

Ataxia-telangiectasia mutada (ATM) e sua correlação com a incidência de neoplasias: uma revisão sistemática

Carine AM Tasso¹, Renata Pereira Limberger¹, Adelina Mezzari¹

1. Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Resumo

Ataxia-telangiectasia (A-T) é uma condição autossômica recessiva que se manifesta ainda na infância, sendo caracterizada por ataxia cerebelar progressiva, com degeneração das células de Purkinje, retardo estato-ponderal, entre outras manifestações neuro-degenerativas. Geneticamente, indivíduos AT apresentam mutações na proteína ATM (Ataxia-telangiectasia mutada), que está diretamente associada ao mecanismo celular de resposta a lesões no DNA. A ATM pode exercer sua função atuando sobre proteínas-chave do ciclo celular que são induzidas em resposta a uma variedade de estímulos, incluindo estresse oxidativo, hipóxia, estimulação do fator de crescimento, através da fosforilação de seus alvos, com consequente modulação da atividade e da função dessas proteínas. Devido ao papel da ATM na parada do ciclo celular, as células deficientes desta proteína não conseguem induzir verificação ao dano genético, resultando na replicação de DNA e propagação de erros, até que este dano se torne demasiado grave para o genoma e a célula seja direcionada para rota de suicídio alternativa (independente de p53). Células sem qualquer proteína ATM funcional são hipersensíveis à radiação, não respondendo normalmente aos danos no DNA. Ao invés de ativar o reparo celular, as células sem ATM, quando submetidas à radiação, induzem o acúmulo de mutações em outros genes, levando ao crescimento celular, seguido de divisão descontrolada. Este crescimento descontrolado pode induzir à formação de tumores malignos. Pesquisas têm demonstrado sua alteração em pacientes portadores de câncer, sendo as mutações mais comuns em tumores linfóides e em tumores relacionados com a síndrome mama/ovário. Sabendo-se da influência do ATM na predisposição ao desenvolvimento de neoplasias hereditárias, esta revisão tem como objetivo reunir os principais achados referentes a esta mutação, e relacioná-los com as neoplasias a ele associadas já descritas na literatura.

Palavras-chave: Ataxia-telangiectasia mutada (ATM), câncer de mama, câncer de ovário, reparo celular, radiosensibilidade, neoplasia.

Introdução

A Ataxia-telangiectasia (A-T) é uma desordem multissistêmica, hereditária e rara que afeta o sistema nervoso, o sistema imunológico e predispõem indivíduos a desenvolverem câncer. Ocorre entre 1 em 40.000 e 1 em 300.000 nascimentos, e os primeiros sintomas aparecem ainda no início da infância, quando as crianças começam a caminhar [1]. Esta síndrome caracteriza-se por ataxia cerebelar progressiva, com degeneração das células de Purkinge, retardo estato-ponderal e demenciação progressiva, apraxia oculomotora, infecções frequentes, coreoatetose, telangiectasia da conjuntiva, imunodeficiência, tendência a infecções do sistema respiratório, sensibilidade à radiação ionizante, e incremento nos casos de câncer com maior risco de malignidade [2,3,4,5,6] (Figura 1).



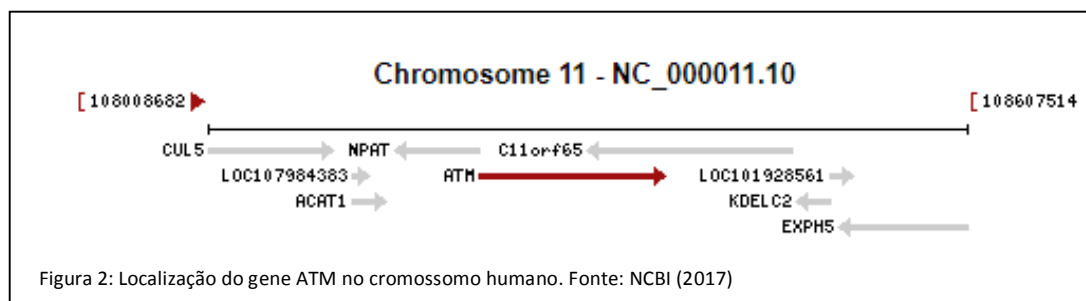
Pessoas com A-T têm risco aumentado de desenvolver doenças inflamatórias auto-imunes ou crônicas. Esse risco, possivelmente, é efeito secundário da imunodeficiência, e os exemplos mais comuns de distúrbios da A-T incluem trombocitopenia imune e várias formas de vitiligo [7]. O mecanismo que relaciona a imunodeficiência e a A-T ainda não está bem esclarecido, entretanto, acredita-se que uma disfunção em um gene chamado Ataxia-telangiectasia mutada (ATM), necessário para o processamento da quebra da dupla fita de DNA, que possibilita rearranjos V (D) J, (recombinação somática), e é responsável pela maturação normal de certos tipos de células imunitárias (como linfócitos T), seja o responsável por defeitos nas linhagens

das células do sistema imune, ocasionando alterações na transdução de sinal para o reconhecimento de antígenos e expansão clonal [13].

Geneticamente, a A-T é uma desordem autossômica recessiva, sendo a inativação germinal do ATM a responsável por essa patologia [8]. Os indivíduos A-T apresentam mutações na proteína ATM, associada ao mecanismo celular de resposta a lesões no DNA. Essas mutações estão presentes nas duas cópias do gene de cada célula ATM, apresentando nível intracelular indetectável ou ausência de atividade catalítica de ATM [9].

O gene foi mapeado em 1988 por análise de ligação genética, e identificado por clonagem posicional em 1995 [9,10]. A mutação na proteína ATM está associada ao mecanismo celular de resposta a lesões no DNA [11]. A prevalência de mutações no gene ATM é de 0,5-1% na população ocidental. Mais de 300 mutações já foram descritas, das quais cerca de 80% são por substituições, inserções ou deleções de bases, originando terminações prematuras dos códons ou anormalidades nos *splicing*. Apenas 10% das mutações em ATM causam a A-T [5].

A ATM é uma proteína serina/treonina pertencente a uma família fosfatidilinositol-3-quinase (PIKKs). Esse gene hereditário está localizado no braço longo (Q) do cromossomo 11 entre as posições 22 e 23 (11q22-23) (Figura 2). Mais precisamente, o gene ATM situa-se a partir do par de bases 108.222.500 para 108.369.102 de pares de bases no cromossomo 11, e abrange cerca de 150 quilobases de DNA genômico, contendo 66 éxons. É expresso em uma grande variedade de tecidos como um transcrito de 13 quilobases, e codifica uma proteína de 350-kd [5,10,12].



O papel da ATM no ciclo celular e no reparo a danos no DNA

Todos os dias, as células são invariavelmente desafiadas por dezenas de milhares de lesões [14]. A fim de manter a estabilidade genômica, as células desenvolveram

caminhos sofisticados de sinalização, permitindo que os danos ou os estresses de replicação sejam solucionados [15]. Se o DNA não for reparado corretamente, as lesões provenientes da falha no reparo podem ser letais à célula, ou ainda podem levar a mutações deletérias. Como consequência, ocorre inviabilidade celular, ou indução de comportamentos atípicos, permitindo o desenvolvimento de neoplasias malignas. Uma rede de sinalização coletiva conhecida como Resposta ao Dano do DNA (DDR) orquestra a detecção e o reparo do DNA, garantindo a manutenção, a estabilidade genômica e a viabilidade celular [16].

O domínio C-terminal quinase do ATM é flanqueado por duas regiões chamadas FAT (FRAP, ATM e TRRAP) e FATC (FAT C-terminal), que participam da regulação da sua atividade quinase [17]. A ATM quinase tem papel central na mediação aos danos no DNA, seja em resposta às rupturas da dupla fita da cadeia, seja induzindo o arraste do ciclo celular e facilitando o reparo através de suas proteínas-alvo [15]. Desta forma, a ATM é uma proteína reguladora central da resposta a danos no DNA, e na perda de sua função, em indivíduos homocigotos, leva ao desenvolvimento de A-T [18]. Em relação ao ciclo celular, este gene regula e interage com diferentes substratos, incluindo proteínas que ativam pontos de controle da divisão celular em G1, S ou G2-M, como ilustrado na Tabela 1 [19].

G1	G1/S	S	G2/M
p53	p53	RPA	Chk1
Mdm2	c-Ab1	Chk2	Chk2
Nbs1	Rad51	FANCD2	Rad17 (RFC)
		H2AX	
		BRCA1	
		CtIP	
		MRN	

Tabela1: Substratos de ATM em diferentes fases do ciclo celular. Fonte: KHALIL et al. (2012).

Estes genes controlam vias de sinalização complexas envolvidas no reparo do DNA, parada do ciclo celular, remodelamento da cromatina, senescência e apoptose, respondendo aos danos no DNA ao fosforilar os principais substratos envolvidos no reparo e/ou controle do ciclo celular (Figura 3) [6,18,20,21].

O ATM, quando estimulado pelo dano ao DNA, pode ser ativado por diferentes vias, promovendo o reparo deste, arraste do ciclo celular, remodelamento cromossômico e apoptose. Para o reparo do DNA, o complexo MRN, BRCA1 (*Breast Cancer 1*), RAD51 e uma proteína de supressão tumoral 53 (p53) são ativados; na parada do ciclo celular estão envolvidas as proteínas SMC1, família CIP/KIP via p53, e quinases de pontos de checagem, para remodelagem da cromatina, Chk1 e apoptose c-Abl, p53, Chk2, E2F1, p73 e NFkB [18].

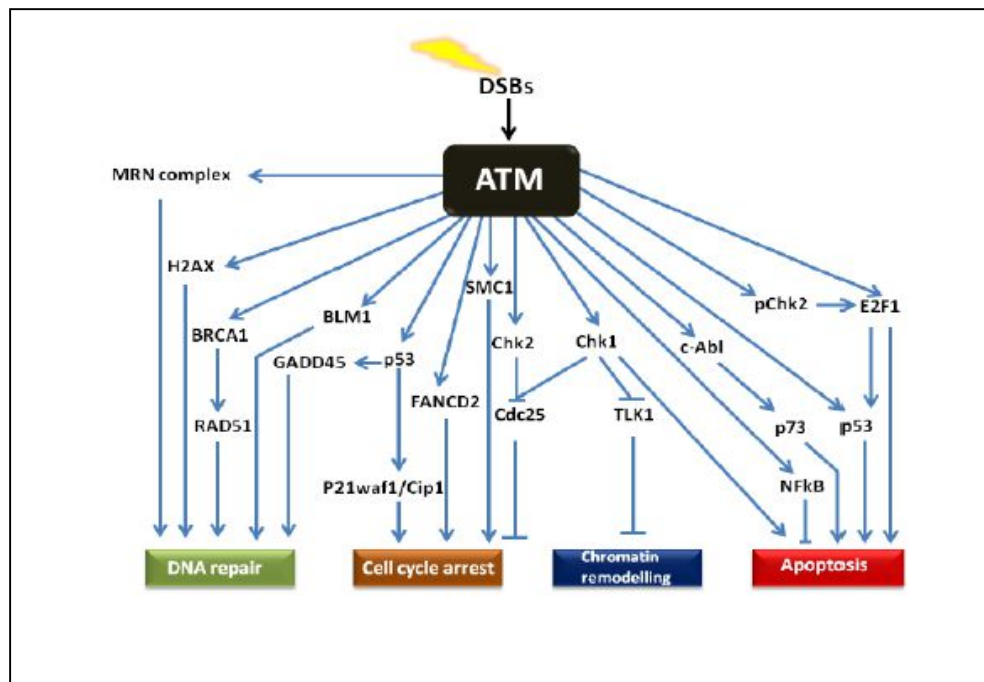


Figura3: Vias de sinalização do ATM. Fonte: Khalil et al. (2017).

Em resposta ao dano no DNA, o ATM é ativado através da sua dissociação de dímero a dois monômeros parcialmente ativos, sendo estes monômeros, então, direcionado para os sítios onde estão as lesões [17,22]. Inúmeros eventos de autofosforilação do ATM à S1981 são essenciais para o processo de dissociação [17,22,23]. Como mencionado anteriormente, o recrutamento do ATM para o reparo do DNA é dependente de uma série de complexos. Entre eles estão os complexos MRN, RAD50 e NBS1. A ativação do ATM também é dependente do mediador de controle de danos MDC1, que é recrutado para o local da lesão juntamente com a interação da gama histona 2AX (γ -H2AX) [24]. Ao ser ativado, o ATM envia sinais para alvos à jusante (em direção à extremidade 3' da molécula de DNA), a fim de iniciar um DDR ideal. Os elementos envolvidos no desligamento da ATM, quando a resposta ideal é completada, incluem um tipo selvagem p53 induzida por fosfatase 1 (WIP1), e uma proteína de fosfatase do tipo 2C [25]. Além da interação proteína-proteína e da modificação pós-

tradução envolvida na ativação do ATM durante DDR, a própria expressão ATM pode ser regulada negativamente pelo micro-RNA (MiR)-421, MiR-18a e 106a [26,27].

Com o dano no DNA, a entrada na fase S da divisão celular será reduzida, ocasionando um acúmulo das células na fase G1, a fim de evitar a replicação do DNA danificado. Alvos diretos do ATM na ativação do ponto de controle G1/S incluem a p53, E3 ubiquitina-proteína ligase, COP1 (COP1), uma proteína de ponto de controle2 (Chk2), Mdm4 p53 (MDMX) e Rad9 [24].

Em células normais não estressadas, a p53 é uma proteína de vida curta, e sua degradação é promovida pelo MDM2 (Mouse Double Minute). Após danos no DNA, o ATM e a Chk2 (fosforilada pela p53) reduzem capacidade da p53 de se ligar à MDM2 contribuindo para a sua estabilização. Além disso, o ATM pode fosforilar diretamente MDM2 à S395, o que leva a uma redução na sua atividade. A MDM2 é estabilizada por DAXX (deathdomain-associated protein), uma proteína multifuncional localizada no núcleo e no citoplasma da célula, que controla a regulação dos eventos de apoptose. O ATM dependente de fosforilação enfraquece a interação MDM2-DAXX, facilitando a ativação da p53. Juntos, estes mecanismos levam à estabilização e ao acúmulo nuclear de p53, que, por sua vez, promove a ativação transcricional do inibidor de CDK p21. A p21 inibe a atividade da CDK2-ciclina levando à parada no ciclo celular na transição G1/S [17,28].

Assim, o ATM atua em inúmeros alvos dentro da célula, através do controle da taxa de crescimento e divisão celular, desempenhando papel central no desenvolvimento normal das células e na atividade de vários sistemas fisiológicos. A proteína ATM coordena o reparo do DNA, ativando enzimas que reconhecem e fixam as fitas danificadas ou partidas, as quais foram alteradas por agentes como a radiação ou substâncias químicas. Interrupções de filamentos do DNA também podem ocorrer naturalmente quando os cromossomos trocam material genético durante a divisão celular. Se o reparo do DNA for eficiente, este ajudará na manutenção da estabilidade da informação genética pela célula, caso contrário, esta passará a se multiplicar erroneamente, propagando o dano genético [20,29].

Correlação entre ATM e incidência de neoplasias

A patogênese do câncer pode ser atribuída a mutações no DNA que tem impacto no crescimento e na migração celular. Mutações relacionadas aos tumores podem incluir substituições em uma única base, inserções, exclusões e aberrações no número de cópias. Mutações de um único nucleotídeo, que compreendem, principalmente, as de sentido trocado e as sem sentido, são mais comuns. Recentemente, esforços têm sido feitos para distinguir mutações denominadas *missense* (de sentido trocado) associadas a tumores de polimorfismos comuns, que exercem seu efeito nas sequências primárias de aminoácidos e na proteína funcional. Em contraste, outras mutações, denominadas *nonsense* (sem sentido), resultam em truncamentos, troca de proteína ou de produtos não funcionais, as quais são geralmente instáveis e resultam na expressão da proteína ausente ou severamente reduzida com prejuízo no seu funcionamento [30].

Células sem qualquer proteína ATM funcional são hipersensíveis à radiação e não respondem funcionalmente aos danos no DNA. Ao invés de ativar o reparo, a proteína ATM não funcional induz o acúmulo de mutações em outros genes, levando às células a crescerem e se dividirem de maneira descontrolada. Este crescimento celular descontrolado pode induzir à formação de tumores malignos [5,6,31].

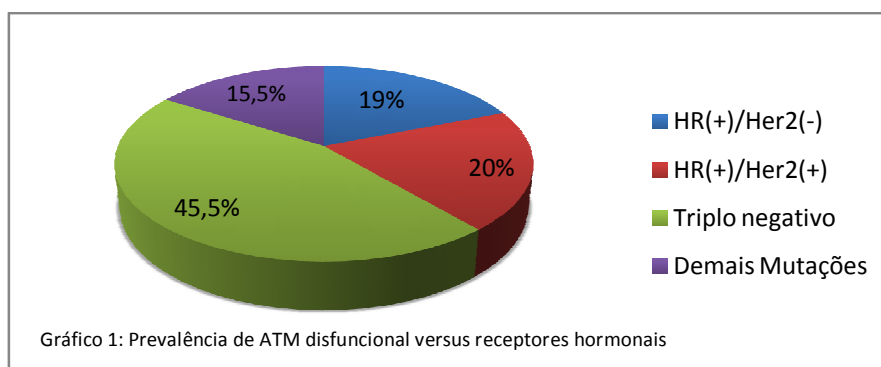
Já faz mais de 40 anos desde a primeira vez que se levantou a hipótese que indivíduos ATM heterozigotos poderiam ter um risco aumentado em desenvolver neoplasias. Estudos subsequentes caracterizaram a variante genética dessa proteína, e descreveram suas funções na resposta aos danos no DNA [32]. A predisposição à linfomagenese é um fenômeno bem conhecido da A-T. A inativação do ATM já foi descrita em neoplasias malignas linfóides esporádicas, apoiando o papel do ATM como um gene supressor tumoral. No entanto, ainda não está claro se os indivíduos heterozigotos para ATM mutante estão em maior risco de desenvolver tumores. Entretanto, está descrito na literatura o caso de um paciente heterozigoto para ATM, que desenvolveu um linfoma de células do manto (LCM) após exposição ocupacional à radiação ionizante e mutação somática do segundo alelo ATM, sustentando a afirmação de que as alterações ATM heterozigóticas em combinação com a exposição à irradiação predisõem a LCM esporádica [33].

Atualmente, estima-se que indivíduos heterozigotos para mutação do gene ATM tenham um risco duas vezes maior para desenvolverem tumor de mama em comparação

com a população em geral. Este risco é elevado em cinco vezes em mulheres com idade inferior a 50 anos, e a penetrância do gene é de aproximadamente 15%, sendo que a previsão de que estes portadores da mutação irão desenvolver o tumor de mama não é precisa [34].

Vários estudos têm tentado avaliar o potencial que implica as variantes mais comuns do gene ATM na susceptibilidade ao câncer de mama (CM). Três grandes estudos de caso-controle não verificaram nenhuma evidência de associação para variantes com menor frequência do alelo superior a 5%. Outros estudos avaliaram associações para a codificação de variantes com frequência intermediária (1-5%), mas os resultados são inconsistentes, o que vem concluir que mais estudos de associação combinados são necessários para esclarecer esta questão [35].

Um estudo com 133 pacientes com diagnóstico precoce, ou história familiar de CM revelou, de acordo com o subtipo molecular de tumor de mama, a prevalência da mutação do gene ATM em 19% das pacientes com receptor hormonal positivo (HR), Her2 negativo, 20,0% em pacientes com HR positivo, Her2 positivo, 0% em pacientes somente em Her2 positivo e 45,5 % com câncer de mama triplo negativo ($p = 0,024$) (Gráfico 1). Sete de nove das mutações de BRCA1 e a única mutação FANCI estavam no grupo triplo negativo; nove de onze mutações em BRCA2 (*Breast Cancer 2*), 1 de 2 em RAD50, bem como mutações em BRIP1, MSH2, MUTYH e RAD51C estavam nos casos de receptor hormonal positivo e de Her2 negativo, e os casos de mutações em RAD50, ATM e TP53 estavam no grupo HR positivo, Her2 positivo [36].



Estudos *in vitro* e *in vivo* investigaram o papel do ATM na modulação da tumorigenicidade dependente HER2, onde foi possível demonstrar, pela primeira vez,

evidências de que o ATM atue também como um gene promotor tumoral. O ATM foi capaz de promover a tumorigenicidade em linhagens celulares de CM HER2-positiva. Essa relação foi demonstrada devido ao papel de interação do ATM entre HER2 e a proteína de choque térmico 90 (HSP90), principal modulador de estabilidade da proteína HER2. A inibição do ATM reduz significativamente a formação do complexo HER2-HSP90, resultando em ubiquitinação e degradação do HER2. Assim, a identificação do papel do ATM na expressão de tumores HER2-positivo fornece evidências para a dupla função do ATM no desenvolvimento de neoplasias [37].

Parâmetros de susceptibilidade genética podem desempenhar um papel menor na maioria dos casos de neoplasias, geralmente 5-10% de todos os casos. Em menos de 5% dos casos, a genética desempenha um papel mais significativo, causando a síndrome hereditária conhecida como síndrome “câncer mama/ovário”. Isto inclui aqueles indivíduos que carregam a mutação dos genes BRCA. Estas mutações representam até 90% da influência genética total com um risco de CM de 60-80% em pessoas afetadas. Outras mutações significativas incluem p53 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers), CHEK2, BRIP1 e PALB2, além de ATM [38].

Muitas mutações genéticas têm sido detectadas em estudos epidemiológicos, entretanto no Brasil, o primeiro estudo que investigou a ocorrência de mutações no gene ATM em pacientes com CM apresentou um índice de 7% com alterações neste gene, sendo a maioria variações do tipo *missense*. A exata prevalência de mutações ATM, principalmente do tipo *nonsense*, a qual leva à formação da “proteína truncada”, com transcrição protéica errônea ainda, não é conhecida ainda [39].

Métodos diagnósticos

A proteína ATM pode ser detectada por *Western Blot* (WB) em casos onde o nível da atividade quinase ainda está presente. Indivíduos que possuem mutações no gene ATM, mas que ainda têm a mutação detectada por WB são tradicionalmente referidos como “atípicos” ou “variantes”, e mais recentemente foram classificados como “suaves”. Quando há algum grau de residual na função do ATM, tanto do normal quanto do mutante, a gravidade geral de curso clínico é menor, e a progressão de doença é mais lenta [7].

A técnica de imunohistoquímica (IHQ) pode ser aplicada na rotina diagnóstica complementar do câncer para a identificação de marcadores biológicos diagnósticos e prognósticos [40]. A imunocitoquímica (ICQ) é atualmente o método de análise mais empregado para a detecção de proteínas reguladoras do ciclo celular, se tratando, porém de uma técnica de execução demorada e trabalhosa [41]. Além delas, métodos de biologia molecular como o sequenciamento de Nova Geração – NGS têm sido utilizados na construção de painéis genéticos [42].

Na última década, a clonagem de diversos genes que predisõem o desenvolvimento do câncer tem facilitado o surgimento de provas preditivas, baseadas em análises moleculares do DNA, permitindo o acesso a pacientes e familiares a este tipo de diagnóstico molecular [43].

Cerca de 5% de todos os CM apresentam um componente hereditário, relacionado com mutações em genes de transmissão autossômica dominante. Atualmente, são poucos os genes conhecidos que causam CM. A predisposição a este tipo de câncer associada ao gene ATM é conhecida, e devido à frequência estimada dos indivíduos heterozigotos na população geral. Sua atividade não funcional pode estar relacionada a essa porcentagem de indivíduos que desenvolvem CM. Por outro lado, se tem observado que a mutação 1100delC do gene CHEK2 atua como um alelo de susceptibilidade ao CM de baixa penetrância [44].

Uma vez que as mutações BRCA são responsáveis por apenas 10 a 20% dos casos de CM em pacientes com início precoce ou história familiar de câncer, e uma vez que a tecnologia de NGS permite a sequência simultânea de um grande número de genes alvo, genes predisponentes ao desenvolvimento de câncer estão começando a ser considerados no diagnóstico de neoplasias, porém seu significado na prática clínica ainda não é consenso entre a classe médica [36].

A técnica de (NGS) promove o sequenciamento de DNA em plataformas capazes de gerar informação sobre milhões de pares de bases em uma única corrida. Essa técnica é de extrema importância na detecção de alterações genéticas de diversos tipos. Pesquisas têm demonstrado a importância da técnica de NGS, já que esta fornece um painel genético de 34 genes associados a tumores sólidos (Figura 4). Por meio da

detecção de translocações é possível identificar malformações congênitas, abortos espontâneos recorrentes, infertilidade e propensão ao desenvolvimento de tumores [45].

Estudos de sequenciamento múltiplo de genes verificaram a sensibilidade e a especificidade da plataforma NGS frente a resultados obtidos por PCR na identificação de variantes genéticas, dentre elas a do gene ATM. Os resultados foram totalmente concordantes com os resultados obtidos na amplificação pela técnica de PCR [36].

Mais recentemente, diversas assinaturas de expressão gênica foram desenvolvidas como ferramentas para classificação, prognóstico e adaptação de tratamento no início do câncer de mama. Entre os primeiros e melhores ensaios validados estão a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) com base no resultado de 21 genes (comercialmente disponível como Oncotype DX) [45, 46]. Esta técnica possui utilidade na prática clínica para prever a sensibilidade à quimioterapia em pacientes com câncer de mama ER positivo, linfonodo negativo, além de evitar exposição à toxicidade da quimioterapia para pacientes com escore de recorrência baixo.

A técnica MammaPrint avalia em triplicata a expressão de 70 genes relacionados ao risco inicial de metástase, incluindo invasibilidade e angiogênese, além de medir genes referenciais (genes de normalização e genes de controle negativo) [45,46].

Portanto, estas tecnologias permitem, além de detectar o gene alterado com precisão, localizar e identificar qual mutação está relacionada com o desfecho clínico [45]. A captura de gene alvo no ensaio NGS fornece uma profundidade média de leitura de cerca de 1000 vezes, a qual facilita a detecção simultânea de variantes de nucleotídeo único e variantes do número de cópia exônica em uma avaliação abrangente. Os éxons com cobertura insuficiente (<20 vezes de profundidade de leitura) ou elevada homologia de sequência (pseudogenes) são complementadas por sequenciação à base de fragmento amplificado com os iniciadores específicos para assegurar um percentual de cobertura de todas as regiões-alvo [47].

Conduta terapêutica

O câncer de mama é a doença maligna mais comum em mulheres, com um aumento quase triplo de uma incidência anual de 600 000 em 1980 para 1,6 milhões em 2016. Também é a segunda causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo e as taxas de incidência estão aumentando especialmente em países em desenvolvimento.

Indivíduos ATM disfuncional apresentam sensibilidade aumentada à radiação ionizante. A exposição a raios-X deve ser limitada quando se faz necessária para fins de diagnóstico. A terapia de radiação para câncer ou qualquer outra razão é geralmente prejudicial para indivíduos com A-T e deve ser realizado apenas em circunstâncias raras e em reduzidas doses [7].

O aconselhamento genético é recomendado para pacientes com câncer precursor de mama ou história familiar relevante. Esta estratégia reduz significativamente a mortalidade relacionada ao câncer em portadores da mutação genética, que recebem o rastreamento regular ou mastectomia profilática e ooforectomia. Outras mutações patogênicas não-BRCA podem explicar tumores da mama em pacientes com início precoce ou história familiar significativa. Dos genes não-BRCA relatados como sendo de média à alta penetrância em carcinoma da mama hereditário, estão os ATM, BRIP1, PALB2, PTEN e CHEK2 [36].

Do ponto de vista clínico, pacientes com ATM mutada devem apresentar limitações e peculiaridades no tratamento oncológico, como evitar radioterapia devido à radiosensibilidade, sendo então prudente diagnosticar e advertir os heterozigotos AT quanto ao seu possível risco de doenças malignas e oferecer-lhes um programa de prevenção dirigido às neoplasias, já que estas ocorrem, mais frequentemente, em familiares de pacientes com ATM mutada, bem como o acompanhamento e prevenção as recidivas. É especialmente importante começar esse programa precocemente, já que o risco relativo de óbito pela ATM é maior para heterozigotos antes dos 45 anos [48].

Conclusão

A ativação do ATM modula todo o maquinário celular que determina o destino da célula através de seus componentes de reparo. A presença de ATM disfuncional, tanto em indivíduos homozigotos como heterozigotos, é ponto chave para falhas nos diversos centros de controle e de reparo das moléculas de DNA. Sua alteração leva a não fosforilação de proteínas-alvo envolvidas no ciclo de divisão celular, bem como falha em reparos a danos gerados na dupla fita. Indivíduos portadores dessa mutação irão apresentar deficiência na síntese de células da linhagem linfocitária, sensibilidade à radiação ionizante e predisposição ao desenvolvimento de neoplasias hereditárias. É de

suma importância que este gene seja detectado através de testes de triagem e diagnóstico molecular, uma vez que a radioterapia representa um gatilho para a ativação disfuncional do ATM. Portanto, sua detecção precoce permite auxiliar na conduta terapêutica de pacientes diagnosticados com neoplasias, principalmente cânceres linfáticos ou de mama/ovário, auxiliando na redução da mortalidade e morbimortalidade desses indivíduos, proporcionando aumento na expectativa de vida, diminuição nos casos de recidivas e qualidade de vida a esses pacientes.

Referências

1. Linda Cairns (2017) Ataxia-Telangiectasia patients get a rare chance to meet the experts at a dedicated workshop in IFOM (the FIRC Institute of Molecular Oncology). *ecancermedicalsecience* 66: 21-23.
2. Silva AB, Moraes AA, Medeiros JEG, Pires FA, Zerlotti F (1971) E. Síndrome de Ataxia-telangiectasia. *Arquivo Neuro-Psiquiatria* 29: 219-226.
3. Brito JCF, Silva JA, Nobrega PV (1979) Ataxia-telangiectasia: registro de quatro casos. *Arquivo Neuro-Psiquiatria* 37(2): 158-164.
4. Kastan MB, Zhan Q, El-Deiry WS, Carrier F, Walsh WV, et al (1992) A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 71(4): 587-597.
5. Ahmed M, Rahman N (2006) ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene* 25(43): 5906-5911.
6. Bernstein JL, Haile RW, Stovall M, Boice JR, JD Shore, et al (2010) Radiation exposure, the ATM gene, and contralateral breast cancer in the women's environmental cancer and radiation, epidemiology study. *J Natl Cancer Inst* 102(7): 475-483.
7. Cynthia Rothblum-Oviatt, Jennifer Wright, Maureen A. Lefton-Greif, Sharon A. McGrath-Morrow, Thomas O. Crawford, et al (2016) Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11: 159.
8. Xiao-Li Liu, Tian Wang, Xiao-Jun Huang, Hai-Yan Zhou, Xing-Hua Luan, et al (2016) Novel ATM mutations with ataxia-telangiectasia. *Neuroscience Letters* 611: 112-115.
9. Savitsky K, Bar-Shira, A Gilad S, Rotman G, Ziv Y, et al. (1995) A single ataxia-telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268(5218): 1749-1753.
10. Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, et al. (1988) Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 336(6199): 577-580.
11. Berra CM, Menck CFM (2006) Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. *Quim Nova* 29(6): 1340-1344.
12. Khanna KK (200) Cancer risk and the ATM gene: a continuing debate. *J Natl Cancer Inst* 92(10): 795-802.

13. Regueiro JR, Porras O, Lavin M, Gatti RA (2000) Ataxia-telangiectasia a primary immunodeficiency revisited. *Immunol Allergy Clin North Am* 20(1): 177-206.
14. Lindhal, Tomas (1993) Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 362: 709-715.
15. Anika Maria Weber, Anderson Joseph Ryan (2014) ATM and ATR as therapeutic targets in cancer. *Pharmacology & Therapeutics* 149: 124-138.
16. Jackson SP, Bartek, J (2010) The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 461: 1071–1078.
17. Enea Gino Di Domenico, Elena Romano, Paola Del Porto, Fiorentina Ascenzioni (2014) Multifunctional Role of ATM/Tell Kinase in Genome Stability: From the DNA Damage Response to Telomere Maintenance. *BIoMedResearchInternational*. Article ID 787404.
18. Malik A, Sultana M, Qazi A, Qazi MH, Parveen G, et al. (2016) Role of natural radiosensitizers and cancer cell radioresistance: an update. *Anal Cell Pathol* 8 Article ID 614695.
19. Khalil HS, Tummal H, Chakarov S, Zhelev N, Lane DP (2012) Targeting ATM pathway for therapeutic intervention in cancer. *BioDiscov* 1: 1-21.
20. Zhou BB, Elledge SJ (2000) The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. *Nature* 408(6811): 433-439.
21. Feng X, Li H, Dean M, Wilson HE, Kornaga E, et al. (2015) Low ATM protein expression in malignant tumor as well as cancer-associated stroma are independent prognostic factors in a retrospective study of early-stage hormone-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 17(1): 65.
22. Bakkenist CJ, Kastan MB (2003) DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature* 421:499–506.
23. Kozlov SV, Graham ME, Peng C, Chen P, Robinson PJ, et al. (2006) Involvement of novel autophosphorylation sites in ATM activation. *EMBO J*. 25:3504–3514.
24. Rebecca J. Boohaker, Bo Xu (2014) The Versatile Functions of ATM Kinase. *Biomed Journal* 37: 3-9.
25. Shreeram S, Demidov ON, Hee WK, Yamaguchi H, Onishi N, et al. (2006) Wip1 phosphatase modulates ATM-dependent signaling pathways. *Mol Cell* 23:757–64.

26. Hu H, Du L, Nagabayashi G, Seeger RC, Gatti RA (2010) ATM is down-regulated by N-Myc-regulated microRNA-421. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:1506–1511.
27. Guo X, Yang C, Qian X, Lei T, Li Y, et al. (2013) Estrogen Receptor alpha Regulates ATM Expression through miRNAs in Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 19:4994–5002.
28. DAXX death domain associated protein [*Homo sapiens* (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1616>.
29. Rotman G, Shiloh Y (1998) ATM: from gene to function. *Hum Mol Genet* 7(10): 1555-1563.
30. Jin P, Cai R, Zhou X, Li-ling J, MA F (2012) Features of missense/nonsense mutations in exonic splicing enhancer sequences from cancer-related human genes. *Mutat Res* 740(1-2): 6-12.
31. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL (1987) Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *New Engl J Med* 316(21): 1289-1294.
32. Bernstein JL, et al. (2017) ATM, radiation, and the risk of second primary breast cancer. *International Journal of Radiation Biology* 19: 21-48.
33. Chiara Briani, Magdalena Schlotter, Peter Lichter, Claudia Kalla (2006) Development of a mantle cell lymphoma in an ATM heterozygous woman after occupational exposure to ionising radiation and somatic mutation of the second allele. *Leukemia Research* 9: 1193-1196.
34. Apostolou P, Fostira F (2013) Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed Research International*. Article ID: 747318.
35. Milne RL (2009) Variants in the ATM gene and breast cancer susceptibility. *Gen Med* 1(1): 12-14.
36. Po-Han L, Wen-Hung K, Ai-Chu H, Yen-Shen L, Ching-Hung, et al. (2016) Multiple gene sequencing for risk assessment in patients with early-onset or familial breast cancer. *Oncotarget* 7(7): 8310-8320.
37. Venturina Stagni, Veronica Oropallo, Daniela Barilà (2016) ATM: An unexpected tumor-promoting factor in HER2-expressing tumors. *Molecular & Cellular Oncology* 3(2): e1054551.
38. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>.

39. Mangone FR, Miracca EC, Feilotter HE, Mulligan LM, Nagai MA (2015) ATM gene mutations in sporadic breast cancer patients from Brazil. *Springerplus*, 4: 23
40. Capelozzi Vera Luiza (2009) Papel da imunohistoquímica no diagnóstico de câncer de pulmão. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 35(4): 375-382.
41. Cavalcanti Junior, Geraldo Barroso Scheiner, Marcos Antonio Maurício, Oliveira José Gustavo Pugliese de, Vasconcelos Flavia da Cunha, et al. (2003) Flow cytometry, immunocytochemistry and western blot in measurement of p53 protein expression in tumor cells: a comparative analysis. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* 35(3):135-142.
42. Sutton LA, Ljungström V, Mansouri L, Young E, Cortese D, et al. (2015) Targeted next-generation sequencing in chronic lymphocytic leukemia: a high-throughput yet tailored approach will facilitate implementation in a clinical setting. *Haematologica* 100(3): 370–376.
43. OrlandDíez, Berta Campos, Montserrat Baiget (2000) Diagnóstico molecular Del câncer hereditario. *Medicina Clinica* 115: 190 – 197.
44. OrlandDíez, Sara Gutiérrez-Enrique, Teresa Ramón Cajal (2006) Breast câncer susceptibility genes. *Medicina Clinica* 126: 304 – 310.
45. Tobin NP, Foukakis T, De Petris L, Bergh J (2015) The importance of molecular markers for diagnosis and selection of targeted treatments in patients with cancer. *J Intern Med* 278: 545–570
46. JIANG, W.G. et al. (2017) The Era of Multigene Panels Comes? The Clinical Utility of Oncotype DX and MammaPrint. *World Journal Oncology* 8(2): 34-40.
47. Yu H, Zhang VW, Stray-Pedersen A, Hanson IC, Forbes LR, et al. (2016) Rapid molecular diagnostics of severe primary immunodeficiency determined by using targeted next-generation sequencing. *J Allergy Clin Immunol* 12: 1-12.
48. Fernet M, Moullan N, Lauge A, Stoppa-Lyonnet D, Hall J (2004) Cellular responses to ionising radiation of AT heterozygotes: differences between missense and truncating mutation carriers. *Br J Cancer* 90(4): 866-873.
49. Britten Anna et al. (2013) Genomic classifications and radiotherapy for breast cancer. *European Journal Of Pharmacology, Villejuif* 717: 67-70.
50. Dantas Élide Livia Rafael et al. (2009) Genética do Câncer Hereditário. *Revista Brasileira de Cancerologia* 55(3): 263-269.
51. NCCN - National Comprehensive Cancer. Diretrizes em práticas clínicas em oncologia da NCCN. 2015.

52. Silva André Vallejo da ROCHA, Jose Claudio Casali da (2015) Síndromes de Câncer de Mama e Ovário Hereditárias: O que fazer em 2015? Revista Brasileira de Mastologia 24(3): 82-87.