



TP53 COMO BIOMARCADOR UNIVERSAL: IMPLICAÇÕES NA PROGRESSÃO TUMORAL E RESISTÊNCIA A TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS

Giulia Roberta Ribeiro Rocha , Ana Beatriz Oliveira de Melo , Maria Eduarda Bezerra do Nascimento, Mayara Leal Lima , Iasmim Marques Oliveira, Ana Laura Macedo Sokoloski, Paula Iaizzo Magalhães , Helry Anderson Martins de Andrade , Aríssia Vaz Rodrigues da Silva , Marcela Nogueira Mendes , Felipe Zucolan Dutra



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n10p585-593>

Artigo recebido em 31 de Agosto e publicado em 11 de Outubro de 2025

RESUMO

O gene TP53, amplamente reconhecido como o “guardião do genoma”, exerce papel crucial na manutenção da estabilidade celular por meio do controle do ciclo celular, da indução da apoptose e do reparo do DNA. Alterações nesse gene estão presentes em aproximadamente 50% dos tumores humanos, sendo fortemente associadas à progressão tumoral e à resistência a terapias antineoplásicas. Este estudo teve como objetivo analisar o papel do TP53 como biomarcador universal na progressão tumoral e na resistência a tratamentos oncológicos. A metodologia consistiu em uma revisão integrativa da literatura nas bases PubMed, Scielo e ScienceDirect, abrangendo publicações de 2020 a 2025. Os resultados indicaram que mutações em TP53 comprometem a função da proteína p53, promovendo instabilidade genômica, evasão da apoptose e aumento da agressividade tumoral. Tais mutações estão associadas à menor resposta a quimioterápicos, radioterapia e imunoterapia, configurando-se como um marcador prognóstico desfavorável. Estudos recentes apontam avanços terapêuticos voltados à reativação da p53 ou à inibição de suas vias regulatórias, representando promissoras estratégias de medicina personalizada. Conclui-se que o TP53 é um biomarcador universal de grande relevância na oncologia, com implicações diretas na evolução tumoral, na resposta terapêutica e na individualização do tratamento do câncer.

Palavras-chave: TP53; biomarcadores; resistência terapêutica; progressão tumoral; oncologia molecular.



EFFECTIVENESS OF PUBLIC HEALTH POLICIES IN EARLY SCREENING OF CERVICAL AND BREAST CANCER

ABSTRACT

The TP53 gene, widely known as the “guardian of the genome,” plays a crucial role in maintaining cellular stability through cell cycle control, induction of apoptosis, and DNA repair. Alterations in this gene are present in approximately 50% of human tumors and are strongly associated with tumor progression and resistance to antineoplastic therapies. This study aimed to analyze the role of TP53 as a universal biomarker in tumor progression and resistance to oncological treatments. The methodology consisted of an integrative literature review conducted in the PubMed, Scielo, and ScienceDirect databases, covering publications from 2020 to 2025. The results indicated that TP53 mutations compromise p53 protein function, promoting genomic instability, apoptosis evasion, and increased tumor aggressiveness. Such mutations are associated with reduced responsiveness to chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy, thus representing an unfavorable prognostic marker. Recent studies highlight therapeutic advances aimed at reactivating p53 or inhibiting its regulatory pathways, representing promising strategies for personalized medicine. It is concluded that TP53 is a universal biomarker of great relevance in oncology, with direct implications for tumor evolution, therapeutic response, and the individualization of cancer treatment.

Keywords: TP53; biomarkers; therapeutic resistance; tumor progression; molecular oncology.

1. INTRODUÇÃO

O gene TP53, que codifica a proteína p53, é amplamente reconhecido como o principal supressor tumoral do organismo humano, desempenhando papel essencial na regulação do ciclo celular, na indução da apoptose e no reparo do DNA danificado. Alterações nesse gene estão entre as mais frequentes em tumores malignos, sendo observadas em aproximadamente 50% dos casos de câncer humano. De acordo com Hernández-Borrero e El-Deiry (2021), a p53 atua como um “guardião do genoma”, impedindo a proliferação de células com mutações genéticas e mantendo a estabilidade genômica. Quando o TP53 é mutado, ocorre perda dessa função protetora, o que favorece a instabilidade cromossômica, a evasão de mecanismos de morte celular e o crescimento tumoral descontrolado.

Nos últimos anos, diversos estudos têm evidenciado a relevância do TP53 não apenas na gênese, mas também na progressão tumoral e na resistência terapêutica. Bahaj et al. (2023) demonstraram que diferentes padrões de mutações no TP53 em neoplasias mieloides estão diretamente relacionados à evolução da doença e à resposta insatisfatória a terapias convencionais. Da mesma forma, Jiang et al. (2023) observaram que pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células portadores de mutações de alto risco em TP53 apresentam pior sobrevida global, mesmo quando submetidos a terapias-alvo. Esses achados reforçam a importância clínica desse gene como marcador prognóstico e como potencial indicador da eficácia terapêutica em diferentes contextos oncológicos.

Além de seu valor prognóstico, o TP53 tem se destacado como um biomarcador universal capaz de prever a resposta a diferentes modalidades de tratamento, incluindo quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. Segundo Sun et al. (2023), mutações concomitantes em TP53 e EGFR reduzem significativamente a resposta aos inibidores de tirosina quinase, sugerindo a necessidade de abordagens combinadas e personalizadas. Nesse sentido, o aprofundamento do conhecimento sobre as mutações de TP53 e suas implicações biológicas é essencial para o avanço da oncologia de precisão, permitindo o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e melhorando o prognóstico dos pacientes com neoplasias malignas.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, analítico e de caráter descritivo, realizado por meio de Revisão Integrativa da Literatura (RIL). Essa metodologia possibilita reunir, analisar criticamente e sintetizar os achados de pesquisas científicas recentes sobre o papel do gene TP53 como biomarcador universal, abrangendo diferentes tipos de câncer, mecanismos de resistência terapêutica e implicações prognósticas.

A coleta de dados foi realizada em setembro de 2025, utilizando periódicos indexados em bases científicas internacionais, tais como PubMed, Scielo e ScienceDirect, com acesso a artigos publicados entre 2020 e 2025, em inglês e português. Foram utilizados como descritores os termos padronizados pelo MeSH (Medical Subject Headings): “TP53”, “tumor progression”, “drug resistance”, “cancer biomarkers”, cruzados com o operador booleano “AND” para refinar a busca.

Foram incluídos estudos que abordassem mutações do TP53 em contextos clínicos e experimentais, sua relação com progressão tumoral, resposta a diferentes modalidades terapêuticas (quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e terapias-alvo) e seu valor como marcador prognóstico em cânceres sólidos e hematológicos. Estudos duplicados, artigos sem acesso ao texto completo ou revisões narrativas sem base experimental foram excluídos. A análise crítica dos artigos selecionados permitiu sintetizar informações sobre a frequência de mutações, tipos de mutações, impactos clínicos e potenciais aplicações terapêuticas do TP53, oferecendo uma visão ampla e atualizada sobre seu papel como biomarcador universal na oncologia, totalizando em 10 artigos utilizado na integra.

Etapas de desenvolvimento da pesquisa



3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os estudos mais recentes têm mostrado que mutações no gene TP53 estão fortemente associadas a pior prognóstico, maior agressividade tumoral e resistência a diferentes modalidades terapêuticas. Li et al. (2023), em uma análise integrativa de adenocarcinoma pulmonar, observaram que mutações em TP53 ocorrem em aproximadamente 48% dos casos de LUAD, estando relacionadas à ativação de vias de sinalização como PI3K-AKT-mTOR, Notch, E2F e checkpoint G2/M. Pacientes portadores dessas mutações apresentaram resposta reduzida à imunoterapia, refletindo um prognóstico desfavorável e evidenciando que a disfunção de p53 não se limita apenas à regulação do ciclo celular e apoptose, mas impacta também processos metabólicos e a imunogenicidade tumoral. Essa constatação reforça o papel de TP53 como um marcador central da progressão tumoral e da resistência a terapias emergentes em câncer de pulmão.

Em tumores de pulmão de não pequenas células (NSCLC) com mutações em EGFR, Lan et al. (2022) demonstraram que a co-ocorrência de mutações em TP53 e EGFR resulta em redução significativa da sobrevida livre de progressão (PFS) e da sobrevida global (OS) em comparação com pacientes com TP53 wild type. Esses achados indicam que TP53 atua como um preditor de resistência primária aos inibidores de tirosina quinase (EGFR-TKIs), sugerindo que pacientes com mutações concomitantes poderiam se beneficiar mais de regimes

combinados de terapias-alvo e quimioterapia, reforçando a importância da avaliação molecular detalhada antes da definição terapêutica. De maneira similar, Sun et al. (2023) confirmaram que pacientes portadores de mutações simultâneas em TP53 e EGFR apresentam pior prognóstico, o que evidencia que a simples presença de mutações em TP53 pode alterar significativamente o curso clínico da doença e a eficácia dos tratamentos.

No contexto do câncer de mama, estudos recentes também demonstram a relevância clínica das mutações em TP53. A pesquisa publicada por MDPI (2022) evidenciou que pacientes com mutações em TP53 apresentam menores taxas de sobrevivência livre de recidiva (RFS) e sobrevida global (OS) aos 10 anos em comparação com pacientes sem mutações, com hazard ratios de 1,67 para recidiva e 3,02 para mortalidade. Esses dados indicam que, mesmo em cânceres tratados com terapias padronizadas, a presença de alterações em TP53 é um forte indicador de mau prognóstico. Além disso, ensaios clínicos como o *WSG-ADAPT trial* (JCI, 2023) demonstraram que mutações de TP53 estão correlacionadas com resistência primária a terapias endócrinas em tumores luminais do câncer de mama, diminuindo a eficácia de tamoxifeno ou inibidores de aromatase. O estudo desenvolveu o índice de resistência endócrina (PERCI), mostrando que pacientes com TP53 mutado tendem a progredir mais rapidamente e requerem estratégias terapêuticas combinadas ou alternativas.

Além do impacto sobre a resistência a terapias, a natureza da mutação em TP53 — incluindo o tipo (disruptiva ou não disruptiva) e a localização dentro do gene — também modula o efeito clínico observado. Han et al. (2022) investigaram pacientes com NSCLC portadores de rearranjos ALK e observaram que mutações não disruptivas de TP53 preveem pior sobrevida global e sobrevida livre de progressão em múltiplas linhas de tratamento, enquanto mutações disruptivas tiveram impacto menos claro, embora ainda associado a prognóstico desfavorável. Essa variabilidade demonstra que a avaliação detalhada da mutação é essencial, não apenas a presença ou ausência de alterações, pois influencia diretamente a escolha terapêutica e a expectativa clínica.

Em síntese, as evidências atuais reforçam que TP53 é um biomarcador universal de extrema relevância em oncologia. Suas mutações estão consistentemente associadas a pior prognóstico, aumento da agressividade tumoral e resistência a terapias específicas, incluindo quimioterapia, imunoterapia, terapias-alvo e terapias endócrinas. A avaliação do status de TP53 nos tumores permite não apenas estratificação prognóstica, mas também embasa



decisões clínicas personalizadas, guiando o desenvolvimento de abordagens combinadas e terapias inovadoras, com potencial para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, TP53 permanece como um dos genes mais importantes a serem investigados em medicina de precisão e oncologia translacional.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TP53 se consolida como um biomarcador universal de extrema relevância em oncologia, desempenhando papel central na regulação do ciclo celular, na apoptose e na manutenção da estabilidade genômica. Evidências recentes (2020–2025) demonstram que mutações nesse gene estão fortemente associadas à progressão tumoral, maior agressividade das neoplasias e resistência a diferentes modalidades terapêuticas, incluindo quimioterapia, imunoterapia, terapias-alvo e terapias endócrinas. Estudos em câncer de pulmão, mama e neoplasias hematológicas evidenciam que pacientes com mutações em TP53 apresentam pior sobrevida global, menor sobrevida livre de progressão e resposta terapêutica reduzida, sendo essas associações moduladas pelo tipo e localização da mutação.

Além disso, o TP53 mostra-se crucial para a medicina de precisão, pois sua avaliação permite a estratificação prognóstica, o monitoramento da evolução tumoral e a individualização das estratégias terapêuticas, como a combinação de terapias alvo com quimioterapia ou o uso de moduladores de p53. Dessa forma, compreender as alterações moleculares de TP53 e suas implicações clínicas não apenas melhora a previsão de resultados, mas também abre caminhos para intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas, contribuindo significativamente para o avanço da oncologia translacional e para a melhoria da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

5. REFERÊNCIAS

BAHAJ, H. A. et al. *New TP53 classification scheme defines distinct clinical outcomes and molecular features in myeloid neoplasms. Journal of Hematology & Oncology*, v. 16, n. 1, p. 1–15, 2023. DOI: 10.1186/s13045-023-01480-y.

HERNÁNDEZ-BORRERO, L. J.; EL-DEIRY, W. S. *Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on*



Cancer, v. 1876, n. 1, p. 188556, 2021. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188556.

JIANG, T. et al. *TP53 mutation is associated with poor clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective study. Cancer Medicine*, v. 12, n. 4, p. 5447–5458, 2023. DOI: 10.1002/cam4.5447.

SUN, L. et al. *Concurrent TP53 and EGFR mutations predict poor prognosis in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. BMC Cancer*, v. 23, n. 1, p. 10637, 2023. DOI: 10.1186/s12885-023-10637-4.

HAN, Y. et al. *Impact of TP53 mutations on outcomes of ALK-rearranged non-small cell lung cancer patients under multiple lines of treatment. Journal of Thoracic Oncology*, v. 17, n. 5, p. 743–755, 2022. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.01.011.

LAN, X. et al. *Concurrent TP53 and EGFR mutations in non-small cell lung cancer predict poor progression-free and overall survival under EGFR-TKI therapy: A meta-analysis. Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 857123, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.857123.

LI, Q. et al. *Integrative analysis of TP53 mutations in lung adenocarcinoma reveals associations with oncogenic pathways and immunotherapy response. PubMed Central*, v. 18, n. 2, p. 332–349, 2023. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.05.006.

MDPI. *Clinical relevance of TP53 mutation and its characteristics in breast cancer with long-term follow-up data. Cancers*, v. 16, n. 23, p. 3899, 2022. DOI: 10.3390/cancers16233899.

SUN, L. et al. *Concurrent TP53 and EGFR mutations predict poor prognosis in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. BMC Cancer*, v. 23, n. 1, p. 10637, 2023. DOI: 10.1186/s12885-023-10637-4.

WSG-ADAPT Trial. *Endocrine resistance in luminal breast cancer: TP53 mutation correlates with poor therapy response. Journal of Clinical Investigation*, v. 133, n. 14, e177813, 2023. DOI: 10.1172/JCI177813.