

ANÁLISE DE BIOINFORMÁTICA DA RELAÇÃO ENTRE A PROTEÍNA P53 E A ENDOMETRIOSE APLICADA À ÁREA DE ENFERMAGEM: ALTERNATIVAS PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

BIOINFORMATC ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE P53 PROTEIN AND ENDOMETRIOSIS APPLIED TO THE NURSING AREA: ALTERNATIVES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

Kleber Santiago Freitas e Silva¹

Isabele Pereira Tannous²

Juliana Pires Ribeiro³

Thaynara Gonzaga Santos⁴

Andreia Marcelino Barbosa⁵

Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura⁶

RESUMO

A proteína p53 é uma proteína supressora de tumor clássica relacionada ao câncer e uma série de outras doenças, como endometriose, aterosclerose e infertilidade. Regula a progressão do ciclo celular e protege o DNA contra vários tipos de danos. A estrutura da p53 compreende três domínios, o domínio de transativação, um domínio nuclear de ligação ao DNA e um domínio C-terminal relacionado com a regulação negativa do domínio de ligação ao DNA. A proteína p53 está indiretamente relacionada à resposta imunológica em doenças. Interações proteína-proteína irregulares da p53 podem interferir com o cenário imunológico na endometriose, levando à inflamação. A endometriose afeta cerca de 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva e aproximadamente 40% das mulheres com infertilidade e 50% das mulheres que apresentam sintomas pré-menopáusicos. A doença apresenta caráter progressivo em 40% das pacientes. Em relação ao fator genético, o risco de desenvolver endometriose atinge 8% em parentes de primeiro grau que apresentam a doença. Nos casos mais graves da doença é comum o reaparecimento de lesões e recorrência após tratamento tanto cirúrgico quanto medicamentoso. O presente trabalho é uma abordagem de bioinformática cujo foco é demonstrar *in silico* e através de validação clínica presente na literatura científica e em bancos de dados clínicos que a susceptibilidade da endometriose está relacionada com alterações polimórficas no gene p53. Além disso, o trabalho aponta para a possibilidade de usar a p53 como um possível marcador molecular no diagnóstico da endometriose como alternativa para o método laparoscópico invasivo usado atualmente.

PALAVRAS-CHAVE: Endometriose; p53; bioinformática; marcadores moleculares.

ABSTRACT

The p53 protein is a classic tumor suppressor protein related to cancer and a series of other diseases such as endometriosis, atherosclerosis and infertility. It regulates cell cycle progression and protects DNA against several types of damage. The p53

¹ Biólogo, Doutor em Genética e Biologia Molecular pela UFG. E-mail: smallbinho@hotmail.com

² Enfermeira, mestre em ciências aplicadas a saúde pela UFG. E-mail: isabeletannous@hotmail.com

³ Enfermeira, mestre em enfermagem pela UFG/FEN. E-mail: julianapribeiro@yahoo.com.br

⁴ Biomédica, mestre em ciências aplicadas à saúde pela UFG. E-mail: thaynara075@hotmail.com

⁵ Bióloga, mestre em genética pela PUC-GO. E-mail: andreiamarcelino_@hotmail.com

⁶ Biomédica, Doutora em Ciências pela USP, professora da PUCGO. E-mail: katiakarinaverolli@gmail.com

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

structure comprises three main domains, the transactivation domain, a DNA-binding core domain and a C-terminal domain related to downregulation of the DNA binding domain. The protein p53 is indirectly related to the immunological response of tumorigenesis. Irregular protein-protein interactions of p53 may interfere with the immune scenery within tumor environment leading to inflammation. Endometriosis affects about 10 to 15% of women of reproductive age and approximately 40% of women with infertility and 50% of women with premenopausal symptoms. In addition, the disease is progressive in more than 40% of patients. Regarding the genetic factor, the risk of developing endometriosis reaches 8% in first-degree relatives who present the disease. In the most severe cases of the disease, it is common the reappearance of lesions and recurrence after both surgical and drug treatment. The present work is a bioinformatics approach whose focus is to demonstrate in silico and through clinical validation present in the scientific literature and in clinical databases that the susceptibility of endometriosis is related to polymorphic alterations in the p53 gene. In addition, the paper points to the possibility of using p53 as a possible molecular marker in the diagnosis of endometriosis as an alternative to the currently used invasive laparoscopic method.

KEYWORDS: Endometriosis; p53; bioinformatics; molecular markers.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença que atinge mulheres em idade reprodutiva e é caracterizada por dor pélvica crônica e alterações do ciclo menstrual (NAKATA *et al.*, 2004). Células endometriais invadem a região peritoneal e podem exercer efeitos tóxicos em tecidos e órgãos, além de prejudicarem a função reprodutiva. A teoria mais aceita para o surgimento da endometriose refere-se ao grau de menstruação retrógrada apresentada pela paciente, sendo esta uma das causas primárias da doença (SAMPSON, 1927). A endometriose é considerada como uma doença complexa, sendo resultado da combinação de fatores genéticos (DAI *et al.*, 2018; CONG *et al.*, 2018), imunológicos (SIKORA *et al.*, 2018) e também ambientais (ZONDERVAN *et al.*, 2018).

A endometriose tem características de doença benigna, depende da liberação de estrogênio e é a principal causa de infertilidade e dor pélvica crônica em mulheres em idade reprodutiva (FLYCKT *et al.*, 2017; MOWERS *et al.*, 2016). Além disso, a doença é uma das principais causas de aborto recorrente, principalmente devido a presença de auto-anticorpos induzidos por células endometriais ectópicas (YANG *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2018). Apesar de ser benigna, as células

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

endometriais ectópicas apresentam alto potencial metastático, crescimento agressivo, invasão e adesão tecidual (BEDIR *et al.*, 2016; LIN *et al.*, 2018). A homeostase metabólica intracelular e extracelular impede a implantação e a proliferação de células ectópicas do endométrio em mulheres saudáveis. Alterações metabólicas, de cunho genético e/ou ambiental, podem facilitar a sobrevivência das células ectópicas endometriais, a implantação e conseqüente a progressão da doença (ZONDERVAN *et al.*, 2018).

Diversas substâncias, como proteínas e metabólitos, e até mesmo vários tipos celulares podem apresentar alterações em pacientes com endometriose. Proteínas, por exemplo, podem estar diferencialmente expressas na doença. Dessa forma, alteram o padrão da apoptose de células endometriais ectópicas que se desenvolvem em diferentes órgãos e tecidos do corpo, levando a um estado inflamatório e de intensa dor crônica (ZHANG *et al.*, 2006; BARTLEY *et al.*, 2014). As principais alterações metabólicas observadas na endometriose se relacionam com o líquido peritoneal (FERRERO *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2018), células imunitárias (SIKORA *et al.*, 2018), tais como macrófagos (DUAN *et al.*, 2018), linfócitos (RICCIO *et al.*, 2017), célula exterminadora natural (células NK) (THIRUCHELVAM; WINGFIELD; O'FARRELLY, 2015), autoanticorpos (EISENBERG; ZOLTI; SORIANO, 2012), citocinas (JAEGER-LANSKY *et al.*, 2018; VOLPATO *et al.*, 2018), fatores de crescimento (VODOLAZKAIA *et al.*, 2016), moléculas de adesão (VOLPATO *et al.*, 2018), enzimas (BARBOSA *et al.*, 2016), hormônios (MU; MA, 2015), prostaglandinas (MCALLISTER *et al.*, 2016) e espécies reativas de oxigênio (SCUTIERO *et al.*, 2017).

A endometriose afeta cerca de 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva (BISCHOFF; SIMPSON, 2004) e aproximadamente 40% das mulheres com infertilidade e 50% das mulheres que apresentam sintomas pré-menopáusicos. Além disso, a doença apresenta caráter progressivo em mais de 40% das pacientes (ROGERS *et al.*, 2009). Em relação ao fator genético, o risco de desenvolver endometriose atinge 8% em parentes de primeiro grau que apresentam a doença. Nos casos mais graves da doença é comum o reaparecimento de lesões e

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

recorrência após tratamento tanto cirúrgico quanto medicamentoso (BISCHOFF; SIMPSON, 2004).

Um dos vários genes diferencialmente expressos na endometriose é o TP53 (proteína tumoral 53 ou simplesmente p53) (DENTILLO *et al.*, 2016). O p53 é um gene supressor de tumor, mais conhecido como o guardião do genoma. Esse gene está relacionado a um grande número de doenças, incluindo câncer (SILVA, 2018), doenças cardiovasculares (LAGARES *et al.*, 2017) e endometriose (SILVA; MOURA, 2016). A principal função da proteína codificada pelo p53 é o controle do ciclo celular. A proteína p53 é ativada quando o dano ao DNA ocorre por agentes exógenos e endógenos, e a consequência de sua regulação positiva é a indução de vias que levam à parada do ciclo celular ou à apoptose (WAWRYK-GAWDA *et al.*, 2014). Vários polimorfismos na p53 já foram indicados como sendo um dos fatores que aumentam a susceptibilidade para o desenvolvimento da endometriose (LAO; CHEN; QIN, 2016; SILVA; MOURA, 2016).

Todos esses fatores mostram que a qualidade de vida da paciente com endometriose diminui consideravelmente. No Brasil, foi criado um conjunto de dados essenciais de enfermagem para atendimento às portadoras de endometriose (SPIGOLON; MORO, 2012). O profissional enfermeiro e a equipe médica multidisciplinar usam de suas atribuições, também para educar o paciente em relação à etiologia, diagnóstico e terapia da doença. O pouco conhecimento apresentado pelo paciente, e às vezes pela equipe de saúde, acerca da doença prejudica o prognóstico e a qualidade de vida da paciente (BLOSKI; PIERSON, 2008). Nesse âmbito, é extremamente importante que o enfermeiro tenha compreensão sobre os novos métodos de diagnóstico e tratamento da endometriose, baseados em marcadores moleculares e moléculas inibidoras de proteínas induzidas nas células endometriais ectópicas.

O presente trabalho é uma abordagem de bioinformática cujo foco é demonstrar *in silico* e através de validação clínica presente na literatura científica e em bancos de dados clínicos que a susceptibilidade da endometriose está relacionada com alterações polimórficas no gene p53. Além disso, o trabalho aponta

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

para a possibilidade de usar a p53 como um possível marcador molecular no diagnóstico da endometriose como alternativa para o método laparoscópico invasivo usado atualmente.

MÉTODO

O estudo realizado nessa pesquisa é uma abordagem puramente *in silico*. É um estudo investigativo de caráter original que possibilita e instiga futuros ensaios clínicos para a validação dos resultados *in silico*. Os dados da proteína em questão foi obtido a partir de bancos de dados experimentais e disponíveis para o uso de abordagens de bioinformática. As análises foram realizadas no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás no período de Janeiro a Novembro de 2018.

A estrutura monomérica da proteína p53 foi modelada pelo servidor I-TASSER (ZHANG, 2008). Esse método de bioinformática é utilizado para a previsão da estrutura tridimensional de moléculas proteicas a partir da sequência de aminoácidos da proteína alvo. Os modelos de estrutura para a proteína alvo são criados a partir do banco de dados de proteínas (PDB; <https://www.rcsb.org/>) por uma técnica chamada de reconhecimento de conformação. A estrutura final é construída através da união dos fragmentos estruturais gerados pela técnica usando simulações de Monte Carlo.

O servidor KBDock (*Knowledge Based Docking*) foi usado para determinar os domínios das proteínas em estudo e a possível interação entre os domínios dessas proteínas (GHOORAH *et al.*, 2014, 2016). O processo de ancoragem proteica foi realizado pelo servidor ClusPro (KOZAKOV *et al.*, 2017). A ancoragem permite analisar a interface de interação entre proteínas e permite a identificação de resíduos de aminoácidos importantes para o equilíbrio eletrostático do complexo proteico e as funções metabólicas que as proteínas realizam. O programa PyMol (<https://pymol.org>) foi utilizado para a visualização da interface de

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

interação e visualização de *hot spots* e resíduos de aminoácidos que são polimórficos.

Os *hot spots* udo foram identificados através do servidor KFC2 (*Knowledge-based FADE and Contacts*) (DARNELL; LEGAULT; MITCHELL, 2008; DARNELL; PAGE; MITCHELL, 2007). KFC2 oferece uma análise automatizada da interface de interação em complexos proteicos. As análises são realizadas com base no ambiente estrutural que envolve os resíduos de aminoácidos participantes de interações e determina os *hot spots* já conhecidos e determinados experimentalmente. A previsão de *hot spots* é baseada em características relativas à especificidade de conformação (K-FADE) e características bioquímicas como a hidrofobicidade (K-CON). Finalmente, os resíduos polimórficos foram identificados através do dbSNP (base de dados do polimorfismo de nucleotídeo único; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

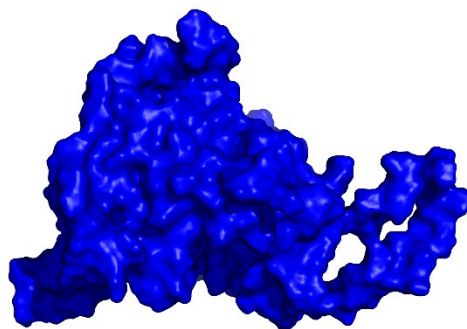
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os domínios da p53 controlam a proliferação celular

A p53 interage com uma grande variedade de proteínas e participa de várias vias de sinalização celular para realizar a sua função de manter a integridade do genoma (VOUSDEN; PRIVES, 2009). A proteína se dobra em uma estrutura de homotetrâmero (Figura 1 mostra o monômero da p53) compreendendo os domínios que a compõe. A estrutura conformacional da proteína forma um série de alças, estas são a razão pela qual o p53 tem um grande número de parceiros proteicos e conseqüentemente a um grande número de funções nas células (JOERGER; FERSHT, 2010). Os detalhes de sua conformação tridimensional revela informações a respeito de como a p53 poderia estar relacionada ao surgimento de doenças com caráter carcinogênico (HERRERO *et al.*, 2016; YUE *et al.*, 2017).

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

FIGURA 1 – Estrutura conformacional da p53. A proteína apresenta regiões de alças importantes para interação com outras proteínas e realização de suas funções.

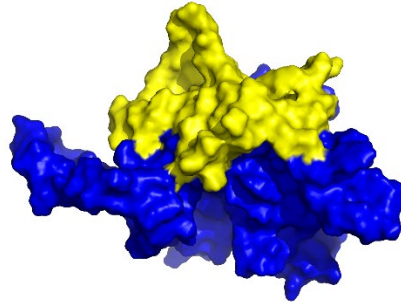


Fonte: Próprio autor.

O gene TP53 codifica uma proteína que apresenta 3 domínios proteicos altamente conservados. O domínio de transativação da p53 interage com proteínas que apresentam funções reguladoras. A principal ação desse domínio de transativação (Figura 2) é induzir a transcrição da proteína p53 durante a regulação do ciclo celular (YANG *et al.*, 2017). O domínio de transativação é relativamente curto e apresenta uma única alfa-hélice anfipática que se estende entre os resíduos de 6 a 9 (FINN *et al.*, 2017). Esse primeiro domínio da p53 é formado por dois motivos complementares responsáveis pela ativação transcricional do gene TP53. O principal motivo compreende os resíduos 1-42 e o outro motivo compreende os resíduos 55-75. Estes motivos estão especialmente relacionados com a regulação de genes apoptóticos (VENOT *et al.*, 1998), que garante a função da p53 no controle do ciclo celular (YANG *et al.*, 2017).

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

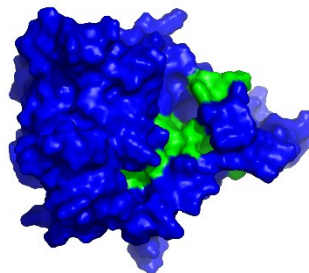
FIGURA 2 – Domínio de transativação da p53 (região em amarelo). O domínio está relacionado a ativação de processos transcricionais da p53 e proteínas de controle do ciclo celular e repado do DNA.



Fonte: Próprio autor.

O segundo domínio da proteína p53 é denominado de tetramerização da p53 (Figura 3) e está relacionado à oligomerização da proteína, que é essencial por suas propriedades de ligação ao DNA e, conseqüentemente, pela função de supressão tumoral (CHÈNE, 2001). O domínio de tetramerização se estende entre os resíduos de aminoácidos 325 a 356. A oligomerização de p53 também desempenha um papel importante no que diz respeito à sua ligação a outras proteínas pertencentes a vias de reparação de DNA, renovação dos níveis celulares da proteína e modificações pós-traducionais.

FIGURA 3 – Domínio de tetramerização da p53 (região em verde). Responsável pela oligomerização da proteína.



Fonte: Próprio autor.

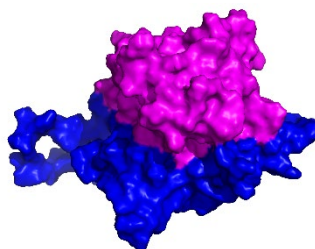
Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

O terceiro domínio da proteína corresponde ao domínio de ligação ao DNA (Figura 4). A p53 se liga ao DNA danificado e sua interação com outras proteínas estabelecem um complexo que visa a estabilização do complexo DNA-proteína e o consequente reparo do DNA (NICOLAI *et al.*, 2015; WILLIAMS; SCHUMACHER, 2016). O motivo de ligação ao corresponde à maior parte da proteína e mutações, como polimorfismos e SNPs (*single nucleotide polymorphisms*), são propensas a perturbar a função da p53 e aumentar a suscetibilidade a doenças como câncer e endometriose (SILVA, 2018; SILVA; MOURA, 2016).

SNPs nas regiões do domínio da p53 alteram a expressão de genes de reparo

Foram encontrados mais de 40 diferentes possíveis polimorfismos no domínio de transativação da p53 (Figura 5), incluindo polimorfismos do códon 72 que é o mais bem descrito para a endometriose (SANTOS *et al.*, 2018). A inativação da p53 por mutação do tipo SNP é a alteração genética mais comum na endometriose (VOUSDEN; LU, 2002), resultando em perda de função da proteína e aumentando a susceptibilidade a doenças. É importante ressaltar que as variantes da p53, derivadas de SNPs, exibem diferentes propriedades bioquímicas que podem alterar as funcionalidades do domínio no qual a SNP se faz presente (THOMAS *et al.*, 1999).

FIGURA 4 – Domínio de ligação ao DNA (região em rosa). Responsável pela formação do complexo DNA-proteína e proteção genômica.

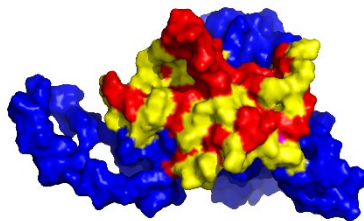


Fonte: Próprio autor.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

Estudos de mutagênese evidenciaram resíduos hidrofóbicos específicos no domínio de transativação da p53 que são críticos para sua função, sendo crítico para respostas a danos no DNA e supressão tumoral. SNPs nesse domínio leva a diminuição da função da p53 como fator de transcrição, e frente a dano no DNA haverá menor expressão de genes de reparo, dessa forma as células podem perder a capacidade de controlar a divisão celular e se tornarem malignas, invadindo tecidos e levando ao desenvolvimento de endometriose e câncer, por exemplo (APPELLA; ANDERSON, 2000).

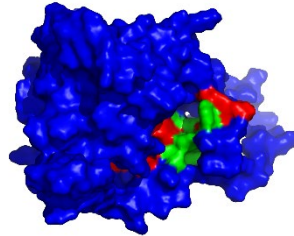
FIGURA 5 – Polimorfismos no domínio de transativação da p53. A região amarela corresponde ao domínio de transativação da p53 e a região vermelha aos SNPs presentes neste domínio. O resíduo 72 (rosa) é um dos candidatos mais visados no desenvolvimento de marcadores moleculares como diagnóstico da endometriose.



Fonte: Próprio autor.

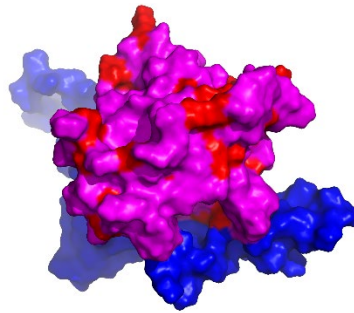
Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

FIGURA 6 – Polimorfismos no domínio de tetramerização da p53. A região verde corresponde ao domínio de tetramerização e a região vermelha são os resíduos que podem sofrer SNPs e aumentar a susceptibilidade da doença.



Fonte: Próprio autor.

FIGURA 7 – Polimorfismos no domínio de ligação ao DNA. A região rosa corresponde ao domínio de ligação ao DNA e a região vermelha aos SNPs presentes neste domínio. Esse é o maior domínio da p53, e conseqüentemente o que apresenta maior número de SNPs.



Fonte: Próprio autor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa evidencia a importância de se encontrar métodos alternativos de diagnóstico e tratamento da endometriose. Atualmente, o método mais eficiente de diagnóstico da doença é através de laparoscopia, o qual é muito

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.
Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

invasivo. Aqui apresentamos, por análise de bioinformática, os principais resíduos de aminoácidos, muitos deles considerados *hot spots*, possíveis de sofrer mutação em um dos domínios conservados da proteína. SNP como o do códon 72 é um bom candidato para o diagnóstico da doença, o que pode ser realizado com técnicas laboratoriais simples como PCR (reação em cadeia da polimerase), provenientes de amostras sanguíneas. Por fim, o conhecimento dessas metodologias pelo profissional de enfermagem e pela equipe multidisciplinar pode otimizar diagnóstico, tratamento e prognose da doença, além de melhorar a qualidade de vida das pacientes.

REFERÊNCIAS

APPELLA, E.; ANDERSON, C. W. Signaling to p53: breaking the posttranslational modification code. **Pathologie-Biologie**, v. 48, n. 3, p. 227–245, abr. 2000.

BARBOSA, A. M. et al. Association of CYP1A1 (cytochrome P450) MspI polymorphism in women with endometriosis. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 15, n. 3, 26 ago. 2016.

BARTLEY, J. et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) seems to be regulated differently in endometriosis and the endometrium. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 289, n. 4, p. 871–881, abr. 2014.

BEDIR, R. et al. The role of the adhesion molecule Nectin-4 in the pathogenesis of endometriosis. **Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology**, v. 43, n. 3, p. 463–466, 2016.

BISCHOFF, F.; SIMPSON, J. L. Genetics of endometriosis: heritability and candidate genes. **Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 18, n. 2, p. 219–232, abr. 2004.

BLOSKI, T.; PIERSON, R. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain: Unraveling the Mystery Behind this Complex Condition. **Nursing for Women's Health**, v. 12, n. 5, p. 382–395, out. 2008.

CHÈNE, P. The role of tetramerization in p53 function. **Oncogene**, v. 20, n. 21, p. 2611–2617, 10 maio 2001.

CONG, L.; FU, Q.; GAO, T. CYP17A1 rs743572 polymorphism might contribute to endometriosis susceptibility: evidences from a case-control study. **Medicine**, v. 97, n. 28, p. e11415, jul. 2018.

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

DAI, Y. et al. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. **Reproductive Health**, v. 15, n. 1, p. 82, 21 maio 2018.

DARNELL, S. J.; LEGAULT, L.; MITCHELL, J. C. KFC Server: interactive forecasting of protein interaction hot spots. **Nucleic Acids Research**, v. 36, n. Web Server issue, p. W265–W269, 1 jul. 2008.

DARNELL, S. J.; PAGE, D.; MITCHELL, J. C. An automated decision-tree approach to predicting protein interaction hot spots. **Proteins**, v. 68, n. 4, p. 813–823, 1 set. 2007.

DENTILLO, D. B. et al. Common Dysregulated Genes in Endometriosis and Malignancies. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 38, n. 5, p. 253–262, maio 2016.

DUAN, J. et al. The M2a macrophage subset may be critically involved in the fibrogenesis of endometriosis in mice. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 37, n. 3, p. 254–268, 2018.

EISENBERG, V. H.; ZOLTI, M.; SORIANO, D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? **Autoimmunity Reviews**, v. 11, n. 11, p. 806–814, set. 2012.

FERRERO, S. et al. GnRH analogue remarkably down-regulates inflammatory proteins in peritoneal fluid proteome of women with endometriosis. **The Journal of Reproductive Medicine**, v. 54, n. 4, p. 223–231, abr. 2009.

FINN, R. D. et al. InterPro in 2017—beyond protein family and domain annotations. **Nucleic Acids Research**, v. 45, n. D1, p. D190–D199, 4 jan. 2017.

FLYCKT, R.; KIM, S.; FALCONE, T. Surgical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 35, n. 1, p. 54–64, 2017.

GHOORAH, A. W. et al. KBDock 2013: a spatial classification of 3D protein domain family interactions. **Nucleic Acids Research**, v. 42, n. Database issue, p. D389–D395, 1 jan. 2014.

GHOORAH, A. W. et al. Classification and Exploration of 3D Protein Domain Interactions Using Kbdock. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 1415, p. 91–105, 2016.

HERRERO, A. B. et al. Molecular Mechanisms of p53 Deregulation in Cancer: An Overview in Multiple Myeloma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 12, 30 nov. 2016.

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

JAEGER-LANSKY, A. et al. Local and systemic levels of cytokines and danger signals in endometriosis-affected women. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 130, p. 7–10, 25 jul. 2018.

JOERGER, A. C.; FERSHT, A. R. The Tumor Suppressor p53: From Structures to Drug Discovery. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 2, n. 6, jun. 2010.

KOZAKOV, D. et al. The ClusPro web server for protein-protein docking. **Nature Protocols**, v. 12, n. 2, p. 255–278, fev. 2017.

KRUSE, J.-P.; GU, W. MSL2 promotes Mdm2-independent cytoplasmic localization of p53. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 5, p. 3250–3263, 30 jan. 2009.

LAGARES, M. H. et al. Analysis of p53 gene polymorphism (codon 72) in symptomatic patients with atherosclerosis. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 16, n. 3, 17 ago. 2017.

LAO, X.; CHEN, Z.; QIN, A. p53 Arg72Pro polymorphism confers the susceptibility to endometriosis among Asian and Caucasian populations. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 5, p. 1023–1031, maio 2016.

LEE, Y. H. et al. Elevated peritoneal fluid ceramides in human endometriosis-associated infertility and their effects on mouse oocyte maturation. **Fertility and Sterility**, v. 110, n. 4, p. 767- 777.e5, set. 2018.

LIN, X. et al. Hypoxia Promotes Ectopic Adhesion Ability of Endometrial Stromal Cells via TGF- β 1/Smad Signaling in Endometriosis. **Endocrinology**, v. 159, n. 4, p. 1630–1641, 01 2018.

MCALLISTER, S. L. et al. Prostaglandin levels, vaginal innervation, and cyst innervation as peripheral contributors to endometriosis-associated vaginal hyperalgesia in rodents. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 437, p. 120–129, 05 2016.

MOWERS, E. L. et al. Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. **Obstetrics and Gynecology**, v. 127, n. 6, p. 1045–1053, 2016.

MU, L.; MA, Y.-Y. Expression of focal adhesion kinase in endometrial stromal cells of women with endometriosis was adjusted by ovarian steroid hormones. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 2, p. 1810–1815, 2015.

NAKATA, L. C. et al. Biomarcadores de suscetibilidade à endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 26, n. 4, p. 299–304, maio 2004.

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

NICOLAI, S. et al. DNA repair and aging: the impact of the p53 family. **Aging**, v. 7, n. 12, p. 1050–1065, dez. 2015.

RICCIO, L. G. C. et al. The role of the B lymphocytes in endometriosis: A systematic review. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 123, p. 29–34, set. 2017.

ROGERS, P. A. W. et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. **Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)**, v. 16, n. 4, p. 335–346, abr. 2009.

SAMPSON, J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 14, n. 4, p. 422–469, 1 jan. 1927.

SANTOS, T. R. et al. Infertility caused by an association between Arg72Pro polymorphism of the p53 gene and Glu298Asp of the eNOS gene in patients with endometriosis. **Genetics and Molecular Research**, v. 17, n. 3, 27 jul. 2018.

SCUTIERO, G. et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 7265238, 2017.

SIKORA, J. et al. The involvement of multifunctional TGF- β and related cytokines in pathogenesis of endometriosis. **Immunology Letters**, 24 out. 2018.

SILVA, K. Hot spots and single nucleotide polymorphisms on the interaction interface of RAD51 and p53 complex. v. 1, n. 1, p. 1–5, 2018.

SILVA, K. S. F.; MOURA, K. K. V. O. Genetic polymorphisms in patients with endometriosis: an analytical study in Goiânia (Central West of Brazil). **Genetics and molecular research: GMR**, v. 15, n. 2, 25 maio 2016.

SPIGOLON, D. N.; MORO, C. M. C. Arquétipos do conjunto de dados essenciais de enfermagem para atendimento de portadoras de endometriose. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 33, n. 4, p. 22–32, dez. 2012.

THIRUCHELVAM, U.; WINGFIELD, M.; O'FARRELLY, C. Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis. **American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)**, v. 74, n. 4, p. 291–301, out. 2015.

THOMAS, M. et al. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. **Molecular and Cellular Biology**, v. 19, n. 2, p. 1092–1100, fev. 1999.

VENOT, C. et al. The requirement for the p53 proline-rich functional domain for mediation of apoptosis is correlated with specific PIG3 gene transactivation and with

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Análise de Bioinformática da relação entre a proteína P53 e a endometriose aplicada à área de enfermagem: alternativas para o diagnóstico e tratamento.

transcriptional repression. **The EMBO journal**, v. 17, n. 16, p. 4668–4679, 17 ago. 1998.

VODOLAZKAIA, A. et al. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers. **Fertility and Sterility**, v. 105, n. 4, p. 988–996, abr. 2016.

VOLPATO, L. K. et al. Annexin A1, FPR2/ALX, and inflammatory cytokine expression in peritoneal endometriosis. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 129, p. 30–35, set. 2018.

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

VOUSDEN, K. H.; PRIVES, C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. **Cell**, v. 137, n. 3, p. 413–431, 1 maio 2009.

WAWRYK-GAWDA, E. et al. P53 protein in proliferation, repair and apoptosis of cells. **Protoplasma**, v. 251, n. 3, p. 525–533, maio 2014.

WILLIAMS, A. B.; SCHUMACHER, B. p53 in the DNA-Damage-Repair Process. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 5, 02 2016.

YANG, H. W. et al. Competing memories of mitogen and p53 signalling control cell-cycle entry. **Nature**, v. 549, n. 7672, p. 404–408, 21 2017.

YANG, H.-L. et al. Pleiotropic roles of melatonin in endometriosis, recurrent spontaneous abortion, and polycystic ovary syndrome. **American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)**, v. 80, n. 1, p. e12839, jul. 2018.

YUE, X. et al. Mutant p53 in cancer: accumulation, gain-of-function and therapy. **Journal of molecular biology**, v. 429, n. 11, p. 1595–1606, 2 jun. 2017.

ZHANG, H. et al. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls. **Fertility and Sterility**, v. 86, n. 2, p. 274–282, ago. 2006.

ZHANG, T. et al. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. **Autoimmunity Reviews**, v. 17, n. 10, p. 945–955, out. 2018.

ZHANG, Y. I-TASSER server for protein 3D structure prediction. **BMC bioinformatics**, v. 9, p. 40, 23 jan. 2008.

ZONDERVAN, K. T. et al. Endometriosis. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 9, 19 jul. 2018.

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.