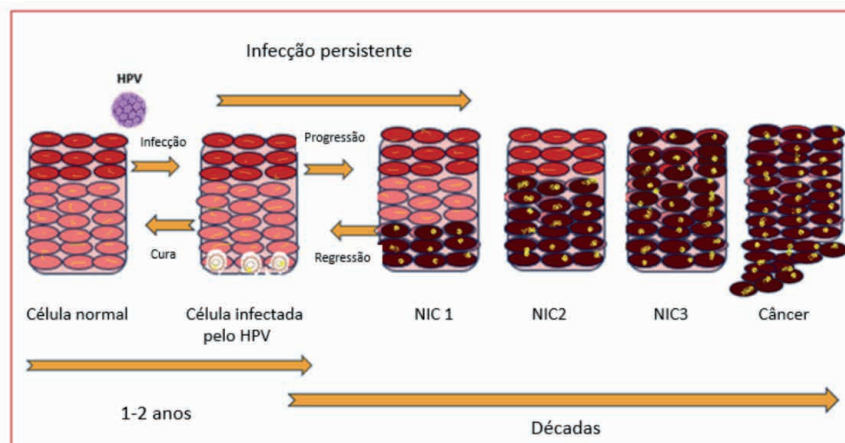
O colo do útero tem forma cilíndrica e comprimento entre 2,5cm e 3cm. Sua extremidade superior é contínua com o corpo do útero, e sua extremidade inferior cônica faz protrusão na porção superior da vagina (porção vaginal do colo) (TAMANI et al., 2010). O colo do útero é dividido em endocérvice (parte interna que constitui o canal cervical) e exocérvice (parte externa que mantém contato com a vagina). A endocérvice é revestida por uma única camada de células cilíndricas e produtoras de muco, o epitélio colunar simples. A exocérvice é revestida por um tecido de várias camadas de células planas, o epitélio escamoso (PRENDIVILE, 2017).

A conexão entre esses dois epitélios — colunar simples e escamoso — é denominada Junção Escamo Colunar (JEC) (IARC, 2025). A JEC pode estar localizada tanto na endocérvice quanto na exocérvice, a depender do período da vida e do estado hormonal da mulher, sendo comumente sucedida por metaplasia: a substituição fisiológica do epitélio colunar evertido na ectocérvix por um epitélio escamoso recém-formado, originado de células de reserva subcolunares (SILVA et al., 2024; NCI, 2025).

As neoplasias I,II,III e cânceres, comumente surgem na JEC, área da cérvix onde o epitélio sofreu metaplasia. Na ocorrência de NIC I, observa-se um acometimento celular nas camadas mais baixas do epitélio, equivalendo a um terço desse; na ocorrência de NIC II, o acometimento celular ocorre em dois terços do epitélio; na

ocorrência de NIC III, toda a espessura epitelial é acometida, porém, não ocorre neoplasia na membrana basal, tampouco no tecido conjuntivo subjacente. Dessa maneira, o estágio de NIC III não é considerado câncer do colo do útero (HERFS et al., 2012; BREMER et al., 1995), (**Figura 2**).

Figura 2 - Linha do tempo: progressão das NICs para o câncer do colo do útero



Fonte: Alcântara AMAC et al., 2025. **Legenda:** O HPV infecta células epiteliais, levando a uma infecção transitória que pode ser eliminada pelo sistema imunológico; com a persistência da infecção pelo HPV, no período entre 1-2 anos) ocorre NIC1, acometimento do terço inferior do epitélio. Em seguida, ocorre NIC2 atinge dois terços inferiores, e o NIC3 envolve toda a espessura do epitélio sem ultrapassar a membrana basal. Por fim, ocorre o câncer invasivo com células cancerosas alcançando os tecidos subjacentes.

O câncer do colo do útero se desenvolve a partir da invasão neoplásica — crescimento celular desordenado — da membrana basal (MB) e do tecido conjuntivo subjacente, que separa o epitélio dos tecidos profundos (NCI.ORG, 2025). A MB, uma fina camada de matriz extracelular, atua como barreira seletiva e fornece suporte estrutural, regulando a proliferação, migração e diferenciação celular (BRENER et al., 1995; YAVENER et al., 1990).

Os cânceres do colo do útero são classificados de acordo com suas regiões de origem em: carcinomas, adenocarcinomas e carcinomas adenoescamosos (YAVNER et al., 2090). Os carcinomas — correspondem a aproximadamente 80% dos casos de câncer do colo do útero - têm origem no epitélio escamoso estratificado exocervical, são precedidos pelas NICs e iniciam seu desenvolvimento na zona de transformação (ACS.ORG, 2023; FONTHAM et., 2020; NCI.ORG., 2025).

Os adenocarcinomas - presentes entre 10-20% dos casos do câncer do colo do útero - têm origem no epitélio colunar/glandular endocervical, epitélio produtor de muco da endocérvice, e são classificados como câncer "*in situ*" ou câncer invasivo.

Os cânceres “*in situ*” não alcançam a MB, enquanto os invasivos têm o potencial de romper os limites da MB (KHIEU; BUTLER, 2022). Os carcinomas adenoescamosos são os cânceres que possuem as características de ambos os tipos celulares, endocervicais e exocervicais, porém, são raramente relatados (STOLNICU et al., 2022; ACS.ORG, 2023).

Contudo, embora a maioria dos cânceres do colo do útero seja composta por carcinomas de células escamosas ou adenocarcinomas, outros tipos — como melanoma, sarcoma e linfoma, mais comuns em outras partes do corpo — também podem se desenvolver nessa região (ACS.ORG, 2023).

3 Fatores associados ao câncer do colo do útero

3.1 Papilomavírus humano (HPV)

O papilomavírus humano (HPV) é a principal causa do câncer do colo do útero. A associação entre o HPV e esse tipo de câncer teve início em 1949, por intermédio de estudos realizados por Georgios Papanicolaou, patologista e idealizador do exame citológico Papanicolaou (TAN et al., 2015). Na década de 1990, o advento da clonagem molecular possibilitou a detecção do DNA do papilomavírus humano em amostras de tecido cervical de mulheres com câncer do colo do útero, confirmando a presença do material genético viral em quase 100% dos casos analisados (GENI, et al., 2003; TAMANI, et al., 2010).

Atualmente, já foram identificados e sequenciados mais de 200 genótipos do papilomavírus humano. Dentre esses, ao menos 14 são classificados como de alto risco oncogênico. Os tipos 16 e 18 se destacam por estarem presentes em aproximadamente 70% dos casos de câncer do colo do útero, seguidos por outros genótipos, como 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68 (MUÑOZ et al., 2006; SCHEURER et al., 2005).

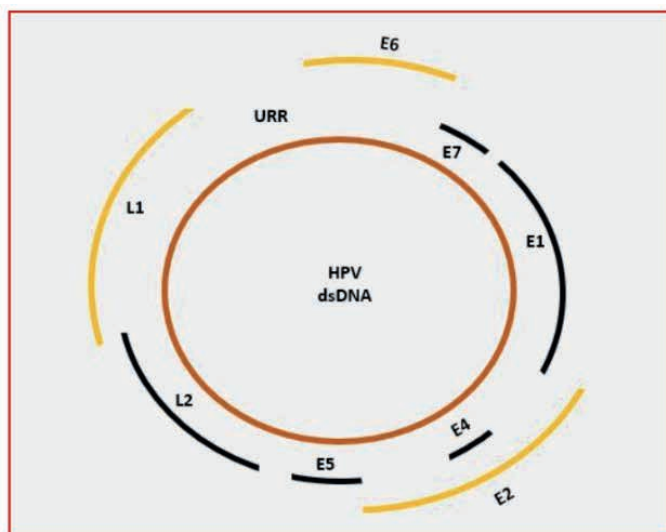
O HPV é transmitido por meio do contato sexual vaginal, anal e oral, bem como pelo contato direto pele a pele (ALREFAI et al., 2024). O vírus que tem tropismo por tecido epitelial, pode infectar pele e mucosas do interior da boca, da garganta, da faringe, do ânus, do pênis, da vulva, da vagina e do colo do útero, podendo desencadear o surgimento de verrugas, NICs e câncer do colo uterino (MC.ORG, 2025).

A infecção viral é mediada pela interação entre as proteínas do HPV e os receptores da célula hospedeira como Heparan sulfato proteoglicanas (HSPGs), Laminina5 (LN332) (JOHNSTON et al., 2015), Integrina $\alpha 6 \beta 4$ e CD151, CD63 (AKSOY et al., 2017; YANG et al., 2003), EGFR e o heterotetramério Annexina A2 (SPURR et al., 2020). Ambos – proteínas virais e receptores humanos – promovem a endocitose e o transporte do vírus para o núcleo celular, local onde ocorre a liberação do DNA do vírus.

O papilomavírus humano é icosaédrico, não envelopado e tem aproximadamente 8kb de comprimento. Com genoma de ácido desoxirribonucleico (DNA) circular de fita dupla. A expressão gênica do HPV ocorre a partir da transcrição de apenas uma das fitas do genoma viral, resultando na codificação de seis proteínas precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e duas proteínas tardias (L1 e L2) (MUÑOZ et al., 2003).

As proteínas precoces (E1 – E7) regulam a transcrição, a replicação viral e o ciclo celular da célula hospedeira, conferindo ao HPV potencial transformador e imortalizante sobre essas células. As proteínas tardias (L1 e L2) de natureza estrutural, compõem o capsídeo viral e promovem a entrada das partículas virais em novas células (BERNARD et al., 2010; VZ.ORG, 2025; BRANT, 2015), (**Figura 3**).

Figura 3: Organização genômica do Papilomavírus Humano (HPV)



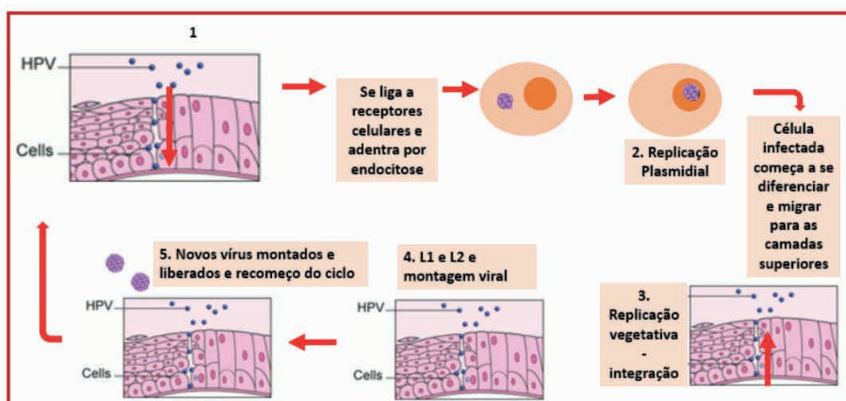
Fonte: Alcântara AMAC et al., 2025. **Legenda:** representação esquemática do genoma de DNA de fita dupla do HPV. As proteínas precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) estão envolvidas na replicação viral, regulação da transcrição e transformação oncogênica, e desregulação das vias supressoras de tumor hospedeira. As proteínas tardias (L1 e L2) formam o capsídeo viral, essencial para a montagem do vírus e infecção. A região regulatória (URR) é responsável pela expressão gênica viral.

Assim, a interação das proteínas do HPV com a célula hospedeira desempenha um papel essencial na promoção da replicação do HPV, a qual se dá em duas etapas distintas: Replicação Plasmidial (RP) e Replicação Vegetativa (RV) – estando diretamente associadas ao processo de diferenciação das células epiteliais infectadas (VZ.ORG, 2025).

A fase de replicação plasmidial do DNA do HPV ocorre nas células basais do epitélio escamoso, concomitantemente à replicação do cromossomo da célula hospedeira (PORTER; MARRA, 2022). Nessa fase, ocorre a transcrição das proteínas precoces do genoma viral, bem como a tradução de proteínas regulatórias, codificadas pelo próprio HPV, que atuam no controle da transcrição viral, da replicação do genoma e do ciclo celular da célula hospedeira. Esse processo mantém o DNA viral em estado estacionário — uma fase de replicação estável e silenciosa, sem produção ativa de novas partículas virais (MCBRIDE et al., 2008).

A fase de replicação vegetativa do DNA do HPV ocorre no núcleo dos queratinócitos diferenciados do hospedeiro - células que apesar de não realizam mais a síntese de DNA celular possibilitam um aumento significativo na replicação do genoma viral, com consequente aumento do número de partículas virais. Durante essa fase ocorre a síntese das proteínas estruturais L1 e L2, responsáveis pela formação do capsídeo viral. Esse processo culmina na liberação dos vírions, que podem infectar novas células epiteliais e perpetuar o ciclo de infecção (VZ.ORG, 2025), (**Figura 4**).

Figura 4. Ciclo de infecção do papilomavírus Humano (HPV)



Fonte: Alcântara AMAC et al., 2025. **Legenda:** (1) O HPV adentra as células basais do epitélio por endocitose, após ligação a receptores específicos da membrana celular. (2) início da fase de replicação plasmidial, com baixa expressão viral, concomitantemente à divisão celular. (3) diferenciação da célula infectada e migração para as camadas superiores do epitélio, o vírus entra na fase vegetativa, caracterizada pela ativação da replicação viral em larga escala e possível integração ao genoma da célula hospedeira. (4) intensa expressão das proteínas L1 e L2, e montagem do capsídeo viral. (5) Novas partículas virais são montadas e liberadas na superfície epitelial, reiniciando o ciclo de infecção em outras células epiteliais.

O risco oncogênico dos HPV está relacionado ao comportamento de seus genomas no núcleo da célula hospedeira. Enquanto os HPV de baixo risco geralmente mantêm seu DNA intacto, os HPV de alto risco desmontam-se, rompem suas fitas de DNA e integram-se ao genoma do hospedeiro (BERNARD et al., 2010; MUÑOZ et al., 2003).

Os papilomavírus humanos possuem estratégias eficazes para suprimir tanto a Resposta Imune Inata (RII), primeira linha de defesa do organismo, quanto a Resposta Imune Adaptativa (RIA). No âmbito da RII, a integração do genoma viral ao DNA da célula hospedeira desequilibra a RII, favorecendo a evasão imunológica por meio de mecanismos específicos. Um dos principais alvos dessa interferência é a via de produção do interferon-beta, citocina essencial na resposta antiviral. Nesse processo, a proteína viral E6 interage com o fator de transcrição IRF3 da célula hospedeira, inibindo sua atividade e, consequentemente, bloqueando a expressão do interferon-beta. Essa modulação compromete a ativação da RII e contribui para a persistência da infecção pelo HPV no organismo. (MUÑOZ, et al., 2003).

De forma complementar, a integração do HPV ao genoma do hospedeiro ativa mecanismos pelos quais proteínas virais modulam a resposta imune adaptativa (RIA) e o ciclo celular, favorecendo a persistência da infecção viral e a progressão carcinogênica (VZ.ORG, 2025).

Assim, a proteína E5 do papilomavírus reduz a expressão do *gene Complexo Principal de Histocompatibilidade de Classe I* (MHC-I), responsável por reconhecer e combater antígenos celulares. Por sua vez, a proteína viral E6 interage com as proteínas hospedeiras Fas-Associated protein with Death Domain (FADD) e CysteinyI aspartate-specific protease 8 (caspase 8), inibindo os mecanismos de morte celular das células infectadas.

Além disso, a proteína E7 do HPV18 forma um complexo com a ciclina E da célula hospedeira, interferindo na transição da fase G1 para S do ciclo celular, enquanto a E7 do HPV61 se liga à ciclina A, modulando a progressão das fases S e G2/M (MOLINA et al., 2013).

Ademais, ante a infecção pelo HPV, as proteínas virais E6 e E7, inibem, desregulam e até degradam proteínas como p53 e p21 envolvidas no processo de supressão tumoral. A proteína E7 inibe o complexo p53-p21-DREAM - (dimerization partner, RB-like, E2F4, and MuvB) - ao passo que a proteína E6 promove a degradação protossomal da p53 (FISCHER et al., 2017; BUNZ et al., 1998). A inibição do complexo P53-P21-DREAM causa um desequilíbrio na resposta imune do hospedeiro, estimulando a proliferação e transformação celular. Normalmente, a inativação desse complexo ativaria a p53, resultando na parada do ciclo celular ou apoptose (JAMES et al., 2021). Porém, a proteína E6 promove a degradação da p53, deixando-a inativada (PAI et al., 2019). A ação conjunta das proteínas E6 e E7 prejudica a função das proteínas supressoras tumorais, acumulando danos ao DNA e favorecendo o câncer (FISCHER et al., 2016; BUNZ et al., 1998).

Contudo, torna-se relevante destacar que, apesar de o HPV ser a IST de maior prevalência entre as mulheres, a elevada taxa de infecção, comparada à incidência relativamente baixa de lesões cervicais, sugere que a presença do vírus isoladamente não é determinante para o desenvolvimento do câncer cervical. Esse cenário infere que outros fatores biológicos e ambientais possam contribuir para a progressão da doença (YANG et al., 2017; ZHAO DY, et al., 2014).

3.2 Fatores genéticos e câncer do colo do útero

A literatura revela que, além da infecção pelo HPV, fatores ambientais e comportamentais, em associação com predisposições genéticas, desempenham papel crucial no desenvolvimento de lesões cervicais e na progressão para o câncer do colo do útero (SANTOS et al., 2018). Entre os fatores ambientais, destacam-se o tabagismo, as deficiências nutricionais e a obesidade, condições capazes de comprometer a função imunológica e, conseqüentemente, favorecer a persistência da infecção pelo HPV (BRASIL, 2023). Já no âmbito dos fatores comportamentais, incluem-se o uso prolongado de contraceptivos orais, a multiparidade, a multiplicidade de parceiros sexuais e o histórico de infecções sexualmente transmissíveis, como o HIV e a infecção por *Chlamydia trachomatis* (WHO, 2022; CASTELLSAGUÉ, 2006).

Esse conjunto de fatores, quando associados a variações genéticas que afetam a integridade de genes envolvidos no reparo de danos ao DNA (por exemplo, *X-Ray Repair Cross Complementing 1 - XRCC1*) (LONDON, 2015), e de genes supressores tumorais (a citar, *Tumor Protein TP53*) (YI et al., 2006); *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A- CDKN1A* (WU et al., 2004) e *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B - CDKN1B - KIP1, P27KIP1* (PENG et al., 2019) podem ser determinantes para o aumento do risco do desenvolvimento de lesões cervicais e do câncer do colo do útero (LONDON, 2015; ZENG 2017; YI et al., 2006; WU et al., 2004; GC.ORG, 2024abcd).

Essa associação se justifica pelo fato de que na ocorrência de dano no DNA ou de estresse celular, as proteínas XRCC1, p53, p21 e p27, codificadas respectivamente pelos genes *XRCC1*, *TP53*, *CDKN1A* e *CDKN1B*, atuam em conjunto com diferentes proteínas – sinalizando e formando complexos e vias - para o reparo no DNA e controle do ciclo celular (CALDECOTT et al., 2019; GC, 2024 a,b,c,d).

4 X-Ray Repair Cross Complementing 1 - XRCC1

O gene *XRCC1* está localizado no cromossomo 19, e contém 17 éxons que codificam uma proteína de 633 aminoácidos, proteína XRCC1 (NCBI, 2025a; GC.ORG, 2024a). A proteína XRCC1 atua na sinalização e na regulação de diferentes proteínas, bem como na formação de complexos categóricos para o correto processamento do DNA e do ciclo celular (MOK et al., 2019; ZHAN XQ, Li L, 2021).

Ademais, a XRCC1 participa de três diferentes vias de reparo de DNA: via de reparo da quebra de fita simples do DNA (*do Inglês*: Single Strand Break Repair - SSBR); via de reparo de Nucleotídeo Acoplado à Transcrição TC-NER – uma subvia do reparo por excisão de nucleotídeo - *do Inglês*: Nucleotide Excision Repair (NER); e via de reparo por excisão de bases (*do Inglês*: Base Excision Repair - BER) (MOSER et al., 2007; GC.ORG, 2024a).

A proteína XRCC1 interage com a Poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1), proteína também atuante nas três vias de reparo das quais o XRCC1 participa. A PARP-1 detecta lesões no DNA, como quebras de fita simples (SSB) e quebras de fita dupla (DSB), se liga diretamente à área danificada, se auto-ribosila [(adiciona adenosina difosfato ribose (ADP-ribose)] e ribosila outras proteínas envolvidas no reparo do DNA. Esse processo de ADP-ribosilação modifica as proteínas (polipeptídeos), alterando suas funções e recrutando outras enzimas e proteínas que são essenciais para a restauração da integridade do DNA (CALDECOTT et al., 1996).

Na via de reparo por quebra de fita simples (SSBR), o processo de ADP-ribosilação promovido pela PARP-1 facilita sua interação com o domínio BRCT1 da proteína XRCC1. A PARP-1 e a XRCC1 se associam à DNA ligase III alfa (Lig3α), formando um complexo estrutural de suporte (PARP-1-XRCC1-Lig3α) essencial para o reparo eficiente das quebras de fita simples no DNA. Além disso, o domínio BRCT1 da XRCC1 contém dois sítios de ligação ao DNA em posições opostas, permitindo que a XRCC1 interaja simultaneamente tanto com a PARP-1 quanto com a região danificada do DNA (NASH et al., 1997; TAYLOR, et al., 2000).

No reparo do DNA por excisão de nucleotídeos (NER), a proteína XRCC1 forma o complexo XRCC1-Lig3α, que tem a capacidade de interagir com a proteína DDB2 (Damage Specific DNA Binding Protein 2). A DDB2 recruta e ativa a PARP-1. A ativação da PARP-1 resulta na ADP-ribosilação de proteínas-alvo, desencadeando modificações pós-traducionais essenciais para a eficiência do reparo de DNA e a resposta celular ao estresse induzido por danos no DNA (LONDON, 2015).

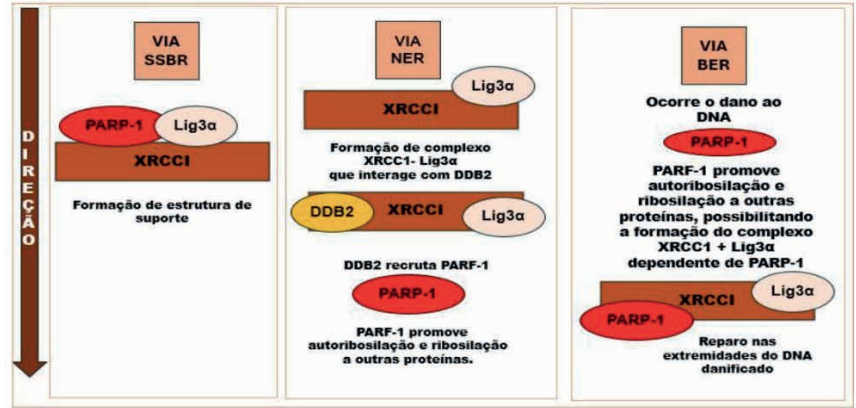
No reparo por excisão de base (BER), a proteína XRCC1 participa da formação do complexo de reparo dependente da PARP-1. Quando ocorre uma lesão no DNA, a PARP-1 detecta essa alteração e inicia o processo de ADP-ribosilação, sinalizando o local do dano (LONDON, 2020). Essa modificação pós-traducional facilita a recrutamento de várias proteínas de reparo, incluindo o complexo XRCC1-Lig3α - que desempenha um papel crucial ao realizar a ligadura das extremidades de DNA danificadas (LONDON, 2015; CALDECOTT et al., 2003; LEE et al., 2023).

Também, em BER a proteína XRCC1 recruta e interage com as enzimas Human 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (hOGG1) e a Apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE-1). A hOGG1 é responsável por reconhecer e remover bases danificadas,

gerando um sítio apurínico/apirimidínico (AP) - lacuna no DNA onde falta uma base nitrogenada purina (adenina ou guanina) ou uma pirimidina (citosina ou timina). Em seguida, a APE-1 cliva a cadeia de DNA no sítio AP, criando uma lacuna que será preenchida pela DNA polimerase, e o reparo é finalizado com a DNA ligase, restaurando a integridade do DNA (NCBI, 2025a; GC.ORG, 2024a).

Dessa forma, a interação da XRCC1 com as proteínas de reparo de DNA torna-se fundamental, pois coordena de maneira eficiente o reconhecimento, excisão e reparo das lesões no DNA, garantindo a restauração da integridade genômica (DEMIN 2021; HANSSEN-BAUER et al., 2012; JOHNSON et al., 2024), (**Figura 5**).

Figura 5. Representação das vias de reparo da proteína XRCC1



Fonte: Alcântara AMAC et al., 2025. **Legenda:** Três vias de reparo de DNA das quais a proteína XRCC1 atua e suas interações. Em SSBR, a XRCC1 interage com PARP-1 e Lig3α, formando uma estrutura carreadora que serve de suporte para outras proteínas no reparo do DNA. Em NER, a XRCC1 interage com Lig3α, formando o complexo XRCC1-Lig3α, que interage com DDB2. DDB2 recruta PARP-1 e PARP-1 promove autoribosilação e ribosilação de outras proteínas, facilitando a sinalização e recrutamento de diferentes proteínas envolvidas no reparo ao DNA. Em BER, na ocorrência do dano ao DNA, PARP-1 promove ribosilação, favorecendo a formação do complexo XRCC1-Lig3α dependente de PARP-1. Por fim, interligadas XRCC1-Lig3α-PARP-1 promovem o reparo das extremidades danificadas do DNA.

4.1 Domínios da proteína XRCC1

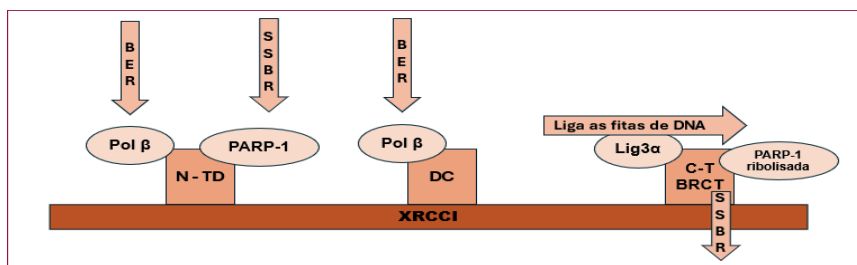
A proteína XRCC1 possui três domínios: Domínio N-terminal (N-TD), Domínio Central (DC) e Domínio C-terminal (BRCT), além de dois Ligantes Interdomínios Estendidos (EIL-1 e EIL-2) (LONDON 2015; LONDON 2020; TAYLOR et al., 2000).

O N-TD é essencial para reconhecer e se ligar a locais de dano no DNA, interagindo com PARP-1 (envolvida em SSBR) e com a DNA polimerase β (Pol β), atuando no reparo por excisão de bases (BER) (CALDECOTT et al., 1996; DAVIS et al., 2022).

O domínio central da XRCC1 contém uma região crucial para a interação com a DNA polimerase β (Pol β) - enzima responsável por adicionar nucleotídeos durante o reparo de quebras em fitas simples de DNA - no reparo por excisão de base (BER). Além disso, o domínio central da XRCC1 também possui um motivo de ligação à ADP-ribose (ribosilação) pós-traducional promovida por PARP-1. Essa ribosilação regula várias funções celulares, como a modulação da cromatina, replicação, recombinação e reparo do DNA, facilitando o recrutamento da XRCC1 para os locais de quebra do DNA (LONDON 2015; GC.ORG, 2024a, b).

O C-T BRCT participa das interações proteína-proteína na resposta ao dano no DNA, ligando-se à Lig3 α e permitindo a ligação final das fitas de DNA (TAYLOR et al., 2000), (**Figura 6**).

Figura 6. Representação dos domínios da proteína XRCC1



Fonte: Alcântara AMAC et al., 2025. **Legenda:** XRCC1 e seus domínios: No N-TD, XRCC1 interage com Pol *beta* na via BER e com PARP-1 na via SSBR. No DC, XRCC1 interage com Pol β em BER, possibilitando que a Pol β adicione nucleotídeos também no reparo de quebra de fita simples. No CT-BRCT, XRCC1 interage com a Lig3 α - ligante de fitas de DNA; Interage com PARP-1 ribosiladas, facilitando o recrutamento de outras proteínas, além de possibilitar que a XRCC1 faça reparos de SSB em sua região antagônica a ligação com PARF-1, simultaneamente a sua interação.

Os ligantes Interdomínio estendidos também possuem funções essenciais. O EIL-1 contém a Sequência de Localização Nuclear (NLS), que direciona proteínas ao núcleo, e a Região Interativa com DNA *Repair Protein 1* - Rev1 (RIR), responsável pelo recrutamento de Polimerases Transcrição (TPs), auxiliando na replicação diante de danos ao DNA (DUROCHER et al., 1999; OHASHI et al., 2009). O EIL-2 apresenta o Motivo Perfosforilado (P-FM), reconhecido por quinases que regulam interações proteicas e sinalização celular, além de interagir com domínios FHA, essenciais para a remodelação do DNA e o reparo de quebras de fita dupla (LONDON 2015) (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Domínios da proteína XRCC1 e Suas Funções

Domínio	Enzimas Interagentes	Vias de Reparo	Referências
Domínio N-terminal (N- TD)	PARP1 e Pol β	SSBR BER	CALDECOTT (1996)
Domínio Central (DC)	Pol β e ADP-ribose (ribosilação)	BER Modulação da Estrutura da Cromatina Replicação, recombinação e reparo do DNA	MOK et al. (2019)
Domínio BRCT C-terminal (C-T BRCT)	Lig3 α	Ligação da Fita de DNA em NER	LONDON (2015)

Ligante Interdomínio	Regiões Funcionais	Funções	Referências
EIL-1	Sequência de Localização Nuclear (NLS) Região Interativa com Rev1 (RIR)	Direcionar proteínas do citoplasma para o núcleo Recruta Polimerases Translesão (TPs) para resgate da forquilha de replicação	OHASHI et al. (2009)
EIL-2	Motivo Perfosforilado (P-FM), Interações com domínios Associados a Cabeça de Forquilha(FHA)	Regular funções celulares via fosforilação; Reparo por DSBR	DUROCHER et al. (1999)

Fonte: compilado por Alcântara AMAC et al., 2025.

A estrutura da XRCC1 opera sinergicamente para detectar, sinalizar e corrigir danos ao DNA, garantindo a manutenção da estabilidade genômica e a viabilidade geral do organismo (VASIL'ÉVA IA, et al., 2020).

5 Gene Supressor Tumor Proteína TP53

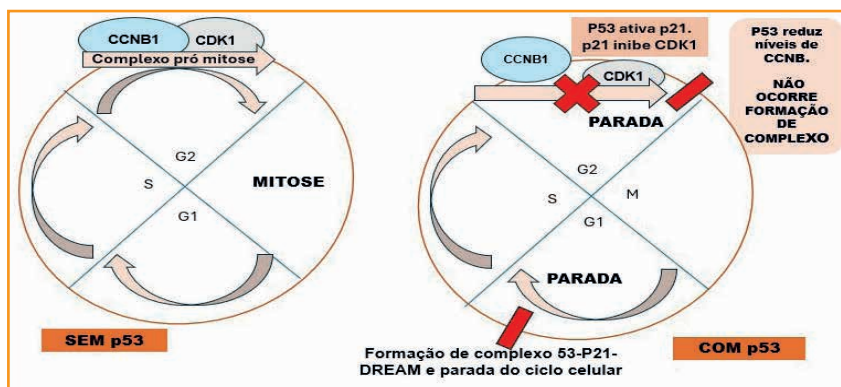
O gene Supressor *Tumor Protein - TP53* está localizado no cromossomo 17, contém 11 exons e codifica uma proteína de 393 aminoácidos, denominada p53. A proteína p53 responde a estresses celulares, regulando e induzindo a parada do ciclo, a apoptose, a senescência, ao reparo do DNA (GC.ORG, 2024b; NCBI, 2025b; YI, et al., 2006).

No ciclo celular, fase G1, em resposta a danos no DNA, a p53 interage com a p21, formando complexo P53-P21-DREAM que regula negativamente a transcrição de genes essenciais para a progressão do ciclo celular, levando à parada do ciclo celular – sobretudo na transição da fase G1 para a fase S - para reparo do DNA ou indução de apoptose se necessário (EL-DEREIY et al., 1993; SHERR, ROBERTS, 1999; BUNZ et al., 1998; BRUGAROLAS et al., 1999).

A p53 também atua na transição de G2 para a fase S. Em situação normal, sem danos celulares, a ciclina B1 (CCNB1) se liga à quinase dependente de ciclina 1 (CDK1), formando o complexo ciclina B1-CDK1, que promove a entrada da célula na mitose, porém, na ocorrência de dano celular a p53 inibe essa progressão ao reduzir os níveis de CCNB1, impedindo sua interação com a CDK1. Além disso, a p53 ativa a p21 – que é inibidora das CDKs, incluindo a CDK1, bloqueando ainda mais a entrada da célula na mitose.

Dessa forma, a p53 reprime a CCNB1 e ativa a p21, interrompendo a ação da CDK1 e bloqueando a progressão para a mitose. Esse bloqueio permite que a célula tenha tempo suficiente para reparar o DNA antes de prosseguir para a divisão celular (GC.ORG, 2024b), (Figura 7).

Figura 7. Representação do ciclo celular em diferentes momentos: sem a atuação da p53 e com a atuação da p53



Fonte: Alcântara AMAC et al., 2025. **Legenda:** Comparação entre dois ciclos celulares: no primeiro ciclo - sem a atuação da p53 - o ciclo celular segue normalmente, com a formação do complexo ciclina B1 (CCNB1) e CDK1, permitindo a mitose. No segundo ciclo, a p53 é ativada e forma o complexo DREAM (p53, p21), inibindo o complexo CCNB1-CDK1 e bloqueando a progressão do ciclo celular para a mitose, e, consequentemente, promovendo a parada do ciclo celular para reparo do DNA.

Quando o reparo do DNA é impraticável, a p53 induz a apoptose, ativando a proteína Bcl-2-associated X protein (BAX) e o antígeno *Fas cell surface death receptor* (FAS), ou ainda reprimindo a expressão da proteína *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2), que normalmente inibe a apoptose. A atividade pró-apoptótica da p53 é modulada pela interação com as proteínas *protein phosphatase 1 regulatory subunit 13B* (PPP1R13B) e *TP53 binding protein 2* (TP53BP2), que promovem a indução da morte celular. Além disso, a p53 colabora com a proteína mitocondrial *peptidylprolyl isomerase F* (PPIF) para induzir necrose sob estresse oxidativo, um processo independente da transcrição (MIYASHITA, REED, 1995; ODA et al., 2000).

Ademais, a p53 interage com o complexo Geral Transcription Factor IIH (TFIIH/ GTF2H), essencial na via de reparo por excisão de nucleotídeos (NER). A p53 participa da via Notch ao inibir a CDK7 e regular ácidos ribonucleicos (RNA) longos não codificantes, como lincRNA-p21, para a regulação do ciclo celular e da apoptose quando necessário (FICSHER et al., 2015), **(Tabela 2)**.

Tabela 2. Função da p53 no ciclo celular e em importantes processos biológicos

Fase do ciclo / via	Mecanismo de ação da p53	Proteínas recrutadas	Complexos formados	Efeito no ciclo celular	Referências
G1 (Checkpoint)	Ativar a transcrição da p21. p21 inibir CDK4/6 e impedir a fosforilação de RB.	p21 MDM2, RB	p53-p21-DREAM	Parada do ciclo celular em G1 e reparo do DNA.	EL-DEREIY et al. (1993); SHERR, ROBERTS, 1999
S (síntese de DNA)	Regular a transcrição de genes envolvidos na replicação do DNA.	p21, Cdc6, GADD45A	p53-p21-GADD45A	Controle da replicação do DNA e manutenção da estabilidade genômica.	BUNZ et al., 1998; BRUGAROLAS et al., 1999
G2/M (Checkpoint de danos ao DNA antes da mitose)	Ativa a transcrição de GADD45 e é responsável por reprimir CDC25C, inibindo a ativação de CDK1-ciclina B.	GADD45A, 14-3-3σ, CDC25C	p53- GADD45A- CDC25C	Parada do ciclo celular antes da mitose para reparo de danos.	KASTAN, BARTEK, 2004
Indução da apoptose	Ativar a expressão de BAX, FAS e PUMA, promovendo a ativação da via apoptótica.	BAX, PUMA, NOXA, FAS, APAF1, caspases	p53-BAX-PUMA-caspases	Ativação do apoptose mitocondrial ou extrínseca via FAS.	MIYASHITA, REED, 1995; ODA et al., 2000
Senescência celular	Ativar p21 e reprimir genes pró- proliferação, induzindo G0.	p21, PAI-1, mTOR	p53-p21-mTOR	Senescência celular irreversível para evitar proliferação descontrolada.	SERRANO et al., 1997; SHAY, RONINSON 2004
Reparo do DNA	Ativar genes de reparo de DNA: XPC e DDB2 (via NER), e XRCC1 (via SSBR).	XPC, DDB2, XRCC1, GADD45A	p53-XPC-DDB2, p53- XRCC1	Estímulo à reparação do DNA para manter a integridade genômica.	FORD, HANA-WALT, 1997; DIANOV, et al., 2003
Metabolismo e resposta ao estresse	Regular a expressão de genes envolvidos no metabolismo e resposta ao estresse oxidativo.	TIGAR, SIRT1, AMPK	p53-TIGAR-SIRT1	Redução do estresse oxidativo e controle do metabolismo celular.	BENSAAD et al., 2006; VOUSDEN, RYAN, 2009a,b
Regulação do ciclo circadiano	Reprimir a ativação transcricional do CLOCK-BMAL1 sobre PER2.	CLOCK, BMAL1, PER2	p53- CLOCK-BMAL1	Modulação do ritmo circadiano em resposta ao estresse celular.	MIKI et al., 2013; GOTOH et al., 2014

Fonte: compilado por Alcântara AMAC et al., 2025.

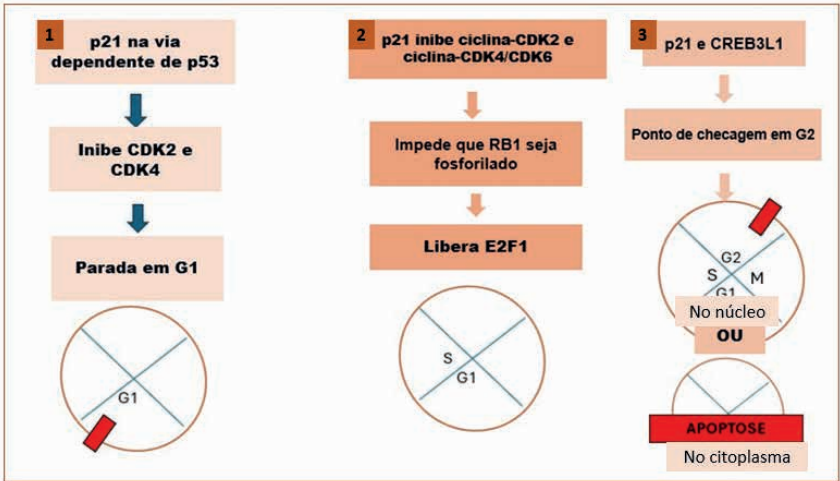
6 Gene Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)

O gene *Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)* está localizado no cromossomo 6, possui 3 exons e codifica uma proteína composta por 164 aminoácidos, a proteína p21 (NCBI, 2025c; NIH, 2025c). A proteína p21 desempenha um papel essencial no ciclo celular, podendo ter sua expressão ativada (regulada positivamente) ou reprimida (regulada negativamente) (GC.ORG, 2024c).

Em G1, a p21 media a parada do ciclo celular por meio da via dependente de p53, e inibe a atividade dos complexos ciclina-CDK2 e ciclina-CDK4, impedindo a progressão descontrolada do ciclo celular (NIH, 2025c). Em contrapartida, A p21 pode exercer um papel regulador negativo sobre a fosforilação da RB1 mediada por CDK4 e CDK6 em queratinócitos (HUKKELHOVEN, et al., 2012; KARIMIAN, et al., 2016). Essa regulação leva à liberação do fator de transcrição E2F1, permitindo a ativação da transcrição de genes controlados por E2F1, os quais são essenciais para a progressão da fase G1/S do ciclo celular (EL-DEIRY, 1997).

Na fase S, a P21 interage com o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) - fator acessório da DNA polimerase – regulando a replicação do DNA e reparando possíveis danos (XIONG et al., 1997). Em G2, a proteína p21 participa de ponto de checagem por meio da interação com a proteína CREB3L1, induzindo a apoptose, quando necessário (GARTEL; TYNER 2002), **(Figura 8)**.

Figura 8. Atuação da p21 no ciclo celular e na indução à apoptose



Fonte: Alcântara AMAC et al., 2025. **Legenda:** Esquema ilustrativo da regulação do ciclo celular pela p21. Na representação do primeiro ciclo, a p21 é ativada na via dependente de p53 e inibe os complexos CDK2 e CDK4, resultando na parada do ciclo celular na fase G1. Na representação do segundo ciclo a p21 inibe as proteínas CDK2, CDK4 e CDK6, impedindo a fosforilação da proteína do RB1, e consequentemente, promovendo a liberação do fator de transcrição E2F1, essencial para a progressão da fase G1 para S, ou seja, ocorre progressão do ciclo celular. Na terceira representação, a p21, em conjunto com CREB3L1, atua no ponto de checagem da fase G2, onde a célula pode prosseguir com o ciclo celular ou ser direcionada à apoptose na ocorrência de danos irreparáveis no DNA. No núcleo, a p21 inibe a apoptose, enquanto no citoplasma, atua de forma pró-apoptótica, sendo clivada pela caspase-3, e liberando quinases dependentes de ciclinas.

Assim, a p21 exerce ação dual e funcionalmente antagonica, equilibrando os processos de bloqueio e de progressão do ciclo celular, garantindo que eles ocorram de forma controlada e segura (GC.ORG, 2024c) (Tabela 3).

Tabela 3. Funções da p21 em diferentes fases do ciclo celular e suas interações proteicas

Fase do Ciclo Celular	Função da p21	Interação com outras Proteínas	Localização Celular	Referências
G1	Mediar a parada do ciclo celular da via dependente da p53.	Interage com p53 para regular a parada do ciclo celular.	Núcleo	EL - DEIRY (1997)
	Inibir complexos ciclina- CDK2 e ciclina-CDK4, impedindo a progressão do ciclo celular.	Inibe os complexos ciclina-CDK2 e ciclina-CDK4.		

S	Regular a replicação do DNA e a resposta ao dano genômico.	Liga-se ao PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular) e regula a DNA polimerase. Compete com POLD3.	Núcleo	XIONG et al., 1997.
G2	Participar da parada do ciclo celular na fase G2, independente da via p53. Atuar mediando a proteína CREB3L1 em astrócitos e osteoblastos.	Interage com CREB3L1. Clivada por caspases semelhantes a CASP3, levando à ativação da CDK2 e à apoptose.	Núcleo	GARTEL, TYNER, 2002.
Apoptose	No núcleo, protege contra apoptose.	Clivada por CASP3, ativando CDK2.	Citoplasma	JIANG, FISHER, 1998.
	No citoplasma, promove apoptose.	No citoplasma, promove apoptose celular.	Núcleo	
Regulação Transcricional	p53 e interferon beta-1 induzem a expressão da p21. P21 é reprimida pela histona desacetilase 1 (HDAC1).	Interage com p53/TP53, IFNB1, HDAC1.	Núcleo	HARPER et al., 1995.

Fonte: compilado por Alcântara AMAC et al., 2025.

7 Gene Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B)

O gene *Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B)* está localizado no cromossomo 12, possui 3 exons e codifica a proteína (p27) que contém 198 aminoácidos (GC.ORG, 2024d). A proteína p27 atua como inibidor ou ativador dos complexos ciclina tipo D-CDK4, dependendo do seu estado de fosforilação (NCBI, 2025d; GC.ORG, 2024d).

A expressão da p27 é regulada de forma dependente do estágio do ciclo celular, atingindo níveis máximos em células quiescentes (fase G0 – inatividade celular) e no início da fase G1, com posterior redução à medida que as células avançam para a fase S (CAMARGO- KOSUGI, 2008).

A proteína p27 também exerce ação antagonica dependendo de sua localização. No núcleo (a p27 inibe a progressão do ciclo celular) e no citoplasma (a p27 perde sua função inibitória), e sua translocação entre essas regiões é regulada pela fosforilação (adição de um grupo fosfato) de seus resíduos (aminoácido específico dentro da proteína) de treonina e serina (HARA et al., 2001).

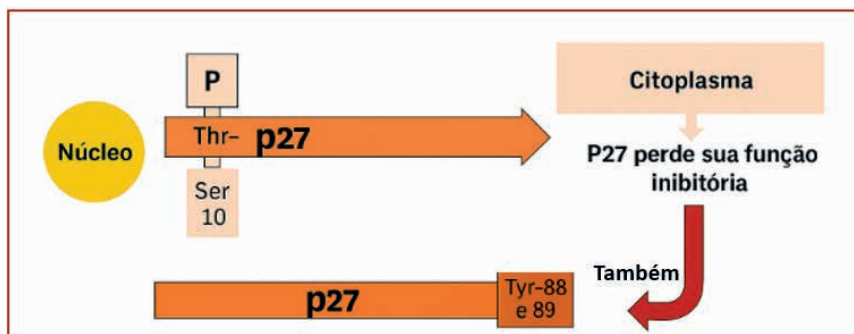
A fosforilação da p27, em seu resíduo treonina 198 (Thr-198) é mediada pelas quinases AKT (serina/treonina quinase ativada por fosfatidilinositol, que são envolvidas em processos celulares como crescimento e sobrevivência celular) ou mediada por RSK (quinases de sinalização de ribossomo p90) que também regulam o crescimento celular e o ciclo celular (HARA et al., 2001). Essa fosforilação possibilita

a ligação da p27 com proteínas da família 14-3-3 (reguladoras do ciclo celular e da resposta ao estresse), favorecendo o deslocamento da p27 para o citoplasma local onde ocorrem a maioria das reações metabólicas e a organização estrutural celular. De forma semelhante, a fosforilação do resíduo serina 10 (Ser-10) requerida pela quinase UHMK1 (quinase ativada por sinais mitogênicos que promovem a progressão celular) também resulta na exportação da p27 para o citoplasma (NIH, 2025d).

Ambas as fosforilações contribuem para a progressão do ciclo celular, uma vez que a p27, no citoplasma, perde sua função inibitória sobre as CDKs - quinases dependentes de ciclina que regulam a progressão do ciclo celular ao fosforilar proteínas específicas (BRUGAROLAS et al., 1999; GC.ORG, 2024d).

Em contrapartida, a fosforilação nos resíduos tirosina 88 (Tyr-88) e tirosina 89 (Tyr-89) favorecem a translocação da p27 de volta ao núcleo, onde ela pode exercer sua função de inibição do ciclo celular por meio da supressão da atividade dos complexos ciclina-CDK (HUKKELLOVEN et al., 2012; SANTOS et al., 2001) (**Figura 9**).

Figura 9. p27 e sua função no ciclo celular



Fonte: a autora. **Legenda:** Representação da p27 sendo fosforilada nos resíduos Thr-198 e Ser-10 e movendo-se para o citoplasma - local onde a p27 perde a capacidade de inibir o ciclo celular. No citoplasma, a fosforilação nos resíduos Tyr-88 e Tyr-89 induz alterações conformacionais na p27 com consequente perda de função no controle do ciclo celular.

Ademais, torna-se válido destacar que além dos mecanismos de translocação e fosforilação, a p27 também pode ser direcionada à degradação lisossomal. Esse processo ocorre quando a proteína Sorting Nexin 6 (SNX6) se colocaliza com a p27 nos endossomos, permitindo o tráfego da p27 para os lisossomos, local onde ela é degradada (MENG et al., 2018; FISCHER et al., 2011).

Assim, a localização subcelular da p27 influencia diretamente sua atividade funcional: no núcleo, exerce papel inibitório sobre o ciclo celular; no citoplasma, contribui de forma indireta para sua progressão; e, nos lisossomos, é direcionada à degradação (SIVAKOUMAR et al., 2020; HATTORI et al., 2013; GC.ORG 2024d) (**Tabela 4**).

Tabela 4. Funções da proteína p27

Função da p27	Interações	Fase do Ciclo Celular	Papel no Ciclo Celular	Localização da Atividade	Referências
Inibição da atividade de CDK2	Ciclina E/CDK2	G1	Inibidora	Núcleo	TOYOSHIMA, HUNTER (1994)
Inibição da atividade de CDK4	Ciclina D/CDK4	G1	Inibidora	Núcleo	NAKAYAMA et al., 1996
Promoção da montagem de complexos	Ciclina D/CDK4	G1	Promotora	Núcleo	LA BAER et al., 1997
Regulação da migração celular	Componentes do citoesqueleto	G1/S	Promotora	Citoplasma	MCALLISTER, WEINBERG 2010
Fosforilação que leva à degradação	Src quinases (pY88)	G1/S	Inibidora	Núcleo	GRATACÓS et al., 2011
Fosforilação que leva à degradação	CDK2 (pT187)	G1/S	Inibidora	Núcleo	MONTAGNOLI et al.,1999
Ubiquitinação e degradação	SCF ^Δ Skp2 ^Δ ligase	G1/S	Inibidora	Núcleo	CARRANO et al., 1999
Fosforilação que leva à exportação citoplasmática	Quinase não especifica (pS10)	G1	Inibidora	Núcleo/ Citoplasma	RODRIGUEZ et al., 2001
Ubiquitinação e degradação citoplasmática	KPC ligase	G1	Inibidora	Citoplasma	KAMURA et al., 2004

Fonte: compilado por Alcântara AMAC et al., 2025.





POLIMORFISMOS NOS GENES *XRCC1, TP53, CDKN1A E CDKN1B*

A relação entre polimorfismos genéticos e a susceptibilidade ao câncer tem sido amplamente investigada, sendo os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) identificados como as variações genéticas mais comuns. Embora os SNPs tenham sido amplamente estudados em diversos contextos de câncer, as associações entre variantes específicas, como (rs25487) *XRCC1*, (rs1042522) *TP53*, (rs1801270) *P21* e (rs2066827) *P27*, com cânceres de esôfago, pulmão, pele, colorretal, e especificamente com o câncer do colo do útero, ainda não estão completamente estabelecidas. Isso se deve, em parte, ao número limitado de estudos e à variabilidade genética entre as diferentes populações (PERMATASARI et al., 2025; YI et al., 2006; WU et al., 2004; LIMA et al., 2016).

1 O polimorfismo na região 399 (SNP rs25487) do gene *XRCC1*

O polimorfismo rs25487, localizado na região do códon 399 do gene *XRCC1*, consiste na substituição de uma base nitrogenada — guanina (G) por adenina (A) — (G>A) no DNA. Essa alteração afeta o códon correspondente no RNA mensageiro que codifica o 399º aminoácido da proteína *XRCC1*, resultando na troca da arginina (Arg) pela glutamina (Gln), originando a variante Arg399Gln (GC.ORG, 2024a; ZHAO et al., 2014).

A variante Arg399Gln provoca mudanças estruturais significativas na proteína *XRCC1*, proteína de suporte, sobretudo no domínio BRCT1. O domínio BRCT1 atua como sítio de ligação entre a *XRCC1* e diferentes proteínas, a citar: PARP-1 (proteína que identifica danos no DNA); hOGG1 (proteína que remove bases danificadas, como a 8-oxoguanina, modificação causada por estresse oxidativo); e APE (proteína que remove bases apurínicas/apirimidínicas - regiões do DNA sem bases devido a danos), todas relacionadas à via SSB.

A alteração conformacional no domínio BRCT1 compromete a interação entre a proteína *XRCC1* e PARP-1 / hOGG1 / APE, reduzindo a eficiência do reparo do DNA e aumentando a suscetibilidade a danos genéticos e instabilidade genômica (ZENG et al., 2017; ZHAO DY, et al., 2014; CHAUHAN al., 2018; PERMATASARI et al., 2025).

2 Polimorfismo na região 72 (SNP rs1042522) do gene *TP53*

O polimorfismo rs1042522, localizado no gene *TP53*, consiste na substituição de uma base nitrogenada — guanina (G) por citosina (C) — (G>C) no DNA. Essa alteração afeta o códon correspondente no RNA mensageiro que codifica o 72º aminoácido da proteína p53, resultando na troca da arginina (Arg) pela prolina (Pro), originando a variante Arg72Pro (GC.ORG 2024b).

O polimorfismo no gene *TP53* pode desencadear disfunção e degradação na sua proteína codificada.

A proteína p53, codificada por esse gene, exerce sua atividade biológica formando um tetrâmero funcional, composto por quatro subunidades de p53 que atuam como fator de transcrição para regular genes envolvidos no ciclo celular, apoptose e reparo do DNA. Dessa maneira, mesmo que apenas uma das subunidades da p53 apresente mutação, essa alteração pode comprometer a formação desse tetrâmero, e conseqüentemente, prejudicar sua função de supressão tumoral (ANAYA-PAVA et al., 2017).

Ademais, a alteração estrutural provocada pelo polimorfismo Arg72Pro permite que a p53 se ligue à oncoproteína E6 do papilomavírus humano, formando o complexo p53/E6 e resultando na conseqüente degradação da p53 (KASTENHUBER et al., 2017).

3 Polimorfismo na região 31 (SNP rs1801270) do gene *CDKN1A*

O polimorfismo rs1801270, localizado no gene *CDKN1A*, consiste na substituição de uma base nitrogenada — citosina (C) por adenina (A) — (C>A) no DNA. Essa alteração afeta o códon correspondente no RNA mensageiro que codifica o 31º aminoácido da proteína p21, resultando na troca da serina (Ser) pela arginina (Arg), originando a variante Ser31Arg (LIMA et al., 2016).

Esse polimorfismo pode alterar a função da proteína codificada, p21, comprometendo sua capacidade inibitória sobre os complexos ciclina-CDK e reduzindo sua eficácia na regulação do ciclo celular, mesmo sem provocar alterações significativas nos níveis de transcrição ou tradução (ZHAO et al., 2015; KIM et al., 2002).

Também, a mudança estrutural provocada na p21 pode comprometer a sua interação com complexos (exemplo DREAM -p53/p21) de reparo e controle do ciclo celular, afetando sua função supressora tumoral (YANG et al., 2004).

No entanto, com relação a influência desse polimorfismo na expressão da p21, os dados são divergentes de modo que mais estudos são necessários (VOGELSTEIN; KINZLER, 2004; GC.ORG, 2024c).

4 Polimorfismo na região 27 (SNP rs1801270) do gene *CDKN1B*

O polimorfismo rs2066827, localizado no gene *CDKN1B*, consiste na substituição de uma base nitrogenada — timina (T) por guanina (G) — (T>G) no DNA. Essa alteração afeta o códon correspondente no RNA mensageiro que codifica o 27º aminoácido da proteína p27, resultando na troca da glicina (Gly) pela valina (Val), originando a variante Gly27Val (GC.ORG, 2024d).

Esse polimorfismo promove uma alteração funcional e estrutural na proteína p27 (HATTORI, et al., 2013). A alteração funcional compromete a capacidade da proteína p27 de inibir os complexos ciclina-CDK (especialmente nas fases G1 e S), afetando diretamente sua função reguladora negativa no ciclo celular (TSANTARLI, et al., 2013). No âmbito estrutural, esse polimorfismo pode provocar uma modificação na conformação da p27, reduzindo sua estabilidade e enfraquecendo suas interações com outras proteínas envolvidas no controle do ciclo celular e nos mecanismos de reparo do DNA (GONG et al., 2010; YANG et al., 2009; BRUGAROLAS et al., 1999; KASTENHUBER; LOWE, 2017).

Diante do exposto, a literatura sugere que polimorfismos nos genes *XRCC1* (rs25487), *TP53* (rs1042522), *TP21* (rs1801270) e *P27* (rs2066827) podem impactar mecanismos cruciais, como reparo do DNA, controle do ciclo celular e apoptose. Estudos indicam que essas variações genéticas podem estar associadas a uma menor eficiência na resposta celular ao dano do dna, potencialmente favorecendo a instabilidade genômica e o desenvolvimento do câncer (BRUGAROLAS, et al., 1999; KASTENHUBER; LOWE, 2017; GC.ORG, 2024a,b,c d; WANG, et al., 2012; ZHANG, et al., 2025).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão de literatura atingiu seus objetivos ao reunir conteúdos de relevância médica e científica sobre o câncer do colo do útero e os fatores genéticos associados à sua progressão. A pesquisa evidenciou que, embora o HPV seja o principal agente etiológico, a persistência da infecção e a evolução das neoplasias podem estar relacionadas à presença de polimorfismos em genes como *XRCC1*, *TP53*, *P21* e *P27*, envolvidos nos mecanismos de reparo do DNA e controle do ciclo celular. Também foi constatado que fatores socioeconômicos — relacionados à distribuição geográfica no Brasil e no mundo — e a ausência de políticas públicas voltadas às classes menos favorecidas continuam sendo determinantes para os altos índices da doença. Por fim, destaca-se a necessidade de novos estudos epidemiológicos e moleculares, com amostras representativas de diferentes grupos étnicos e regiões, a fim de aprofundar o entendimento das interações entre fatores genéticos, virais e socioeconômicos associados ao câncer do colo do útero. Dessa forma, torna-se imperativa uma abordagem integrada do câncer do colo do útero, a fim de embasar ações significativas na promoção da saúde feminina.

REFERÊNCIAS

ACS. American Cancer Society. What is cervical cancer? ACS, 2023. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/what-is-cervical-cancer.html>. Acesso em: 15 jan. 2025.

ABBASTABAR, M.; KHEYROLLAH, M.; AZIZIAN, K.; BAGHERLOU, N.; TEHRANI, S. S.; MANIATI, M.; KARIMIAN, A. Multiple functions of p27 in cell cycle, apoptosis, epigenetic modification and transcriptional regulation for the control of cell growth: A double-edged sword protein. *DNA Repair (Amsterdam)*, v. 69, p. 63-72, set. 2018. DOI: 10.1016/j.dnarep.2018.07.008.

ABUKHDEIR, A. M.; PARK, B. H. P21 and p27: roles in carcinogenesis and drug resistance. *Expert Review of Molecular Medicine*, v. 10, p. e19, 2008. DOI: 10.1017/S1462399408000744.

ALREFAI, E. A.; ALHEJAILI, R. T.; HADDAD, S. A. *Human Papillomavirus* and Its Association With Cervical Cancer: A Review. *Cureus*, v. 16, n. 4, p. e57432, 2024. DOI: 10.7759/cureus.57432. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/57432-human-papillomavirus-and-its-association-with-cervical-cancer-a-review>. Acesso em: 1 fev. 2025.

ANAYA-PAVA, E. J. et al. Study of polymorphisms in the TP53 and RB1 genes in children with retinoblastoma in northern Mexico. *Molecular Vision*, v. 23, p. 20-25, 2017.

AKSOY, P. et al. HPV entry into cells. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, v. 772, p. 13-22, 2017.

BENSAAD, K. et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell*, v. 126, n. 1, p. 107-120, 2006.

BERNARD, H. U.; BURK, R. D.; CHEN, Z.; VAN DOORSLAER, K.; HAUSEN, H.; DE VILLIERS, E. M. Classification of *Papillomaviruses* (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, v. 401, p. 70-79, 2010.

BREMER, G. L.; TIEBOSCH, A. T. M. G.; VAN DER PUTTEN, H. W. H. M.; DE HAAN, J.; ARENDS, J. W. Basement membranes in cervical cancer: relationship to pelvic lymph node metastasis and prognosis. *Gynecologic Oncology*, v. 57, n. 3, p. 351-355, jun. 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030*. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/09-plano-de-dant-2022_2030.pdf. Acesso em: 2 jan. 2025.

REFERÊNCIAS

BRUGAROLAS, J. et al. Regulation of Cdk2 by p21 and p27 is essential for cellular proliferation. *Nature*, v. 395, n. 6701, p. 86-89, 1999.

BUNZ, F. et al. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science*, v. 282, n. 5393, p. 1497-1501, 1998.

CALDECOTT, K. W. XRCC1 protein; form and function. *DNA Repair (Amst.)*, v. 2, n. 3, p. 283-289, 2003.

CALDECOTT, K. W. XRCC1 protein; form and function. *DNA Repair (Amst.)*, v. 81, p. 102664, set. 2019.

CALDECOTT, T. et al. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein. *The EMBO Journal*, v. 15, n. 23, p. 6662-6670, 1996.

CARRANO, A. C. et al. SKP2 is required for ubiquitin-mediated degradation of the CDK inhibitor p27. *Nature Cell Biology*, v. 1, n. 4, p. 193-199, 1999. Disponível em: https://www.nature.com/articles/ncb0499_193. Acesso em: 7 mar. 2025.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). information about HPV and cancer. 17 set. 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic-information.html>. Acesso em: 9 mar. 2025.

CHAUHAN, A. et al. Genetic variant Arg399Gln G>A of XRCC1 DNA repair gene enhanced cancer risk among Indian population: evidence from meta-analysis and trial sequence analyses. *Revista Eletrônica Acervo Ciência*, v. 33, n. 3, p. 262-272, 2018.

CHEN, J. The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 3, p. a026104, 2016. DOI: 10.1101/cshperspect.a026104.

DAVIS, M. et al. Single-strand break repair mechanisms in mammalian cells. *DNA Maintenance*, v. 39, p. e50-63, 2022.

REFERÊNCIAS

DEMIN, A. A. et al. XRCC1 prevents toxic PARP1 trapping during DNA base excision repair. *Molecular Cell*, v. 81, n. 14, p. 3018-3030, 2021. **DIANOV, G. L. et al.** Single nucleotide patch base excision repair is the major pathway for removal of endogenous oxidative DNA damage in mammalian cells. *The EMBO Journal*, v. 22, n. 4, p. 745-752, 2003.

DUROCHER, D. et al. The FHA domain is a modular phosphopeptide recognition motif. *Molecular Cell*, v. 4, n. 3, p. 387-394, 1999.

EL-DEIRY, W. S. Role of p21 in cell cycle regulation and apoptosis. *Cancer Research*, v. 57, n. 22, p. 3641-3648, 1997.

FISCHER, M.; QUAAS, M.; STEINER, L.; ENGLAND, K. The p53-p21-DREAM-CDE/CHR pathway regulates G2/M cell cycle genes. *Nucleic Acids Research*, v. 44, n. 1, p. 164-174, jan. 2016. DOI: 10.1093/nar/gkv927.

FISCHER, M.; UXÁ, S.; STANKO, C.; MAGIN, T. M.; ENGLAND, K. Human Papilloma virus E7 oncoprotein abrogates the p53-p21-DREAM pathway. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 2603, 2017.

FISCHER, M. et al. Control of p27Kip1 levels by ubiquitin ligases in response to TGF- β . *Cell Cycle*, v. 10, n. 24, p. 4298-4308, 2011. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/cc.10.24.18432>. Acesso em: 7 mar. 2025.

FONTHAM, E. T. H. et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.*, 2020. DOI: 10.3322/caac.21628.

FORD, J. M.; HANAWALT, P. C. Expression of the p48 xeroderma pigmentosum gene is p53-dependent and is involved in global genomic repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 94, n. 13, p. 7376-7381, 1997.

FOWLER JR, M.; MAANI, E. V.; JACK, B. W. et al. Cervical Cancer (Nursing) [Updated 2022 Apr 5]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*, 2022 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570551/>.

GARTEL, A. L.; TYNER, A. L. The role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in apoptosis. *Molecular Cancer Therapeutics*, v. 1, n. 8, p. 639-649, 2002.

GENI, E. et al. HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. *Universitas Ciências da Saúde* (2003). v. 1, n. 1, p. 149-158.

REFERÊNCIAS

GC - GENECARDS. XRCC1 Gene - X-Ray Repair Cross Complementing 1. GeneCards: The Human Gene Database, atualizado em 25 dez. 2024a. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=XRCC1&keywords=xrcc1#snp>. Acesso em: 07 mar. 2025.

GC - GENECARDS. TP53 Gene - Tumor Protein P53. GeneCards: The Human Gene Database, atualizado em 25 dez. 2024. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TP53&keywords=p53>. Acesso em: 07 mar. 2025b.

GC - GENECARDS. CDKN1A Gene - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A. GeneCards: The Human Gene Database, atualizado em 24 dez. 2024c. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CDKN1A&keywords=p21>. Acesso em: 07 mar. 2025.

GC - GENECARDS. CDKN1B Gene - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B. Protein Coding. Atualizado em 24 dez. 2024d. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CDKN1B&keywords=p27>. Acesso em: 08 mar. 2025.

GCO - GLOBAL CERVICAL CANCER ELIMINATION TOOL. Cervical Cancer Elimination Tool. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/cervical-cancer>. Acesso em: 01 fev. 2025a.

GCO – GLOBAL CANCER OBSERVATORY. *Cervix uteri fact sheet*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 11 jun. 2025b.

GOTOH, Y. et al. Role of the circadian transcription factor Clock in p53-dependent apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 111, n. 48, p. 17283- 17288, 2014.

GONG, L. L. et al. Functional analysis of p27(Kip1) variants and their roles in cancer susceptibility. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 109, n. 2, p. 451–458, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.22423>.

GUIDA, F.; KIDMAN, R.; FERLAY, J. et al. Global and regional estimates of orphans attributed to maternal cancer mortality in 2020. *Nature Medicine*, v. 28, p. 2563–2572, 2022. DOI: [10.1038/s41591-022-02109-2](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02109-2).

GRATACÓS, M. et al. Control of p27Kip1 levels by ubiquitin ligases in response to TGF- β . *Cell Cycle*, v. 10, n. 24, p. 4298-4308, 2011. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/cc.10.24.18432>. Acesso em: 07 mar. 2025.

HANSSEN-BAUER, A. et al. X-ray repair cross complementing protein 1 in base excision repair. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 13, n. 12, p. 17210- 17229, 2012.

REFERÊNCIAS

HARA, K. et al. Degradation of p27Kip1 at the G0-G1 Transition Mediated by a Skp2- independent Ubiquitination Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, v. 276, n. 52, p. 48937-48943, 2001.

HARPER, J. W. et al. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell*, v. 75, n. 4, p. 805-816, 1995.

HATTORI, T. et al. Regulation of p27 degradation and its impact on cell cycle progression. *Cell Reports*, v. 3, n. 6, p. 1779-1789, 2013.

HERFS, M. et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 109, n. 26, p. 10516-10521, 2012. DOI: <10.1073/pnas.1202684109>.

HUKKELHOVEN, E. et al. Tyrosine phosphorylation of the p21 cyclin-dependent kinase inhibitor facilitates the development of proneural glioma. *Journal of Biological Chemistry*, v. 287, n. 46, p. 38523-38530, 2012. DOI: 10.1074/jbc.M112.366542.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Câncer do colo do útero. Rio de Janeiro, Brasil: INCA, 2022. Disponível em: < [Conceito e Magnitude — Instituto Nacional de Câncer - INCA](#) >. Acesso em: 10 jun. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Dados e números sobre câncer do colo do útero – Relatório Anual 2023. Coordenação de Prevenção e Vigilância, Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. 2023. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numer_os_colo_22marco2023.pdf. Acesso em: 08 mar. 2025.

JOHNSTON, K. et al. Role of heparan sulfate proteoglycans in human papillomavirus infection. *Journal of Virology*, v. 89, n. 20, p. 10903–10912, 2015.

KAMURA, T. et al. Cytoplasmic ubiquitin ligase KPC controls proteolysis of p27Kip1 at G1 phase. *Nature Cell Biology*, v. 6, n. 12, p. 1229-1235, 2004. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncb1194>. Acesso em: 7 mar. 2025.

KARIMIAN, A.; AHMADI, Y.; YOUSEFI, B. Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage. *DNA Repair (Amsterdam)*, v. 42, p. 63-71, jun. 2016. DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.04.008.

REFERÊNCIAS

KASTENHUBER, E. R.; LOWE, S. W. Putting p53 in context. *Cell*, v. 170, n. 6, p. 1062-1078, 7 set. 2017. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.028.

KHIEU, M.; BUTLER, S. L. High grade squamous intraepithelial lesion. *StatPearls*, 2022. PMID: 28613479.

KIM, J. Y.; **HONG, S. H.;** **LEE, Y. J.** The CDKN1A Ser31Arg polymorphism is associated with altered protein function but not with expression level. *Cancer Letters*, v. 188, n. 1-2, p. 129-135, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(02\)00480-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(02)00480-3).

LA BAER, J. et al. New functional activities for the p21 family of CDK inhibitors. *Genes & Development*, v. 11, n. 7, p. 847-862, 1997. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC316604/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

LEE, A. et al. Base excision repair mechanisms and uracil containing DNA. *DNA Repair Journal*, v. 44, p. e98-105, 2023.

LIMA, G. et al. Association between p21 Ser31Arg polymorphism and the development of cervical lesion in women infected with high-risk HPV. *Tumour Biology*, v. 37, n. 8, p. 10935-10941, 2016. DOI: 10.1007/s13277-016-4979-0.

LIU, G. C. et al. Interaction between TP53 and XRCC1 increases susceptibility to cervical cancer development: a case-control study. *BMC Cancer*, v. 19, n. 1, p. 24, 2019. DOI: 10.1186/s12885-018-5149-0.

LONDON, R. E. XRCC1 - Strategies for coordinating and assembling a versatile DNA damage response. *DNA Repair (Amsterdam)*, v. 93, p. 102917, set. 2020. DOI: 10.1016/j.dnarep.2020.102917.

LONDON, R. E. The structural basis of XRCC1-mediated DNA repair. *DNA Repair (Amsterdam)*, v. 30, p. 90-103, 2015

MARTINS, T. R. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on cervical cancer screening in São Paulo State, Brazil. *Acta Cytologica*, v. 67, n. 4, p. 388-394, 2023. DOI: 10.1159/000529249.

MCALLISTER, S. S.; **WEINBERG, R. A.** Tumor-host interactions: a far-reaching relationship. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n. 26, p. 4022-4028, 2010. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.28.4257>. Acesso em: 7 mar. 2025.

REFERÊNCIAS

MCBRIDE, A. A. Replication and partitioning of papillomavirus genomes. *Advances in Virus Research*, v. 72, p. 155-205, 2008. DOI: 10.1016/S0065-3527(08)00404-1.

MEI J, Duan HX, Wang LL, Yang S, Lu JQ, Shi TY, Zhao Y. XRCC1 polymorphisms and cervical cancer risk: an updated meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 Feb;35(2):1221-31. doi: 10.1007/s13277-013-1163-7. Epub 2013 Sep 21. PMID: 24057881.

MIKI, T. et al. p53 regulates period2 expression and the circadian clock. *Nature Communications*, v. 4, p. 2444, 2013.

MIYASHITA, T.; REED, J. C. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell*, v. 80, n. 2, p. 293-299, 1995.

MOK, M. C. Y. et al. Identification of an XRCC1 DNA binding activity essential for retention at sites of DNA damage. *Scientific Reports*, v. 9, p. 3095, 2019.

MOLINA, A. et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses*, v. 5, n. 11, p. 2624-2642, 2013.

MONTAGNOLI, A. et al. Ubiquitination of p27 is regulated by Cdk-dependent phosphorylation and trimeric complex formation. *Genes & Development*, v. 13, n. 10, p. 1181-1189, 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC316704/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

MOSER, J. et al. Sealing of chromosomal DNA nicks during nucleotide excision repair requires XRCC1 and DNA ligase III alpha in a cell-cycle-specific manner. *Molecular Cell*, v. 27, n. 2, p. 311-323, 2007.

MUÑOZ, N. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 6, p. 518- 527, 2003.

MUÑOZ, N. et al. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, v. 24, Suppl 3, p. S53-S10, 2006.

REFERÊNCIAS

NAKAYAMA, K. et al. Mice lacking p27(Kip1) display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell*, v. 85, n. 5, p. 707-720, 1996. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400812944>. Acesso em: 7 mar. 2025.

NASH, H. et al. XRCC1 protein interacts with one of two distinct forms of DNA ligase III. *Biochemistry*, v. 36, n. 17, p. 5207-5211, 1997.

NCI. NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). *HPV and Cancer*. 2025. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>. Acesso em: 1 fev. 2025.

NIH. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM). *SNP database – National Institutes of Health (NIH)*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=xrcc1>. Acesso em: 9 mar. 2025a.

NIH. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM). *SNP database – National Institutes of Health (NIH)*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=p53>. Acesso em: 9 mar. 2025b.

NIH. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM). *SNP database – National Institutes of Health (NIH)*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CDKN1A>. Acesso em: 9 mar. 2025c.

NIH. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM). *SNP database – National Institutes of Health (NIH)*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CDKN1b>. Acesso em: 9 mar. 2025d.

NCBI. National Center for Biotechnology Information (NCBI) - XRCC1 X-ray repair cross complementing 1 Homo sapiens (human). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2025a. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7515>. Acesso em: 20 jun. 2022.

NCBI. National Center for Biotechnology Information (NCBI) - TP53 tumor protein p53 - Homo sapiens (human). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2025b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7157>. Acesso em: 20 jun. 2022.

REFERÊNCIAS

NCBI. National Center for Biotechnology Information (NCBI) - CDKN1A cyclin dependent kinase inhibitor 1A - Homo sapiens (human). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2025c. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1026>. Acesso em: 20 jun. 2022.

NCBI. National Center for Biotechnology Information (NCBI) - CDKN1B cyclin dependent kinase inhibitor 1B - Homo sapiens (human). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2025d. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1027>. Acesso em: 20 jun. 2022.

NGUYEN, D. T. N. et al. Towards the elimination of cervical cancer in low-income and lower-middle-income countries. *BMJ Global Health*, v. 7, n. 3, e007380, 2022.

OHASHI, Y. et al. Insights into the regulation of human Rev1 for translesion synthesis: stoichiometry and complex formation with Y-family polymerases. *Journal of Molecular Cell Biology*, v. 5, n. 3, p. 204–214, 2009.

ODA, E. et al. NOXA, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science*, v. 288, n. 5468, p. 1053-1058, 2000.

ONG.ORG – ONCOGUIA. O colo do útero. *ONG Oncoguia*, 2014. Disponível em: <http://www.ongoguia.org.br/conteudo/o-colo-do-uterio/765/128>. Acesso em: 20 jun. 2022.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Câncer do colo do útero. *OPAS*, 2025. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer-do-colo-do-uterio>. Acesso em: 1 jan. 2025.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Governo de Pernambuco e OPAS lançam Programa para Tratar Câncer de Colo de Útero. 2021. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/165796-governo-de-pernambuco-e-opas-lancam-programa-para-prevenir-e-tratar-cancer-de-colo-de-uterio>. Acesso em: 10 jun. 2022.

ORSTED, D. D. et al. Tumor suppressor p53 Arg72Pro polymorphism and longevity, cancer survival, and risk of cancer in the general population. *Journal of Experimental Medicine*, v. 204, n. 6, p. 1295-1301, 2007.

REFERÊNCIAS

PERMATASARI, L. I. et al. Genetic navigation: a narrative review of XRCC1 polymorphism impact on platinum-based chemotherapy outcomes in NSCLC patients. *Cancer Management and Research*, v. 17, p. 383-395, 27 fev. 2025. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S501420>. Acesso em: 7 mar. 2025.

IARC: Technical Report, No. 45. Capítulo 2: Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568392/>. Acesso em: 2 jan. 2025

RODRIGUEZ, C. et al. Nuclear export of the CDK inhibitor p27Kip1 is regulated by phosphorylation on serine 10 and is required for its degradation. *Nature Cell Biology*, v. 3, n. 12, p. 1128-1135, 2001. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncb1201-1128>. Acesso em: 7 mar. 2025.

SANTOS, A. P. et al. Avaliação da atividade secretora, proliferação celular e expressão da proteína p27 em adenomas hipofisários. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 45, n. 4, p. 366-372, 2001.

SANTOS, E.U.D.; LIMA, G. D. C.; OLIVEIRA, M. L.; HERACLIO, S. A.; SILVA, H. D. A.; CROVELLA, S.; MAIA, M. M. D.; SOUZA, P. R. E. . CCR2 and CCR5 genes polymorphisms in women with cervical lesions from Pernambuco, Northeast Region of Brazil: a case-control study. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 111, p. 174-180, 2016.

SCHEURER, M. E.; TORTOLERO-LUNA, G.; ADLER-STORTHZ, K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer*, v. 15, p. 727-746, 2005.

SERRANO, M. et al. Role of the INK4a locus in senescence and tumor suppression. *Nature*, v. 387, n. 6636, p. 493-500, 1997.

SHAY, J. W.; RONINSON, I. B. Hallmarks of senescence in carcinogenesis and cancer therapy. *Oncogene*, v. 23, n. 16, p. 2919-2933, 2004.

SILVA, Paulo Henrique José da; SOARES, Cristina Barbosa; BERNARDINO, Istella Cristina. Importância da zona de transformação (ZT) e da junção escamo-colunar (JEC) no rastreamento precoce do câncer de colo de útero (CCU): uma breve revisão narrativa da literatura. *Ciências da Saúde*, v. 28, n. 139, p. 1037-1044, out. 2024. DOI: 10.69849/revistaft/ni10202410241037.

REFERÊNCIAS

SIVAKOUMAR, T. et al. Sorting nexin 6 mediates p27 degradation to promote cell proliferation. *Nature Communications*, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2020.

STOLNICU, S. et al. RETRACTED ARTICLE: Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases. *Modern Pathology*, v. 32, n. 2, p. 269-279, fev. 2019. DOI: 10.1038/s41379-018-0123-6. Retratação em: *Modern Pathology*, v. 35, n. 6, p. 854, jun. 2022. DOI: 10.1038/s41379-022-01072-0.

SES – Secretaria Estadual de Saúde de PE. Estados e OPAS Lançam Programa Útero é Vida. SES, 2021. Disponível em: <https://www.saude.pe.gov.br>. Acesso em: 20 jun. 2022.

SHERR, C. J.; ROBERTS, J. M. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & Development*, v. 13, n. 12, p. 1501-1512, 1999.

SPURR, L. F. et al. Tetraspanin CD151 regulates HPV16 infection by forming a platform for viral entry. *PLoS Pathogens*, v. 16, n. 8, p. e1008746, 2020.

TAMANI, J.; NAKAGAWA, T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer De colo de útero. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 63, n. 2, 2010.

TAN, S. Y.; TATSUMURA, Y. George Papanicolaou (1883-1962): Discoverer of the Pap smear. *Singapore Medical Journal*, v. 56, n. 10, p. 586-587, out. 2015. DOI: 10.11622/smedj.2015155.

TAYLOR, M. R. et al. A cell cycle-specific requirement for the XRCC1 BRCT II domain during mammalian DNA strand break repair. *Journal of Biological Chemistry*, v. 275, n. 23, p. 17637-17644, 2000.

TOYOSHIMA, H.; HUNTER, T. p27, a novel inhibitor of G1 cyclin-Cdk protein kinase activity, is related to p21. *Cell*, v. 78, n. 1, p. 67-74, 1994. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0092867494905694>. Acesso em: 7 mar. 2025.

TSANTARLI, C. et al. The CDKN1B V109G polymorphism is associated with risk and progression of several human malignancies: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports*, v. 40, n. 1, p. 547-555, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2091-7>.

VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. W. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine*, v. 10, n. 8, p. 789-799, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1087>.

REFERÊNCIAS

VOUSDEN, K. H.; RYAN, K. M. p53 and metabolism. *Nature Reviews Cancer*, v. 9, n. 10, p. 691-700, 2009a.

VOUSDEN, K. H.; PRIVES, C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell*, v. 137, n. 3, p. 413-431, 2009b.

VZ.ORG. EXPASY VIRALZONE. Papillomaviridae. 2025. Disponível em: <https://viralzone.expasy.org/5>. Acesso em: 01 fev. 2025.

WANG, Z.; STURGIS, E. M.; ZHANG, F. et al. Genetic variants of p27 and p21 as predictors for risk of second primary malignancy in patients with index squamous cell carcinoma of head and neck. *Molecular Cancer*, v. 11, p. 17, 2012.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cervical cancer. Genebra, Suíça: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer?msclkid=a4d2b9b8cf0c11ec956e3611eee31b35>. Acesso em: 10 jun. 2022.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. *WHO*, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. Acesso em: 02 jan. 2025.

WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. *WHO*, 2024a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Acesso em: 1 fev. 2025.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human Papillomavirus and Cancer. *WHO*, 2024b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>. Acesso em: 1 fev. 2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem*. Geneva: WHO, 2024a.

Wu MT, Liu CL, Ho CK, Wu TN. Genetic polymorphism of p53 and XRCC1 in cervical intraepithelial neoplasm in Taiwanese women. *J Formos Med Assoc*. 2004. May;103(5):337-43. PMID: 15216398.

XIONG, Y. et al. Regulation of the p21 cyclin-dependent kinase inhibitor. *Science*, v. 277, n. 5323, p. 1497-1501, 1997.

REFERÊNCIAS

YANG, M.; JIN, M.; YUAN, Y. Functional evaluation of the CDKN1A Ser31Arg polymorphism and its association with cancer susceptibility. *International Journal of Cancer*, v. 112, n. 4, p. 650–654, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.20462>.

YANG, R. et al. Integrin $\alpha 6 \beta 4$ is a receptor for the papillomavirus and facilitates its entry into human epithelial cells. *Virology*, v. 313, n. 2, p. 357–369, 2003.

YANG, Y. et al. Effect of CDKN1B gene polymorphisms on the susceptibility to cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, v. 33, n. 2, p. 91–96, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2009.03.003>.

YAVNER, D. L. et al. Basement membrane of cervical adenocarcinoma: an immunoperoxidase study of laminin and type IV collagen. *Obstetrics & Gynecology*, v. 76, n. 6, p. 1014–1019, dez. 1990.

YI, S. Y.; LEE, W. J. A p53 genetic polymorphism of gastric cancer: difference between early gastric cancer and advanced gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, v. 12, n. 40, p. 6536–6539, 2006.

ZENG, X. et al. Association between XRCC1 polymorphisms and the risk of cervical cancer: a meta-analysis based on 4895 subjects. *Oncotarget*, v. 8, n. 2, p. 2249–2260, 2017.

ZHAN XQ, Li L. A meta-analysis of XRCC1 single nucleotide polymorphism and susceptibility to gynecological malignancies. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 17;100(50): e28030. doi: 10.1097/MD.00000000000028030. PMID: 34918657; PMCID: PMC8677953.

ZHANG XQ; Bai, Xiao-Hui; Zhang, Hui-Zhen; He, Xiao-Feng. Association between the p53 polymorphisms and cervical cancer risk: an updated meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, v. 15, 2025. Sec. Gynecological Oncology.

ZHAO, D. Y. et al. XRCC1 genetic polymorphism Arg339Gln, Arg194Trp, Arg280His and gastric cancer risk: an evidence-based decision. *Cancer Biomarkers*, v. 14, p. 449–456, 2014.

ZHAO, Z.; LIU, H.; GUO, Y. The association between CDKN1A Ser31Arg polymorphism and cancer susceptibility: a meta-analysis. *Gene*, v. 569, n. 1, p. 82–89, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.05.055>.

SOBRE OS AUTORES



ANDRÉIA MICHELLE ALVES CUNHA DE ALCÂNTARA: Doutora em Biociência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Possui graduação em Ciências Biológicas pela UFRPE e por Illinois Institute of Technology (IIT), em Chicago, EUA, onde desenvolveu pesquisas nas áreas de Meio Ambiente e Microbiologia. Atua com ênfase em pesquisa laboratorial, especialmente em saúde da mulher e genética aplicada à oncologia.



IVAN DE ALCÂNTARA BARBOSA BARROS: Engenheiro de Computação e pós-graduando pelo Instituto de Ensino e Pesquisa (Insper), com forte atuação em ciência de dados e machine learning. Aprovado nos principais vestibulares militares do país (IME, ITA, AFA e EsPCEx), foi condecorado com Menção Honrosa na Olimpíada Brasileira de Física (2015) e recebeu Voto de Aplauso da Assembleia Legislativa de Pernambuco pela conquista no Concurso Nacional de Soletração da Rede Globo. Além da sólida formação em Exatas, possui domínio da língua inglesa e tem colaborado em projetos de pesquisa e redação científica em diversas áreas do conhecimento.

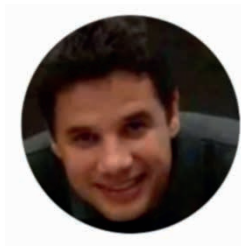


IVAN BARBOSA BARROS: Bacharel em Matemática pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), com trajetória consolidada nas áreas de Administração Financeira, Controladoria e Planejamento Estratégico. Possui vasta experiência em Valuation, P&L, Forecast, implantação de sistemas ERP.



MARIA DE MASCENA DINIZ MAIA: Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), com Mestrado em Bioquímica e Fisiologia e Graduação em Farmácia. Detém especializações em Análise de Proteínas, Genética de Plantas e Microbiologia Clínica. É Professora Titular do Departamento de Biologia da UFRPE, na área de Genética, e Professora Colaboradora do Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal Tropical (PPGBA/UFRPE). Atua também na formação de pesquisadores e orientação de projetos na área biomédica.

SOBRE OS AUTORES



PAULO ROBERTO ELEUTÉRIO DE SOUZA: Doutor em Biotecnologia e Mestre em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), com Graduação em Farmácia. É Professor Permanente do Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal Tropical (PPGBA/UFRPE) e atua nas áreas de genética molecular aplicada à saúde e biotecnologia. Integra comissões acadêmicas na UFRPE, incluindo as de Progressão Funcional, Avaliação Institucional e Relatórios de Classe de Professor Titular.

GENÉTICA, HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Uma Abordagem Molecular e Epidemiológica sobre os
POLIMORFISMOS nos Genes XRCC1, TP53, P21 e P27



www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)



www.facebook.com/atenaeditora.com.br

GENÉTICA, HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Uma Abordagem Molecular e Epidemiológica sobre os
POLIMORFISMOS nos Genes XRCC1, TP53, P21 e P27



www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)



www.facebook.com/atenaeditora.com.br