

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

TAYNÁ FERREIRA DE LIMA

PERFIL DE PROTEÍNAS EXPRESSAS EM AMOSTRAS DE SALIVA DE INDIVÍDUOS
COM CÂNCER DE BOCA ATRAVÉS DA TÉCNICA DE SDS-PAGE.

Maceió/AL

2021

TAYNÁ FERREIRA DE LIMA

PERFIL DE PROTEINAS EXPRESSAS EM AMOSTRAS DE SALIVA DE INDIVIDUOS
COM CÂNCER DE BOCA ATRAVÉS DA TÉCNICA DE SDS-PAGE ELETROFORES.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Arthur Almeida Cardoso.

Maceió/AL

2021

Catlogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

L732p Lima, Tayná Ferreira de.
Perfil de proteínas expressas em amostras de saliva de indivíduos com câncer de boca através da técnica de SDS-PAGE eletrofores / Tayná Ferreira de Lima. – 2021.
96 f. : il. color.

Orientador: Carlos Arthur Almeida Cardoso.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 47-51.
Apêndices: f. 52-96.

1. Neoplasias bucais. 2. Neoplasias. 3. Saliva. 4. Eletroforese em gel de poliacrilamida. 5. Biologia computacional. I. Título.

CDU: 543.545.2:616.31-002.4

AGRADECIMENTO

Primeiramente a Deus, depois aos meus pais por me apoiarem nas minhas escolhas, principalmente a minha mãe por ser a minha maior incentivadora e também minha maior fonte de inspiração sempre acreditando no meu potencial, sempre capaz de levantar meu animo até quando eu me desesperava em época de provas, ao meu pai que ajudou a me manter estudando em tempo integral, e por vezes me levava de madrugada pra rodoviária para que eu pudesse me deslocar de minha cidade até Maceió para estudar.

Agradeço a minha Tia Maria José por me apresentar ao curso de farmácia e hoje sei que foi uma excelente escolha, pois sou apaixonada pelo curso. E a muitos dos meus familiares.

Agradeço também ao meu companheiro Carlos Eduardo por me incentivar, me ajudar e estudar junto às matérias de química, suportar meus estresses. Aos meus amigos: Jocemirlla, Alex, Laís, Juliana, Giselle, e tantos outros que me ajudaram direta e indiretamente, por estarem sempre presentes, incentivando ajudando.

Ao meu orientador pela paciência e disposição para me orientar, me respondendo em horários não comerciais e feriados.

Concluo minha graduação cheia de metas a serem realizadas, é apenas o começo.

Aos meus Avos, Cecília, José e Cícero, *in memoriam*.

RESUMO

Estima-se que até 2030, haverá 20,3 milhões de novos casos de câncer e 13,2 milhões de mortes anuais. O Câncer de Boca (CB) junto ao de faringe ocupam a 6^o posição em incidência no mundo. A taxa anual estimada para CB é cerca de 275.000 mil. O propósito do estudo é analisar as expressões de proteínas em saliva de CB e controle usando o SDS-PAGE dentro do intervalo determinado pelo marcador usado no estudo na faixa de: 300 a 40 kDa, e comparar os padrões das bandas expressas no gel com os dados da bioinformática realizada na plataforma UNIPROT. Os resultados obtidos se mostraram promissores de forma que foi possível visualizar os perfis proteicos entre participantes do estudo. Foi observado que em CB há uma expressão de proteínas exacerbada (n=50) em relação ao controle (n=44), e a bioinformática ainda aponta que não há proteínas em comum entre CB e indivíduos saudáveis, além disso, apenas em doentes é possível visualizar proteínas na faixa entre 70 e 50 kDa. Todos esses fatores indicam que há uma perda nos mecanismos regulatórios que controlam a homeostase. Com o avanço da tecnologia aplicada a saúde pode-se pensar que no futuro as análises moleculares se tornarão mais acessíveis e comuns, ajudando na descoberta de algumas patologias ainda em fase inicial, como os cânceres abordados nesse estudo, e auxiliando no prognóstico clínico de pacientes já diagnosticados.

Palavras-chave: Câncer de boca. Lesões malignas. Técnica. Saliva. SDS-PAGE. Bioinformática.

ABSTRACT

It is estimated that by 2030, there will be 20.3 million new cases of cancer and 13.2 million deaths annually (PATIL. Et. Al. 2015). Mouth cancer (CB) next to pharyngeal cancer occupies the 6th position in incidence in the world. The estimated annual rate for CB is around 275 million (WARNAKULASURIYA. 2009). The purpose of the study is to analyze the protein expressions in CB saliva and control using the SDS-PAGE within the range determined by the marker used in the study in the range: 300 to 40 kDa, and to compare the patterns of the bands expressed in the gel with the bioinformatics data performed on the UNIPROT platform. The results obtained were promising in a way that it was possible to visualize the protein profiles among study participants. It was observed that in CB there is an exacerbated protein expression (n = 50) in relation to the control (n = 44), and bioinformatics still points out that there are no proteins in common between CB and healthy individuals, in addition, only in patients it is possible to visualize proteins in the range between 70 and 50 kDa. All of these factors indicate that there is a loss in the regulatory mechanisms that control homeostasis. With the advancement of technology applied to health, it is possible to think that in the future, molecular analyzes will become more accessible and common, helping to discover some pathologies still in their initial stages, such as the cancers addressed in this study, and assisting in the clinical prognosis of patients already diagnosed.

Keywords: Mouth Cancer. Malignant lesions. Technique. Saliva. SDS-PAGE. Bioinformatics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Desenvolvimento do Câncer	15
Figura 2- Técnicas de identificação de proteínas	28
Figura 3 - Ionização	30
Figura 4 - Esquema representativo do gel de SDS-PAGE	32
Figura 5 - Experimento 1	39
Figura 6 - Experimento 2.....	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Quantidade de proteínas em câncer de boca x controle	43
Gráfico 2 - Expressão de proteínas no SDS-PAGE.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incidência estimada conforme a localização primária do tumor em homens.....	19
Tabela 2 - Incidência estimada conforme a localização primária do tumor em mulheres	20
Tabela 3 - Taxa bruta de câncer no estado de Alagoas e na capital Maceió	21
Tabela 4 - Diferentes proteínas na glândula salivar ou na saliva livre	24
Tabela 5 - Proteínas Expressas em Pacientes com Câncer	27
Tabela 6 - Dados clínicos dos pacientes e controles	38
Tabela 7 - Dados de Proteínas - Câncer Oral	40
Tabela 8 - Dados de Proteínas - Controle.....	41

LISTA DE SIGLAS

CA - Câncer

CB - Câncer de Boca

CCE - Carcinoma de Células Escamosas

CCM - Carcinoma de Células Mioepiteliais

CO - Câncer Oral

EMC - carcinoma epitelial-mioepiteliais

OE - Eritroplasia Oral

OLK - Leucoplasias Oraís

OPMD - Doenças Oraís Potencialmente Malignas

OSCC - Câncer Oral de Células Escamosas

SDS-PAGE - Sodium Dodecyl Sulphato-Polyacrylamide Gel Electrophoresis

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 Definições da origem do nome câncer e tumores benignos.	14
3.2 Câncer oral	16
3.3 Saliva Para a Detecção de Biomarcadores Tumorais	22
3.4 Saliva em Condições Normais	22
3.5 Proteínas Encontradas em Saliva de Indivíduos Saudáveis	22
3.6 Proteínas Encontradas em Câncer Oral	24
3.7 Técnicas Usadas para a Identificação de Proteínas	27
3.7.1 Fracionamento de peptídeos por cromatografia líquida e identificação por espectrometria de massas	28
3.7.2 Método de Ionização	29
3.7.3 MALDI-TOF	30
3.8 Técnica de SDS-PAGE	31
4 METODOLOGIA	34
4.1 Casuística	34
4.2 Coleta e Processamento das Amostras	34
4.3 Quantificação	35
4.4 Preparo das Amostras antes da Corrida Eletroforética	36
4.5 SDS-PAGE	36
4.6 Bioinformática	37
4.7 Resultados e discussão	37
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)	52

APÊNDICE B – Experimentos	57
APÊNDICE C - Tabelas com informações colhidas em banco de dados – UNIPROT	61

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das enfermidades que mais atingem a população mundial. Acredita-se que, nos próximos anos o câncer se tornará a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo. Estima-se que até 2030, haverá 20,3 milhões de novos casos de câncer e 13,2 milhões de mortes atualmente devido a doenças relacionadas (PATIL. *et. al.* 2015). A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS. 2018) também relaciona alguns fatores para o surgimento da doença: maus hábitos comportamentais e alimentares, tais como: alto índice de massa corporal, baixo consumo de frutas e vegetais, falta de atividade física e uso de álcool e tabaco.

O Câncer Oral (CO) ou Câncer de Boca (CB) junto ao de faringe ocupam a 6ª posição em incidência no mundo. A taxa anual estimada é cerca de 275.000 mil para câncer oral e 130.300 mil para câncer de faringe excluindo a nasofaringe, dois terços desses casos ocorrem em países em desenvolvimento, onde mais de 90% das doenças malignas orais no trato aerodigestivo superior são enquadradas como carcinomas de células escamosas. A maioria dos cânceres orais apresentam fatores de riscos semelhantes aos que ocorrem no resto da cabeça e pescoço ou trato aerodigestivo superior. A maioria dos cânceres de lábios e cavidade oral são evitáveis. (Warnakulasuriya. 2009) O diagnóstico tardio é responsável pela elevada taxa de mortalidade, uma vez que quase metade dos casos de câncer oral está em um estágio avançado quando diagnosticado. E com isso técnicas moleculares estão sendo cada vez mais usadas, a fim de detectar essa patologia ainda de forma inicial e aumentar as chances de cura.

Em condições anormais da fisiologia oral é possível encontrar expressões de proteínas de maneira exacerbada. Como aponta Katzung e Trevor. (2014) Isso se deve por causa de uma perda dos mecanismos normais de controle que regulam a sobrevivência, a proliferação e a regulação celular.

Osorio. *et. al.* (2000) explica que: “O líquido salivar é uma secreção exócrina que consiste de aproximadamente 99% de água, contendo uma variedade de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, cloreto, magnésio, bicarbonato, fosfato) e proteínas importantes para a saúde bucal”.

Com o desenvolvimento de tecnologias voltadas ao diagnóstico de doenças e em busca de um método cada vez menos invasivo, com menos efeitos colaterais a utilização de saliva se mostra uma alternativa cada vez mais promissora, capaz de auxiliar nos estudos que utilizam biomarcadores como as proteínas, por exemplo.

Nesse estudo foram utilizadas técnicas de SDS-PAGE e bioinformática para a avaliação dos perfis proteicos encontrados nos voluntários que entre eles haviam pacientes com câncer de boca e indivíduos saudáveis sem histórico clínico da doença, e determinação do potencial clínico dos marcadores identificados, relacionando-os com o diagnóstico da doença.

2 OBJETIVOS

Geral:

Identificar perfis de proteínas expressas em amostras de saliva em pacientes com lesões malignas da cavidade oral (CA de boca).

Específicos

- a) Padronizar uma técnica para análises das proteínas expressões em saliva de pacientes com lesões malignas na cavidade oral e em indivíduos saudáveis;
- b) Identificar o perfil das proteínas expressas nas amostras analisadas;
- c) Comparar os dados clínicos com os dados obtidos na bioinformática.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definições da origem do nome câncer e tumores benignos.

O câncer é uma patologia ocorre através da perda dos mecanismos normais, como: impedir mutações apoptose, diferenciação celular, proliferações exacerbadas. A doença é caracterizada pelo aparecimento de tumores. Segundo Kumar *et. al.* (2010) a origem do nome câncer vem de caranguejo, pois assim como este animal os tumores malignos se aderem nos tecidos de maneira obstinada. Algumas lesões são descobertas precocemente e são tratados com sucesso, mas a designação, maligna sempre levanta uma bandeira de alerta.

Todas as lesões sejam elas benignas ou malignas são similares, porém o que realmente as difere é a invaginação ou a invasão nos tecidos adjacentes, que mais precisamente ocorrem nos casos de lesões malignas. Kumar *et. al.* (2010) apresenta que todos os tumores apresentam componentes básicos para a sua estruturação, sendo eles:

células neoplásicas clonais que constituem seu parênquima e estroma reativo feito de tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e quantidade variável de macrófagos e linfócitos. Apesar de as células neoplásicas determinarem em grande parte o comportamento de um tumor e suas consequências patológicas, seu crescimento e evolução são criticamente dependentes do seu estroma.

KUMAR *et. al.* (2010), ainda define:

Tumores Benignos: os tumores benignos são designados pela ligação do sufixo -oma à célula de origem. Os tumores de células mesenquimais geralmente seguem essa regra. Por exemplo, um tumor benigno que surge nos tecidos fibrosos é denominado fibroma, enquanto um tumor cartilaginoso benigno é denominado condroma. Tumores Malignos: A nomenclatura dos tumores malignos segue essencialmente o mesmo esquema usado para as neoplasias benignas. As neoplasias malignas de origem nas células epiteliais, derivados de qualquer uma das três camadas germinativas, são denominados carcinomas. Portanto, o câncer que surge na epiderme de origem ectodérmica é um carcinoma.

Katzung e Trevor.(2014) conceituam que “As células malignas conservam a capacidade de sofrer ciclos repetitivos de proliferação e migrar para locais distantes do corpo, colonizando diversos órgãos por um processo denominado metástase.”

Já na epidemiologia existem dois exemplos que remetem a dois conceitos utilizados: causa necessária e causa suficiente, em que, para que um indivíduo desenvolva uma doença, não basta a presença do agente específico da doença em seu organismo. Ou seja, “as causas externas, como substâncias químicas, irradiação, vírus e fatores comportamentais, estão

relacionadas ao meio ambiente, ou seja, constituem os fatores de risco ambientais. De todos os casos de câncer, 80% a 90% estão associados a fatores ambientais” (INCA, p.50. 2011).

Existem também lesões pré-malignas que possuem um potencial de se tornarem malignas, com isso se faz necessários métodos de avaliações para acompanhar a evolução dessas lesões, e saber se elas se tornarão um tumor maligno. A evolução do tumor depende:

- Da velocidade do crescimento tumoral;
- Do órgão onde o tumor está localizado;
- Dos Fatores constitucionais de cada pessoa;
- Dos Fatores ambientais, entre outros.

Figura 1- Desenvolvimento do Câncer



Fonte: INCA. 2011.

Esquema representando uma evolução até que se instale o Câncer no paciente.

Confrontando essas características, os tumores podem ser detectados em diferentes fases evolutivas, tais como (INCA. 2011):

- Fase pré-neoplásica (antes de a doença se desenvolver);
- Fase pré-clínica ou microscópica (quando ainda não há sintomas);
- Fase clínica (apresentação de sintomas).

Acredita-se que, nos próximos anos o câncer se tornará a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo. Estima-se que até 2030, haverá 20,3 milhões de novos casos de câncer e 13,2 milhões de mortes atualmente devido a doenças relacionadas. Existe

uma demografia de transição e aumento da incidência e mortalidade por câncer afetando no desenvolvimento social e econômico, especialmente nos países em desenvolvimento, onde as instalações para a triagem, detecção precoce e terapia são limitadas à população urbana, enquanto uma certa parcela da população reside em áreas rurais e como consequência disso, ficam menos assistidas. (PATIL. *et. al.* 2015)

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS. 2018):

Cerca de um terço das mortes por câncer se devem aos cinco principais riscos comportamentais e alimentares: alto índice de massa corporal, baixo consumo de frutas e vegetais, falta de atividade física e uso de álcool e tabaco. O tabagismo é o principal fator de risco para o câncer, causando 22% das mortes pela doença. A apresentação tardia e o diagnóstico e tratamento inacessíveis são comuns. Em 2017, apenas 26% dos países de baixa renda relataram ter serviços de patologia disponíveis no setor público. Mais de 90% dos países de alta renda relataram que os serviços de tratamento estão disponíveis, em comparação com menos de 30% dos países de baixa renda. [...] Também entre 30% e 50% dos cânceres podem ser prevenidos, e controlado por meio da implementação de estratégias baseadas em evidências para a prevenção, a detecção precoce e o tratamento de pacientes com a doença.

Hábitos sociais como fumar e beber são comuns na população, sendo o tabagismo uma das principais causas para o desenvolvimento de patologias orais. Evitar hábitos como ingerir bebidas alcoólicas, fumar e a exposição de determinadas substâncias químicas consideradas cancerígenas, diminuem as chances de desenvolver o câncer.

3.2 Câncer oral

O Câncer Oral (CO) que também pode ser chamado de Câncer de Boca/Bucal (CB) somado ao câncer de faringe, tem uma incidência expressiva mundialmente. Como elenca Warnakulasuriya (2009) que:

[...] juntos são a 6º em incidência no mundo. A taxa anual estimada é cerca de 275.000 mil para câncer oral e 130.300 mil para câncer de faringe excluindo a nasofaringe, dois terços desses casos ocorrem em países em desenvolvimento. Onde mais de 90% das doenças malignas orais no trato aerodigestivo superior são enquadradas como carcinomas de células escamosas. A maioria dos cânceres orais apresenta fatores de riscos semelhantes aos que ocorrem no resto da cabeça e pescoço ou trato aerodigestivo superior. A maioria dos cânceres de lábios e cavidade oral são evitáveis. O diagnóstico tardio é responsável pela elevada taxa de mortalidade, uma vez que quase metade dos casos de câncer oral estão em um estágio avançado quando diagnosticado.

Evidências apontam que o consumo de álcool e tabaco podem estar diretamente ligado ao surgimento de CB. O fumo pode conter diversas substâncias químicas, tais como: nitrosminas, arsênico, benzopireno e benzeno, entre outras, essas que são consideradas cancerígenas. “Além disso, fumar produz radicais livres e substâncias oxidantes que provoquem a destruição e neutralizam os efeitos protetores de antioxidantes endógenos (tais como a glutathione-S-transferase, glutathione reductase e superóxido dismutase).” (NEVILLE. *et al.* 2016).

A combinação de álcool e tabaco consiste em um importante potencializador no desenvolvimento de patologias orais principalmente o câncer. Neville. *et al.* (2016) diz que:

O álcool em combinação com o tabaco consiste em um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer oral, com um risco relativo relatado de 15% ou mais entre os usuários crônicos de ambas as substâncias. Além disso, mesmo controlando o uso do tabaco, estudos epidemiológicos têm relatado um risco duas a quatro vezes maior para o câncer entre grandes consumidores de álcool (muitas vezes definido como indivíduos que consomem mais de quatro bebidas alcoólicas ou 60g de álcool por dia). O risco em geral parece ser dose-dependente e, embora alguns estudos tempo-dependentes tenham sugerido que beber pouco ou moderadamente possa apresentar um efeito protetor especialmente entre as mulheres.

O que significa que esses hábitos sociais quando realizados de forma exagerada ou cronicamente, ou seja, de maneira patológica potencializa os fatores que estão diretamente ligados ao surgimento de CB.

Uma vez diagnosticada, a doença pode possuir classificações, sendo eles designados como estágios, classificados de forma numérica, de um ao quatro, sendo o zero carcinoma *in situ*. Quando chega ao estágio quatro, significa que a doença entrou em metástase, ou seja, significa que, as mutações já invadiram outros tecidos diferentes da sua origem. (ONCOGUIA. 2020).

O Câncer oral de células escamosas (OSCC) ou Carcinoma de Células Escamosas (CEC) “é responsável por aproximadamente 90% dos cânceres orais” (Ferlay *et al.*, 2015, Chi *et al.*, 2015). Após o diagnóstico estima-se que o paciente pode conviver com a existência da doença por aproximadamente cinco anos. A depender da sua resposta imunológica ao tratamento da terapia multimodal, caso diagnosticado de forma precoce as chances de cura aumentam significativamente. “No estágio I essa expectativa corresponde a 80% em comparação com aproximadamente 40% para cânceres em estágio IV” (Siegel *et al.*, 2017).

Portanto, a detecção precoce de CEC é importante para reduzir a morbidade e mortalidade associadas à doença.

Segundo Shan. *et. al.* (2018):

O desenvolvimento de CEC é caracterizado por um processo de carcinogênese em várias etapas (Argiris et al., 2008). Muitos casos de CEC se desenvolvem a partir de Doenças Orais Potencialmente Malignas (OPMD), incluindo Leucoplasias Orais (OLK), Eritroplasia Oral (OE), Fibrose Submucosa Oral (OSMF), Líquen Oral Plano (OLP) e ceratose actínica (Dionne et al., 2015, Speight et al., 2017) Portanto, é importante distinguir OSCC de OPMD, e os pacientes poderiam se beneficiar com a detecção precoce de CEC

Já o carcinoma epitelial-mioepitelial (EMC) ou Carcinoma de Células Mioepiteliais (CCM) é um tipo de neoplasia de glândula salivar incomum, responsável por 1% de todos os tumores e 2% de todas as doenças malignas das glândulas salivares. Ele normalmente ocorre na sexta e sétima década de vida do indivíduo e tem uma incidência pelo sexo feminino. O diagnóstico final deve ser idealmente feito usando amostras ressecadas do tumor e de suas fronteiras. Algumas informações devem ser levadas em consideração, como: a frente invasiva, pré-padrão de crescimento dominante, a presença de diferenciação bifásica e citomorfológica, facilitando a investigação. O diagnóstico pode ser feito através de uma biópsia por pulso aspirativa. No entanto, a exclusão cautelosa de outros tipos de tumores se faz necessária por causa da natureza indeterminada do limite do tumor. (NAKAGURO. NAGÃO. 2021)

As lesões podem possuir classificações como: pré-cancerosas ou pré-malignas. Ou seja, possuem um tecido benigno, que foi morfológicamente alterado, mas que dependendo do estímulo podem se tornar lesões malignas. A leucoplasia e a eritroleucoplasia são as condições mais comuns entre as lesões potencialmente pré-malignas. “A leucoplasia é a lesão malignizável mais associada ao desenvolvimento de CCE.” (SHAN. *et. al.* 2018). A displasia epitelial está associada a invasão dos tecidos que se tornaram um tipo de carcinoma. As leucoplasias e as eritroleucoplasias, são consideradas doenças orais potencialmente malignas.

O Câncer de Boca pode afetar as estruturas da boca, com: lábios, gengivas, bochechas, céu da boca, língua (principalmente as bordas) e a região embaixo da língua. No Brasil é mais comum em homens com mais de 40 anos, sendo o quarto tumor mais frequente neste sexo. A parte posterior da língua, as amígdalas e o palato fibroso fazem parte da região chamada orofaringe e seus tumores têm comportamento diferentes do câncer de cavidade oral. (INCA. 2020).

Tabela 1 - Incidência estimada conforme a localização primária do tumor em homens

- Em homens, Brasil, 2020

Localização Primária	Casos Novos	%
Próstata	65.840	29,2
Cólon e Reto	20.540	9,1
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9
Estômago	13.360	5,9
Cavidade Oral	11.200	5,0
Esôfago	8.690	3,9
Bexiga	7.590	3,4
Laringe	6.470	2,9
Leucemias	5.920	2,6
Sistema Nervoso Central	5.870	2,6
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	225.980	100,0
Todas as Neoplasias	309.750	

Fonte: INCA. 2021

Tabela 2 - Incidência estimada conforme a localização primária do tumor em mulheres

- Em mulheres, Brasil, 2020

Localização Primária	Casos Novos	%
Mama feminina	66.280	29,7
Cólon e Reto	20.470	9,2
Colo do útero	16.710	7,5
Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,6
Glândula Tireoide	11.950	5,4
Estômago	7.870	3,5
Ovário	6.650	3,0
Corpo do útero	6.540	2,9
Linfoma não-Hodgkin	5.450	2,4
Sistema Nervoso Central	5.230	2,3
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	223.110	100,0
Todas as Neoplasias	316.280	

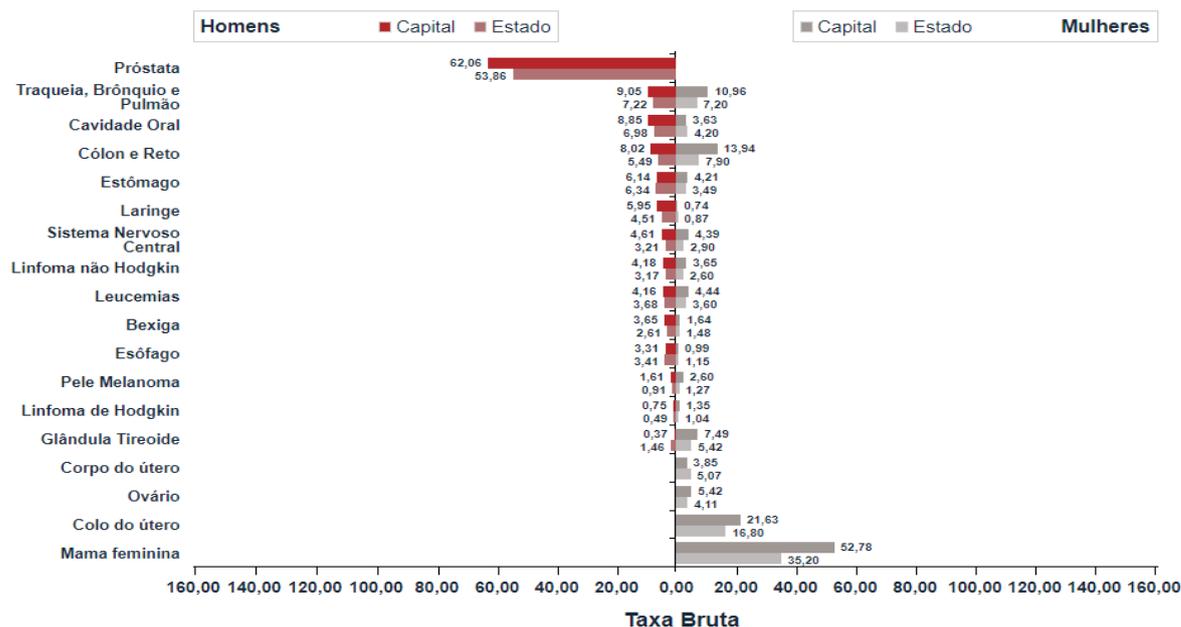
Fonte: INCA. 2021

As tabelas acima mostram os tipos de cânceres mais frequentes em homens e mulheres, onde o CB aparece na 5ª posição nos que acometem o sexo masculino, não aparecendo nos mais frequentes que atingem o sexo feminino. Uma das hipóteses é que mulheres normalmente possuem hábitos mais saudáveis, por exemplo, não beber e não fumar, ou fazem pouco uso dessas substâncias.

Nos dados mostrados na tabela 3, mostra que, como no restante do país o câncer na cavidade oral está entre os mais frequentes, e em homens sua incidência é ainda maior representando 8,85 no estado de Alagoas e 6,98 em Maceió *versus* mulheres sendo 4,20 no estado 3,63 na capital.

Tabela 3 - Taxa bruta de câncer no estado de Alagoas e na capital Maceió

Taxas brutas de incidência estimadas para 2020 por sexo, segundo Estado e capital*



*Valores por 100 mil habitantes

Fonte: INCA.2020

Segundo Patil *et al* (2010) “biópsias não são um representativo de toda a lesão pré-maligna” e tem sido demonstrado que “carcinomas foram induzidos pela incisão”. Desse modo, métodos não invasivos para coletas de amostras são uma boa alternativa para o acompanhamento já que possibilitam a coleta repetidamente sem gerar desconforto para o paciente.

O tratamento para o CB na grande maioria das vezes é cirúrgico, tanto para lesões menores, com cirurgias mais simples, como para tumores maiores. O Inca (2021) aborda a importância do:

cirurgião de Cabeça e Pescoço é o profissional que vai avaliar o estágio da doença. Essa avaliação, associada a exames complementares determinará o tratamento mais indicado. A radioterapia e a quimioterapia são indicadas quando a cirurgia não é possível ou quando o tratamento cirúrgico traria sequelas funcionais importantes e complicadas para a reabilitação funcional e a qualidade de vida do paciente. A cirurgia normalmente consiste na retirada da área afetada pelo tumor associada à remoção dos linfonodos do pescoço e algum tipo de reconstrução quando necessário. Nas lesões mais simples, muitas vezes é necessário apenas à retirada da lesão. Nos casos mais complexos, além do tratamento cirúrgico, é necessária realização de radioterapia para complementar o tratamento e obter melhor resultado de cura. Em todas as etapas do tratamento é importante o aspecto interdisciplinar (com a participação de vários profissionais de saúde) visando a prevenir complicações e sequelas.

Um método que identifique a nível molecular é muito importante, visto que pode aumentar as chances de um sucesso terapêutico.

3.3 Saliva Para a Detecção de Biomarcadores Tumorais

Métodos que utilizam a saliva é uma alternativa às várias coletas de amostras sanguíneas, além de fácil obtenção, de baixo custo, segura e não invasiva. A saliva é um fluido corporal bastante complexo oferecendo vários tipos de informações necessárias ao diagnóstico não só de Câncer de Boca, mas também de doenças sistêmicas, como HIV, Diabetes tipo 2, câncer de pulmão, mama e ovário.

Na literatura, nas áreas da genômica, proteômica e transcriptoma, podem ser encontradas mais de 40 pesquisas nas últimas duas décadas tendo como resultado os achados de mais de 100 marcadores salivares para o CCE, dos quais a maioria são proteínas.

Embora ainda existam alguns problemas na padronização da coleta de amostras, Wang *et al* (2014) encontrou 14 marcadores salivares proteicos que demonstram íntima relação com os estágios iniciais do carcinoma de células escamosas, constatando o potencial diagnóstico dos marcadores salivares no CB

3.4 Saliva em Condições Normais

O líquido salivar é uma secreção exócrina que consiste de aproximadamente 99% de água, contendo uma variedade de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, cloreto, magnésio, bicarbonato, fosfato) e proteínas importantes para a saúde bucal. Lá também são encontrados glicose e produtos nitrogenados, como uréia e amônia. Os componentes interagem e são responsáveis pelas várias funções atribuídas à saliva (OSÓRIO. *et. al.* 2000)

3.5 Proteínas Encontradas em Saliva de Indivíduos Saudáveis

Em condições normais existem algumas proteínas que se expressam e desempenham funções na cavidade oral como: proteção para inibir o surgimento de carie, auxiliar na digestão. Essas proteínas podem ser representadas por que enzimas, imunoglobulinas e outros fatores antimicrobianos, glicoproteínas da mucosa, traços de albumina e alguns polipeptídeos e oligopeptídeos (ALMEIDA. *et. al.* 2008)

Castagnola. *et. al.* (2011), explica que:

A saliva é responsável pela digestão inicial do amido, principalmente na presença da amilase salivar (ou ptialina). Esta enzima é considerada um bom indicador do bom funcionamento das glândulas salivares, principalmente da parótida, contribuindo com até 20-30% da proteína total da saliva. A maior parte da enzima (80%) é sintetizada nas parótidas e o restante nas glândulas submandibulares.

Veerman *et al.* (1996) identificaram quatro famílias específicas de peptídeos salivares: proteínas ricas em prolina (PRPs), estaterinas, cistatinas do tipo S e histatinas. Os mesmos autores identificaram o local de produção: os PRPs básicos derivam da secreção da parótida, as cistatinas das glândulas sublinguais/submandibulares, os PRPs ácidos e as estaterinas das glândulas parótidas e sublinguais/submandibulares. Esses achados foram recentemente confirmados e investigados de forma mais aprofundada em um estudo proteômico *top-down*. (CASTAGNOLA. *et. al* 2011)

Hu *et al* (2008) estudaram o proteoma salivar submandibular e sublingual em relação à saúde da cavidade oral e a patogênese de algumas doenças. Eles encontraram um conjunto de proteínas (cistatinas, calgranulina e mucinas) que são diferencialmente expressas nas secreções submandibulares e sublinguais. Hardt *et al.* investigaram também o proteoma e o peptídeoma salivar da glândula parótida, identificando diferentes componentes da saliva da parótida: cistatinas, histatinas, lisozima e isoformas e / ou fragmentos de alfa-amilase, albumina e proteínas ricas em prolina. Os autores também descobriram novas proteínas, como várias isoformas de Zn-alfa-2-glicoproteína e proteína secretora de ligação à actina. (CASTAGNOLA. *et. al.* 2011)

Tabela 4 - Diferentes proteínas na glândula salivar ou na saliva livre

Autor, Ano	Proteínas	Glândula salivar
de Almeida, 2008 ⁴	Dextrina Amilase Statherin histatinas (peptídeos ricos em histidina) proteínas Proline-rich	Parótida (80%) Submandibular (20%)
Veerman et al., 1996 ¹³	PRPs cistatinas PRPs ácidos e estaterinas	Parótida / Sublingual / Submandibular Parótida / Sublingual / Submandibular
Hu et al., 2004 ³⁹	Cistatina, calgranulina mucina	Submandibular / Sublingual
Hardt et al., 2005 ¹⁶	Cistatinas histatinas Lisozima As isoformas e / ou fragmentos de alfa-amilase Albumina Proline-rich proteínas isoformas de Zn-alfa-2-glicoproteína proteína secretora actina de ligação	Parótida
Castagnola et al., 2004 ²⁰	24 fragmentos de histatina diferentes	Saliva humana inteira
Messana et al., 2004 ²¹	Complexo de proteína rica em prolina	Saliva humana inteira
Inzitari et al., 2006 ²²	Statherins	Saliva humana inteira
Cabras et al., 2006 ²³	Produtos de peptídeos PB	
Siqueira et al., 2008 ²⁴	Imunoglobulinas PRPS Cistatinas	Menor (labial)

Fonte: CASTAGNOLA. 2011.

A tabela acima apresenta diversas proteínas e peptídeos encontrados em glândulas salivares e em saliva livre,

3.6 Proteínas Encontradas em Câncer Oral

Existem diversos tipos de proteínas encontradas em saliva que podem estar presentes tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com câncer, um exemplo disso é como abordado por Rezaei et. el. (2018) que:

As citocinas inflamatórias têm um papel significativo na patologia e na regulação fisiológica do crescimento tumoral e progressão de CEC (Arduino e outros 2015; Rao e outros 2016). Elas foram consideradas como potenciais biomarcadores de carcinoma (Arellano-Garcia e outros 2008). Entre estas, interleucina IL-6 e IL-8 foram consideradas como biomarcadores em outras doenças, incluindo líquen plano oral (Mozaffari e outros 2018a, 2018b) e outros tipos de câncer, como carcinoma hepatocelular (Shakiba e outros 2018). Ambas as 2 ILs são citocinas pró-inflamatórias, que podem ser encontrados em tecidos, bem como no soro e saliva (Lisa e outros 2014). IL-6 é uma citocina com várias funções, que desempenham um papel significativo na diferenciação e fatores de crescimento de células B e T,

neurônios, células endoteliais, e osteoclastos (Mashberg e outros 1993). IL-8 é um citocina quimiotática, que media a quimioatração de células imunes (Rajkumar e outros 2014)

As interleucinas IL-8 têm como algumas de suas funções: fator quimiotático que atrai neutrófilos, basófilos e células T, mas não monócitos. Também está envolvida na ativação de neutrófilos. É liberada de vários tipos de células em resposta a um estímulo inflamatório possui massa de: (Da):11.098.

Em um estudo realizado na China pelo Departamento de Medicina Oral, Hospital Afiliado de Estomatologia, Nanjing Medical na Universidade, Nanjing, Jiangsu, China, e no Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial, Hospital Afiliado de Estomatologia, na Universidade Médica de Nanjing, Nanjing, Jiangsu, China consistiu em uma validação pré-clínica de biomarcadores proteômicos na saliva para detecção de Carcinoma de Células Escamosas (CEC) (SHAN. et. al. 2018) e também pacientes com potencial de doenças malignas Orais (OPMD). Os métodos usados foram: tag isobárica para quantificação relativa e absoluta (iTRAQ), ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), Espectrometria de massa em tandem de cromatografia nano-líquida (Nano-LC-MS / MS). Um total de 246 proteínas expressas diferencialmente foram identificadas no estudo. Algumas dessas proteínas foram consistentes com os resultados de estudos proteômicos anteriores em pacientes com CEC, como o membro da família 4 da cadeia pesada do inibidor de inter-alfa-tripsina (ITIH4), tioredoxina (TXN) e membro 1 da família D da serpina (SERPIND1) (Wu et al., 2015, Xiao et al., 2015). Além disso, identificaram 21 proteínas expressas diferencialmente em CEC em comparação com OPMD e Controle. Digno de nota, essas 21 proteínas podem desempenhar papéis importantes na progressão do CEC. De acordo com a literatura os resultados proteômicos, SLC3A2, S100A2 e IL1RN foram selecionados para pré-validação. Os dados demonstram que SLC3A2, S100A2 e IL1RN podem ter o potencial de formar um painel salivar poderoso que pode distinguir pacientes com CEC de controles saudáveis (AUC = 0,89) e pacientes OPMD (AUC = 0,87). (SHAN. et. al. 2018).

SLC3A2 é o componente da cadeia pesada da glicoproteína transmembranar tipo II CD98 (Fort et al., 2007). SLC3A2 é superexpresso em vários tecidos tumorais e linhas de células tumorais, como câncer renal, câncer gástrico e câncer de bexiga (Prager et al., 2009, Yang et al., 2012, Chen et al., 2015). SLC3A2 poderia funcionar como um transportador de aminoácidos do tipo L, que pode atender às demandas de nutrientes de tumores e subsequente ativação de mTOR (Cantor & Ginsberg, 2012). Além disso, o SLC3A2 está intimamente

associado à célula mediada por integrina, incluindo adesão celular, propagação celular, migração celular e proteção contra apoptose (Poettler *et al.*, 2013). Um estudo anterior demonstrou que SLC3A2 foi regulado positivamente em tecidos de câncer de língua, conforme avaliado por imunohistoquímica (Toyoda *et al.*, 2014). Pela primeira vez, foi detectado um aumento significativo de SLC3A2 na saliva de Pacientes com CEC. (SHAN. *et al.* 2018). A SLC3A2 possui massa de (DA): 67,994 (UNIPROT. 2018).

S100A2 é um membro da família de proteínas S100 e desempenha um papel controverso na carcinogênese. Por outro lado, o S100A2 pode servir como um supressor de tumor. S100A2 era superexpresso em câncer de laringe e gene S100A2 mediado por RNA de interferência (RNAi) a inativação pode aumentar a capacidade de invasão e capacidade de migração de células cancerosas da laringe (Zha *et al.*, 2015). Por outro lado, S100A2 poderia servir como um promotor de tumor. A superexpressão de S100A2 em linhas de células de câncer de pulmão pode promover a proliferação celular, invasão celular e a transição epitelial-mesenquimal (EMT) (Naz *et al.*, 2014). A função de S100A2 no CEC permanece controverso. (SHAN. *et al.* 2018) Com massa de (DA): 11.117 (UNIPROT. 2018).

O papel das análises proteômicas nas neoplasias das glândulas salivares tem sido estudado. Nakashima *et al.* investigaram o carcinoma adenóide cístico das glândulas salivares e detectou 4 proteínas reguladas positivamente e 5 reguladas negativamente. Eles também descobriram que maspina e stathmin mostraram um nível mais alto de expressão que se correlacionou com a graduação histológica. (CASTAGNOLA. *et al.* 2011)

Tabela 5 - Proteínas Expressas em Pacientes com Câncer

Autor, Ano	Proteínas envolvidas	Proteínas não envolvidas	Local do tumor
Nakashima et al., 2006 ²⁶	maspin stathmin		Glândula salivar
Contucci et al., 2005 ²⁷		Statherin	Glândula salivar
An et al., 2004 ²⁸	Transketolase Dim1p v-Ha-ras oncogene colágeno tipo I pro alfa Fator de necrose tumoral pirina		Glândula salivar com metástase
Oshiro et al., 2007 ³²	Proteínas do fator B do complemento da glicoproteína alfa-1-B	Proteínas da subunidade beta de cistatina S de fator secretor de parótida poli-4-hidrolase	Cabeça e pescoço
Dowling et al., 2008 ³³	Proteína de ligação de cálcio beta fibrina S100 Transferrina IG região constante da cadeia pesada γ Cofilina-1 Transstiretina		Cabeça e pescoço
Mizukawa et al., 2001 ³⁵	Alfa-defensinas Beta-defensinas		Cavidade oral
Pickering et al., 2007 ³⁶	Endotelinas		Cavidade oral
Contucci et al., 2005 ²⁷	Statherins		Cavidade oral
Wong, 2006 ³⁷	Interleucina-8 (IL-8) Tireoxina		Cavidade oral
Streckfus et al., 2000 ⁴¹	proteína c-erbB-2 CA15-3		Seio
Tabak, 2001 ⁴²	Antígeno de câncer 15-3		Seio

Fonte: CASTAGNOLA. 2011.

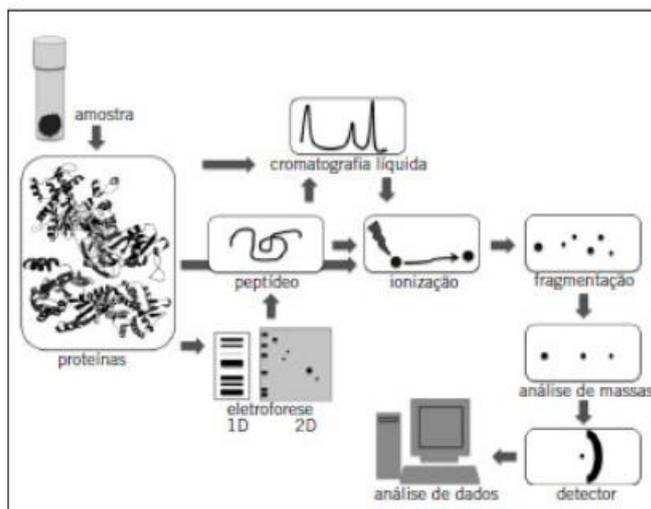
Esse estudo realizado por Nakashima *et al.* relaciona algumas proteínas mais comuns já registradas na literatura que se expressam em pacientes com Câncer de Boca.

3.7 Técnicas Usadas para a Identificação de Proteínas

As metodologias empregadas em análises proteômicas podem ser classificadas nos tipos *bottom-up* ou *top-down*. O primeiro, também denominado *shotgun*, inclui separação por cromatografia líquida dos peptídeos obtidos após digestão triptica de soluções proteicas complexas, seguida de análise por espectrometria de massas (MS). O *topdown*, ao contrário, é um processo no qual as proteínas intactas (e não os peptídeos) são submetidas à análise por MS.

As abordagens *bottom-up* possuem muitas vantagens, como sensibilidade e reprodutibilidade, mesmo para proteomas complexos como os que são encontrados em soro e lisados celulares. Contudo, as respostas obtidas são fragmentos de um todo e, embora seja possível a identificação de uma proteína com base em alguns peptídeos, as modificações pós-traducionais não são reconhecidas. Para além disso, um peptídeo pode ser perdido durante a cromatografia ou não gerar espectros de massas adequados. Deste modo, a proteômica *top-down* tem recebido grande atenção da comunidade científica.

Figura 2- Técnicas de identificação de proteínas



Diferentes metodologias podem ser combinadas em estudos proteômicos. O esquema mostra que existem algumas técnicas que podem ser usadas para a identificação de proteínas como uma cromatográfica líquida, e espectrofotometria.

3.7.1 Fracionamento de peptídeos por cromatografia líquida e identificação por espectrometria de massas

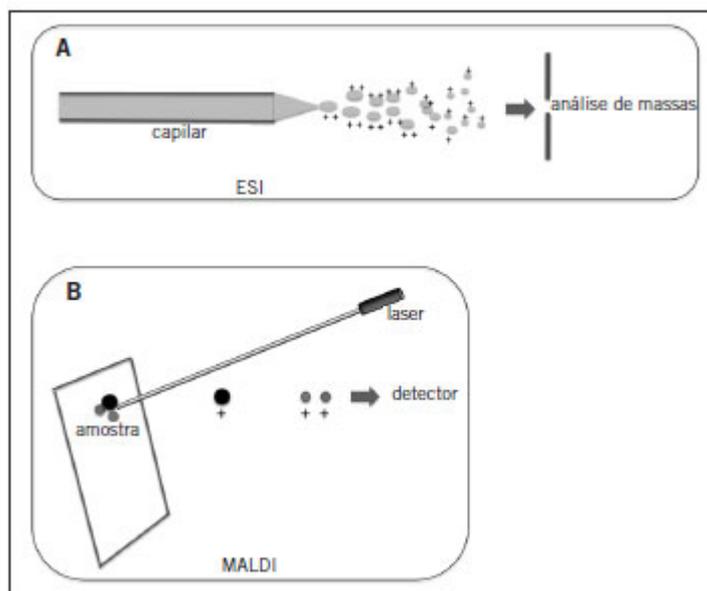
Para reduzir a complexidade das amostras ou para complementar a separação de proteínas e peptídeos por eletroforese, vários tipos de cromatografia são utilizados. Na cromatografia líquida (LC), o analito é dissolvido em uma fase líquida sem interagir quimicamente com ela, e percola uma fase estacionária geralmente empacotada em uma ou em várias colunas com diferentes fases estacionárias, como o MudPIT - *Multi-dimensional Protein Identification Technology*. (BARBOSA. *et.al.*2012)

Embora o método seja caracterizado por massa molecular (e pI no caso de 2-DE) e purificados ou fracionados por cromatografia, os analitos necessitam de identificação, o que pode ser realizado por espectrometria de massas. A técnica consiste basicamente na ionização de um composto e na avaliação da razão massa/carga (m/z) dos íons. O equipamento utilizado compreende uma fonte de ionização, um ou mais analisadores de massas e um detector. O primeiro componente é utilizado para gerar íons peptídicos ou proteicos, geralmente

transferindo prótons (H^+) para as moléculas sem alterar sua estrutura química. O íon é acelerado por campo elétrico e separado por m/z no analisador de massas, ou então é selecionado de acordo com uma m/z previamente determinada e fragmentado em um processo denominado em tandem (MS2 ou MS/MS). Finalmente, os íons passam pelo detector, que é conectado a um computador com programas para análise de dados. (BARBOSA. *et.al.*2012)

3.7.2 Método de Ionização

Existem 2 métodos principais de ionização utilizados em análises proteicas, o MALDI (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*) e o ESI (*Electrospray Ionization*), o primeiro empregado para amostras em estado sólido e o segundo para amostras em estado líquido. No método MALDI, os peptídeos são cocristalizados com uma matriz orgânica, geralmente ácido α -ciano-4- hidroxycinamínico. Após bombardeamento por laser, a matriz sublima e seus íons transferem a carga para os analitos, resultando na formação de íons peptídicos. Uma variante do MALDI denominada SELDI (*Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization*) é geralmente empregada para análise do proteoma de baixo peso molecular e utiliza várias matrizes ou chips que exploram as características cromatográficas e biofísicas das diferentes proteínas. Esses chips podem apresentar superfícies hidrofóbicas, de troca iônica ou com íons metálicos imobilizados, ou mesmo anticorpos, receptores, enzimas e ligantes com alta afinidade por proteínas específicas. Assim, após a lavagem dos compostos não ligados, uma matriz é colocada sobre o chip e os espectros são obtidos por ionização com laser. Outra variante do MALDI é o IMS (*Imaging Mass Spectrometry*), que permite a obtenção de dados de massas de peptídeos e proteínas diretamente de seções de tecidos biológicos. Esse método oferece importantes vantagens em relação à análise por imuno-histoquímica, incluindo rapidez e independência do uso de anticorpos. (BARBOSA. *et.al.*2012).

Figura 3 - Ionização

Fonte: BARBOSA. *et.al.*2012

O esquema de imagem a cima explica como é a técnica de ionização usada em proteômica. Como aborda Barbosa, *et. al* (2012) “No ESI, diferentemente do MALDI, uma solução aquosa com o analito é forçada a atravessar uma agulha capilar submetida à alta voltagem.” Essa solução é ejetada como um aerossol de gotas altamente carregadas que, após evaporação do solvente por um fluxo de gás inerte aquecido, geram formas ionizadas do analito.

3.7.3 MALDI-TOF

O método de consiste em uma espectrometria de massa (MS) para identificar biomoléculas, incluindo glicopeptídeos e peptídeos não modificados. O Espectro de massa de tempo de voo de dessorção de laser assistida por matriz espectrofototrometria (MALDI-TOF MS) é um método rápido, preciso e de baixo custo método para caracterizar e identificar proteínas/peptídeos. Recentemente, MALDI-TOF MS tem sido usado como um método confiável e de alto rendimento para a identificação de microrganismos com base nas bactérias de impressão digital proteínas ribossômicas riais, e tem sido usado por vários investigadores para diagnosticar doenças. Entretanto, a complexidade inerente de todo o ser humano prejudica a análise dos dados e afeta a precisão do diagnóstico. Simplificação e estabilização dos espectros MALDI-TOF é a chave para aplicação clínica. (SUN. *et. al.* 2020)

3.8 Técnica de SDS-PAGE

Glicina – SDS-PAGE (também conhecido como Laemmli – SDS-PAGE) 1 e Tricina-SDS-PAGE^{2,3}, com base em glicina-Tris e Tricina-Tris em solução tampão, respectivamente, são as técnicas eletroforéticas comumente usadas para separar proteínas. Os géis de acrilamida usados são frequentemente caracterizados pela concentração percentual total (% T) e os monômeros (acrilamida e o reticulador bisacrilamida) e a concentração percentual do agente de reticulação (% C) em relação à concentração total. Juntos, Laemmli – SDS-PAGE e Tricine – SDS-PAGE podem cobrir uma faixa de peso molecular equivalente a: 1–500 kDa. Ou seja, dependendo dos tamanhos das proteínas a serem pesquisadas se determina a concentração do gel, como também o marcador a ser utilizado (SCHAGGER, 2006).

O SDS é um detergente aniônico (apresenta um grupo carregado negativamente na extremidade polar). Antes de cada aplicação no gel, é necessário preparar as amostras, as mesmas são fervidas por 5 minutos em uma solução tampão contendo SDS e β -mercaptoetanol. A função do β -mercaptoetanol é: reduzir as pontes de dissulfeto que mantêm a estrutura terciária de proteína e do SDS que se liga fortemente à proteína e auxiliar a desnaturação proteica. As proteínas desnaturadas presentes nas amostras adquirem uma forma alongada em forma de tubos cercados por várias moléculas de SDS ao longo da sua cadeia. De forma geral uma molécula de SDS liga-se a dois resíduos de aminoácidos. A solução tampão para as amostras pode conter um corante como o azul de bromofenol, que auxilia na visualização da corrida eletroforética, e o glicerol, que aumentam a densidade final da amostra, fazendo que a amostra permaneça no fundo do poço durante a aplicação. (WILSON, 2010).

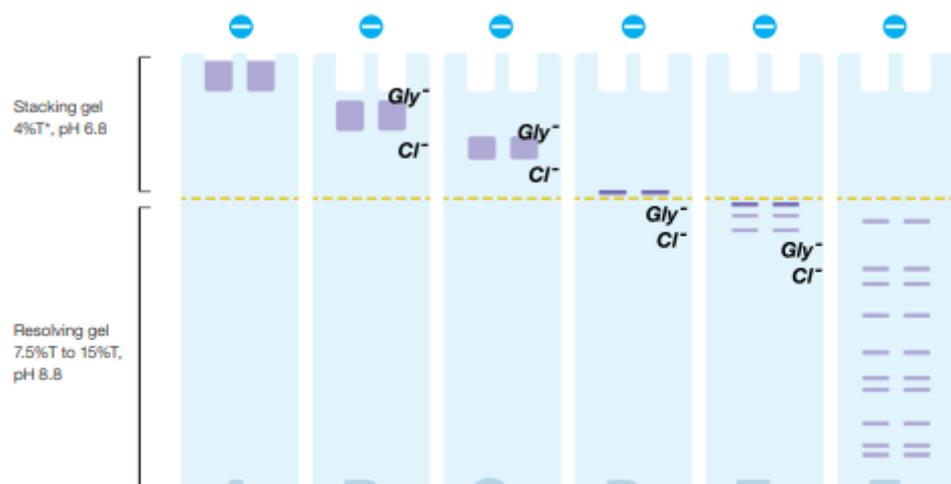
O gel é formado por duas partes, a superior (empilhamento) e o gel inferior (separação). A parte superior o gel de empilhamento e possui poros maiores (aproximadamente 4% de acrilamida), o qual permite que as proteínas migrem livremente e se concentrem passando sob o efeito do campo elétrico. Segundo Wilson (2010):

O efeito de afinamento da banda baseia-se no fato de que íons de glicinato ([glicina]⁻) presentes no tampão de eletroforese possuem uma mobilidade eletroforética menor do que o complexo proteína-SDS ([proteína-SDS]⁻) o qual por sua vez, possui mobilidade menor que íons cloreto (Cl⁻) presentes no tampão (loading buffer) e no tampão do gel de empilhamento. Quando a corrente é ligada, todas as espécies iônicas precisam migrar com a mesma velocidade, do contrário elas funcionam como breque no circuito elétrico.

Uma vez que o glicinato atinge o gel de separação ele fica desprotonado a causa disso é o pH mais elevado fazendo com que a sua mobilidade aumente (gel de empilhamento pH de 6,8 e de separação 8,8). O complexo proteína-SDS quando está carregado negativamente migra para o ânodo, as proteínas possuem a mesma carga líquida por unidade de comprimento, assim migrando no gel de separação com a mesma mobilidade. À medida que as proteínas percorrem o gel ocorre a separação das mesmas que naturalmente possuem tamanhos diferentes, e elas passam por uma ação chamada de propriedades “peneirantes”. Simplificando, quanto menor for a proteína mais facilmente ela atravessa os poros contidos no gel, e o oposto ocorre com as de maiores pesos moleculares que migram de maneira mais retardada por conta da força friccional resultante do efeito peneira do gel. (WILSON, 2010)

Para a visualização das bandas se faz necessário uma técnica de coloração normalmente se utiliza o *Coomassie*, e para que isso seja possível a visualização dos bandamentos as proteínas devem possuir um tamanho mínimo de 0.2 μg . A coloração pode possuir intensidades diferentes que podem ser usadas para estimar razões molares das proteínas e das subunidades de complexos multiproteicos, exceto quando são hidrofóbicos que coram mal. (SCHAGGER, 2006).

Figura 4 - Esquema representativo do gel de poliacrilamida em gel de SDS



Fonte: A guide to polyacrylamide gel electrophoresis and detections. S/A.

A figura acima mostra um esquema de migração de proteínas e íons em solução tampão dentro de um sistema PAGE descontínuo desnaturante. Sendo **A**: amostras desnaturadas são colocadas nos poços; **B**: a voltagem é aplicada e as amostras movem-se no gel. Os íons cloreto já presentes no gel correm mais rápido do que as proteínas ligadas ao SDS e formam uma frente de íons. Os íons glicinato provenientes da solução tampão de corrida e formam uma frente atrás das proteínas; **C**: um gradiente de voltagem é formado entre os íons cloreto e glicinato, que “ensanduicham” as proteínas entre eles; **D**: as proteínas são empilhadas entre as frentes de íons cloreto e glicinato. Na interface entre os géis de empilhamento e de separação, a porcentagem de acrilamida aumenta e o tamanho dos poros diminui. O movimento das proteínas para o gel de separação possui uma maior resistência; **E**: o gel de separação possui o menor tamanho de poro e as proteínas começam a se separar com base apenas no peso molecular, visto que a relação carga-massa é igual em todas as proteínas da amostra; **F**: as proteínas individuais após a separação ficam em padrões de bandas ordenados de acordo com seus pesos moleculares.

O SDS-PAGE é um método frequentemente utilizado, mas ele possui algumas desvantagens como: a técnica não serve para experimentos que tenha objetivos como detectar uma proteína com base na sua atividade biológica, uma vez que a proteína é totalmente desnaturada na análise de SDS-PAGE. Em casos como o citado necessita-se de uma técnica não-desnaturante. (WILSON, 2010)

4 METODOLOGIA

4.1 Casuística

Para os casos de CB foram selecionados 11 voluntários, sendo 08 que procuraram atendimento no ambulatório da Clínica de Odontologia da Faculdade de Odontologia do Centro Universitário CESMAC, e 03 no ambulatório de Cirurgia Bucomaxilo, do Hospital Universitário de Sergipe HU-UFS, em que durante a consulta e realização de exames clínicos, foi identificada presença de lesões malignas na cavidade oral, e estando dentro dos critérios de inclusão, foram convidados para participar do estudo.

Os critérios de inclusão foram:

Grupo CA de boca:

- a. Ambos os sexos, maior de 18 anos;
- b. Tiveram diagnósticos definidos e ou estabelecidos por exames complementares (quando necessário) para CEC, ou CME;
- c. Estavam com doença em atividade;

Grupo Controle:

Foram ainda selecionados, 05 indivíduos, de ambos os sexos, saudáveis, sem história de qualquer tipo de câncer, recrutados aleatoriamente entre os estudantes do próprio laboratório para compor os controles. Após a coleta dos controles foi realizado um *pool* de saliva.

Os critérios de exclusão foram: indivíduos com limitações físicas, cognitivas e ou psicológicas que impossibilitariam de alguma forma a leitura e compreensão dos termos ou qualquer outra etapa da pesquisa e aqueles que não conseguiram doar uma quantidade mínima de amostra saliva, não estavam com a doença em atividade, ou em quaisquer outros critérios de inclusão supra citados.

Todos os indivíduos foram devidamente informados sobre a natureza do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2 Coleta e Processamento das Amostras

A saliva foi coletada por salivagem espontânea após um jejum mínimo de 2hr sem comer ou fumar. O voluntário foi orientado a lavar a boca com água antes da coleta, e em frasco coletor próprio, por salivagem espontânea, foi coletado o volume mínimo de 05 mL.

Os dados clínicos e ou de exames complementares, foram coletados diretamente dos prontuários de anamnese dos participantes

Segundo o protocolo abordado por Pickering *et. al.* no estudo piloto de Oral Oncology (2007) as amostras deveriam ser centrifugadas a 14000rpm, por 20min à 4°C, e armazenadas à -80° C até a análise. No decorrer dos experimentos a microcentrífuga quebrou, e algumas adaptações foram necessárias. Foi usada uma nova centrífuga com velocidade de até 6000rpm em sua velocidade máxima e aumentamos o tempo para 30min. O sobrenadante e o precipitado foram coletados e separados em novos tubos estéreis e congelados a -20°C até que fossem analisados.

Todo o material foi processado e analisado no LADITEC – Laboratório de Diagnósticos de Doenças Complexas e Terapia Celular, localizado no Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

4.3 Quantificação

Após o processamento as proteínas foram quantificadas pelo método de Bradford (BRADFORD, 1976).

Para realizar o cálculo da determinação da concentração de saliva foi realizado o procedimento em triplicata, afim de reduzir as chances de erro. As amostras de saliva foram dispostas em 3 poços cada, adicionado o reagente e levadas para a análise. Para cada amostra de saliva ou controle, foi utilizado 3 poços de uma microplaca, e em cada poço foi adicionado 10 µL de saliva ou controle, adicionando em seguida 190 µL de Bradford, totalizando 200 µL em cada poço, onde esperou-se por 5 minutos, que é o tempo de reação necessário. Após esse tempo, a microplaca foi inserida no equipamento de espectrofotometria FlexStation 3, dentro de um comprimento de onda de 260 nm e 280 nm, e a análise foi realizada.

Com os resultados de absorvância obtidos, foi realizado a média aritmética de cada amostra:

$$\bar{X} = \frac{abs_1 + abs_2 + abs_3}{3}$$

Onde abs são as absorbâncias de cada poço para uma amostra. Com o valor da média das absorbâncias foi realizada a curva de calibração por Bradford afim de obter a concentração mássica das proteínas presentes nas amostras de saliva e do controle, utilizando:

$$x = y - 0,109$$

(0,109, resultado da curva de calibração do Bradford)

Onde x representa a concentração mássica em mg/mL, y é a média aritmética da absorbância de cada amostra. A concentração foi convertida para as unidades $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ devido ao uso de pequenos volumes para a realização do procedimento.

Considerando que os poços do gel de SDS-PAGE utilizados suportam apenas 50 μL , e que seria necessário a utilização de 10 μL de β -mercaptoetanol, foi calculado o maior volume possível para a amostra menos concentrada, ou seja, foi realizado a determinação das concentrações de proteínas que seriam necessárias em cada poço para uma corrida eletroforética adequada, otimizando o uso dos volumes das amostras e padronizando as mesmas.

4.4 Preparo das Amostras antes da Corrida Eletroforética

Antes de cada aplicação das amostras no gel, foi colocada nas mesmas uma quantidade de 10 μL solução tampão contendo SDS e β -mercaptoetanol em novos microtubos e o volume determinado das amostras resultante dos cálculos de quantificação, elas foram aquecidas em uma temperatura de 100°C por 5 minutos. A função do β -mercaptoetanol é reduzir as pontes de disulfeto que mantém a estrutura terciária de proteína e do SDS que se liga fortemente à proteína e auxiliar a desnaturação proteica com isso facilitando a separação das proteínas na eletroforese.

4.5 SDS-PAGE

Após a quantificação os valores foram ajustados e corrigidos para uma mesma concentração de forma que não ultrapassasse o valor máximo de volume comportado pelo poço do gel que é de 50 μL .

A corrida foi em uma cuba de eletroforese- Vert 10 – pertencente ao ICF. O gel de Poliacrilamida a 12% foi preparado e disposto na cuba para corrida eletroforética por aproximadamente 3 horas na voltagem constante de 120 volts, imerso em tampão de corrida

pH 8,3 contendo Tris a 0,025M, Glicina a 0,192M e dodecil sulfato de sódio (SDS) a 1%. Foi utilizado um marcador de peso molecular Spectra™ Multicolor Broad Range Protein Ladder da marca ThermoScientific, com faixa de 300 a 40 kDa para a corrida com as amostras.

Após a finalização da corrida, o gel foi retirado e deixado, *overnight*, imerso em corante *Comassie brilliant blue G-250* a 0,2% em água purificada e metanol, posteriormente a coloração foi fixada com solução composta por 50% de metanol, 10% de ácido acético e água purificada em quantidade suficiente para 100 mL. Após a fixação o gel ficou imerso em água purificada, para hidratá-lo, e então pode ser digitalizado e analisado.

Após a hidratação do gel, ele foi colocado em um scanner para digitalização, transformando em imagem para a leitura e análise do perfil proteico das amostras dos pacientes com lesões malignizáveis e malignas na cavidade oral, o indivíduo controle, ou seja, sem histórico de lesões desta natureza.

4.6 Bioinformática

Para acessar os dados das proteínas presentes na faixa permitida pelos marcadores foi realizada uma pesquisa no banco de dados gratuito Uniprot

Utilizando a barra de pesquisa foram digitadas as palavras-chave: “saliva human” e “cancer oral” e realizada a busca, utilizando o filtro “human” no campo “popular organisms”. Os dados referentes a “massa” e “função” foram selecionados no ícone “editar”, e em seguida foi realizado o download dos dados em formato xlsx, passível de visualizar em programas de planilhas. Com um programa de planilhas foram excluídos os dados não revisados e os fora do intervalo detectado pelo marcador, que está entre 300 e 40 quiloDaltons (kDa), e organizados em ordem decrescente de massa molecular, identificando as faixas do marcador.

As informações foram organizadas comparando as expressões do controle na eletroforese e as expressões dos pacientes com câncer em relação aos dados obtidos do banco, separadamente.

Também foram comparadas as informações de massa molecular e os nomes das proteínas obtidas no banco, confrontando dados de saliva humana versus os dados de pacientes com câncer oral, afim de identificar possíveis proteínas em comum.

4.7 Resultados e discussão

Durante a anamnese dos pacientes e do grupo controle foi feito o levantamento de alguns dados clínicos tais como: idade, origem, gênero, etnia, localização da lesão (para quem tem CB), metástase, tabagista, etilista, histórico familiar e diagnóstico.

Tabela 6 - Dados clínicos dos pacientes e controles

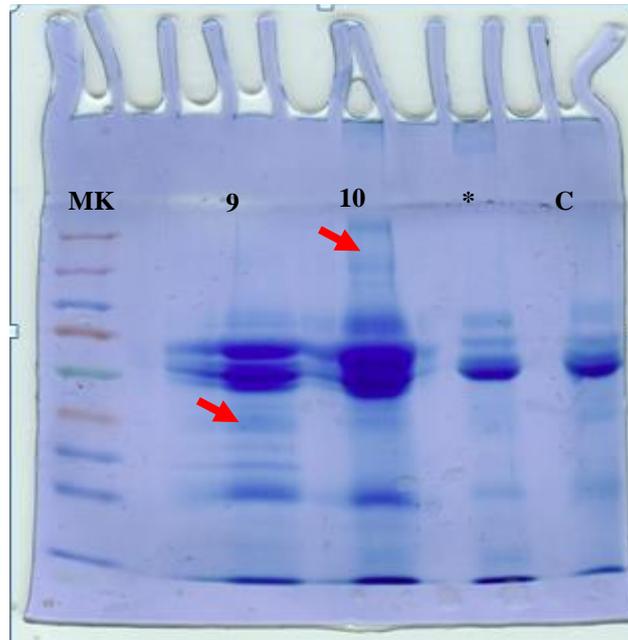
Paciente	Origem	Idade	Gênero	Etnia	Localização	Metástase de Linfonodo	Tabagista	Etilista	Histórico Familiar	Diagnóstico
1	AL	77	F	Branco	Lábio Inferior	Não	Sim	Não	Não	CCE
2	AL	75	M	Branco	Língua	Não	Sim	Sim	Sim	CCE
3	AL	73	F	Preto	Vestíbulo bucal	Não	Sim	Sim	Sim	CCM
4	AL	50	M	Preto	Rebordo alveolar inferior	Não	Sim	Sim	Sim	CCE
5	AL	54	M	Preto	Assoalho da boca	Não	Sim	Não	Não	CCE
6	AL	55	M	Preto	ND	Não	Sim	Não	Não	CCE
7	AL	67	F	Branco	Língua	Não	Sim	Não	Não	CCE
8	AL	77	M	Branco	Palato Mole	Não	Não	Não	Não	CCE
9	SE	32	F	Branco	Palato	Não	Sim	Sim	Sim	CCE
10	SE	60	M	Branco	Palato Mole	Não	Sim	Sim	Sim	CCE
11	SE	76	F	Branco	ND	Não	Sim	Sim	Sim	CCE
Dados de Controle										
1	AL	20	M	Branco	-	-	Não	Não	Sim	-
2	AL	24	M	Branco	-	-	Não	Não	Sim	-
3	AL	21	F	Preto	-	-	Não	Não	Sim	-
4	AL	19	F	Branco	-	-	Não	Não	Não	-
5	AL	25	F	Branco	-	-	Não	Não	Sim	-

Fonte: Próprio autor

Legenda: AL: alagoas; SE: Sergipe; F: feminino; M: Masculino; CCE: Carcinoma de Células Escamosas; CCM: Carcinoma de Células Mioepiteliais; ND: Não disponível.

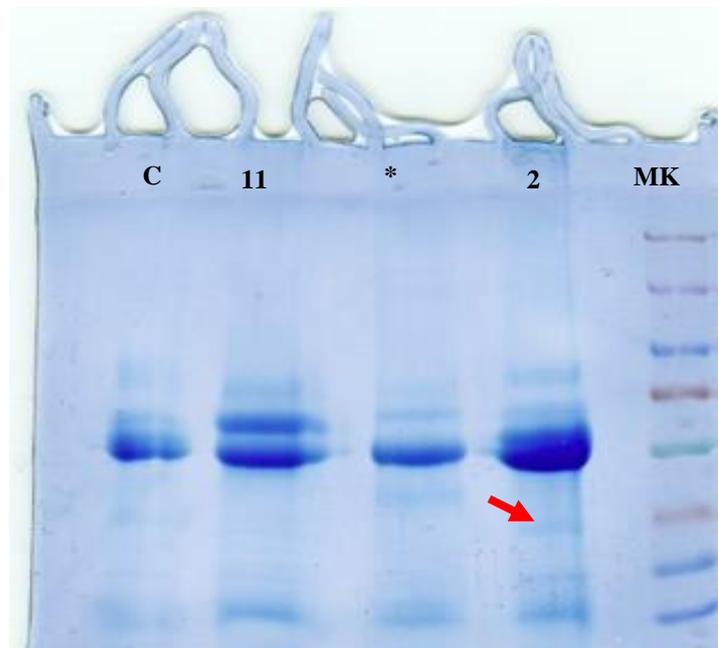
A tabela 6 apresenta os dados clínicos dos voluntários que servem de base para avaliar os critérios de inclusão no estudo. Nos casos dos pacientes 6 e 11 os dados de localização da lesão não estavam disponíveis. Observa-se que a maioria dos pacientes apresenta CCE, reforçando o que a literatura já vem mostrando sobre qual é o tipo de CB que mais acomete a população.

Nos géis de SDS-PAGE foram observadas diferenças na expressão dos indivíduos com CB e *pool* de controles. Conforme as figuras a seguir:

Figura 5 - Experimento 1

Fonte: Próprio autor

Legenda: * controle

Figura 6 - Experimento 2

Fonte: Próprio autor.

Legenda: * controle

Setas em vermelho apontam proteínas expressas de formas diferentes entre pacientes com CB e controle. Como mostrado na figura.

Podemos observar nas figuras 5 e 6 que os pacientes e os controles se apresentam perfil de expressão de proteínas semelhante, porém foi possível observar que nos pacientes 2, 9 e 10 um padrão de bandas diferente do apresentado pelos controles e até mesmo entre alguns dos demais pacientes com CB.

Os resultados apresentados em gel mostram uma superexpressão proteica nos pacientes com CB, indicando que há perda dos mecanismos normais de controle que regulam a sobrevivência, a proliferação e a regulação celular, ou seja, ocorre uma condição fisiológica anormal, o que implica em proteínas que provavelmente não apareceriam em condições normais agora aparece, ou proteínas normalmente encontradas na mucosa bucal, mas em quantidades maiores que a convencional.

Afim de identificar possíveis proteínas que se expressam na saliva de indivíduos normais e com CB foi realizada uma análise de uma bioinformática no banco de dados UNIPROT, selecionando proteínas revisadas pelo UNIPROT e dentro da faixa do marcador usado na técnica SDS-PAGE que é de 300 a 40 kDa, essas proteínas que aparecem em câncer de boca e indivíduos saudáveis dentro da faixa do marcador usado. Os nomes, códigos de entrada do banco de dados e massas presentes no intervalo do marcador foram dispostos na tabela a seguir:

Tabela 7 - Dados de Proteínas - Câncer Oral

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína
242.984	P27708	Proteína CAD
228.544	Q15154	Proteína de material 1 pericentriolar
162.461	Q14191	Síndrome de Werner helicase dependente de ATP
152.757	P35916	Receptor 3 do fator de crescimento endotelial vascular
138.641	Q2M3G0	ATP-ligação cassette subfamília B membro 5
127.122	Q6ZRV2	Proteína FAM83H
121.895	P80192	Proteína quinase quinase quinase 9 ativada por mitogênio
116.671	O75665	Proteína da síndrome 1 oral-facial-digital
114.757	P16615	Retículo sarcoplasmático / endoplasmático cálcio ATPase 2
114.078	Q5XXA6	Anoctamina-1
109.407	Q2KHM9	Proteína moonraker
105.648	Q9ULD6	Proteína voltada para dentro
104.854	O43707	Alfa-actinina-4
96.686	Q6PJF5	Proteína romboide 2 inativa
91.882	Q12929	Substrato 8 do receptor do fator de crescimento epidérmico
91.611	P57078	Serina / treonina-proteína quinase 4 de interação com o receptor
90.000	Q8IU80	Protease serina 6 transmembrana
89.614	P21580	Proteína 3 induzida por fator de necrose tumoral alfa
88.415	P05556	Integrina beta-1

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína
86.564	O14920	Inibidor do fator nuclear kappa-B quinase subunidade beta
85.226	Q9UHB6	Domínio LIM e proteína de ligação à actina 1
82.681	Q16659	Proteína quinase 6 ativada por mitogênio
73.680	P38646	Proteína de estresse 70, mitocondrial
68.810	Q5T1V6	Provável RNA helicase dependente de ATP DDX59
65.841	Q01546	Queratina, citoesquelético tipo II 2 oral
59.756	P04040	Catalase
55.686	P31749	RAC-alfa serina / treonina-proteína quinase
53.704	P05787	Queratina, citoesquelético tipo II 8
53.533	Q9UBG3	Cornulina
52.972	O60687	Proteína SRPX2 contendo repetição de sushi
52.865	Q9NST1	1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase PNPLA3
52.391	Q13228	Metanotiol oxidase
51.834	Q13882	Proteína-tirosina quinase 6
51.268	P08779	Queratina, citoesqueleto tipo I 16
50.023	Q9BSI4	Fator nuclear 2 de interação com TERF1
49.588	P13646	Queratina, citoesqueleto tipo I 13
48.487	P35900	Queratina, citoesqueleto tipo I 20
48.356	Q02556	Fator regulador de interferon 8
48.106	Q04695	Queratina, citoesquelético tipo I 17
47.878	O14763	Membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral 10B
47.166	P60484	Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato 3-fosfatase e proteína fosfatase de especificidade dupla PTEN
46.786	Q8TAX9	Gasdermin-B
46.738	Q9UK53	Inibidor de proteína de crescimento 1
46.154	Q15119	[Piruvato desidrogenase (transferência de acetil)] isoenzima 2, mitocondrial
44.279	Q03113	Subunidade alfa-12 da proteína de ligação ao nucleotídeo guanina
44.106	P08727	Queratina, citoesquelético tipo I 19
43.653	P04637	Antígeno tumoral celular p53
42.332	P38159	Proteína do motivo de ligação ao RNA, cromossomo X
42.119	Q9H668	Subunidade STN1 do complexo CST
41.861	Q15198	Proteína semelhante a receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas

Fonte: Próprio autor.

Proteínas encontradas no banco de dados UNIPROT relacionadas a Câncer de boca que estão dentro da mesma faixa de peso molecular das proteínas expressas apresentadas no gel de SDS-PAGE.

Tabela 8 - Dados de Proteínas - Controle

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína
150.528	Q9P2D0	Inibidor de tirosina quinase de Bruton
129.383	P07996	Trombospondina-1
113.748	Q02413	Desmogleína-1
107.533	P32926	Desmogleína-3

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína
104.898	Q6VY07	Proteína 1 de classificação de cluster ácida de fosfofurina
101.283	Q14CN2	Regulador 4 do canal de cloreto ativado por cálcio
99.962	Q02487	Desmocolina-2
98.994	Q13822	Ectonucleotídeo pirofosfatase / membro da família fosfodiesterase 2
97.202	O43490	Prominin-1
93.386	Q7RTX0	Receptor de sabor tipo 1 membro 3
91.883	Q8N271	Prominin-2
90.763	P19634	Trocador de sódio / hidrogênio 1
88.893	O95479	Proteína bifuncional endoplasmática GDH / 6PGL
87.302	P54886	Delta-1-pirrolina-5-carboxilato sintase
86.988	Q7LBE3	Família transportadora de soluto 26 membro 9
86.678	P09958	Furina
83.869	P05164	Mieloperoxidase
83.284	P01833	Receptor de imunoglobulina polimérica
80.288	P22079	Lactoperoxidase
78.475	Q8NFT8	Receptor relacionado ao fator de crescimento epidérmico tipo Delta e Notch
78.182	P02788	Lactotransferrina
77.839	Q6P3S6	F-box apenas proteína 42
77.064	P02787	Serotransferrina
76.795	P06731	Molécula de adesão celular relacionada ao antígeno carcinoembrionário 5
72.324	O00472	Fator de alongamento ELL2 de RNA polimerase II
49.172	Q8N4F0	BPI contendo o membro da família B 2
48.963	O95081	Domínio Arf-GAP e proteína 2 contendo repetição de FG
48.207	P20061	Transcobalamina-1
47.696	O15554	Proteína 4 de canal de potássio ativada por cálcio de condutância intermediária
46.810	Q9H8J5	Proteína 1 contendo domínio MANSC
46.294	Q8TB45	Proteína que interage com mTOR contendo domínio DEP
46.251	P25103	Receptor de substância P
45.675	P05154	Inibidor da serina protease plasmática
45.588	Q9NQL2	Proteína D de ligação a GTP relacionada a Ras
45.333	Q8NBJ4	Proteína de membrana de Golgi 1
45.205	P00738	Haptoglobina
45.097	Q8WUD6	Colinofosfotransferase 1
45.016	Q8WV24	Domínio semelhante à homologia de pleckstrina membro da família A 1
44.956	Q8N4Y2	Proteína 4A contendo domínio de ligação de cálcio de mão EF
44.917	O60663	LIM homeobox fator de transcrição 1-beta
43.501	Q15782	Proteína 2 semelhante a quitinase-3
42.645	P41145	Receptor opioide do tipo Kappa
41.713	Q8WZ79	Desoxirribonuclease-2-beta
40.799	P02812	Proteína 2 rica em prolina salivar básica

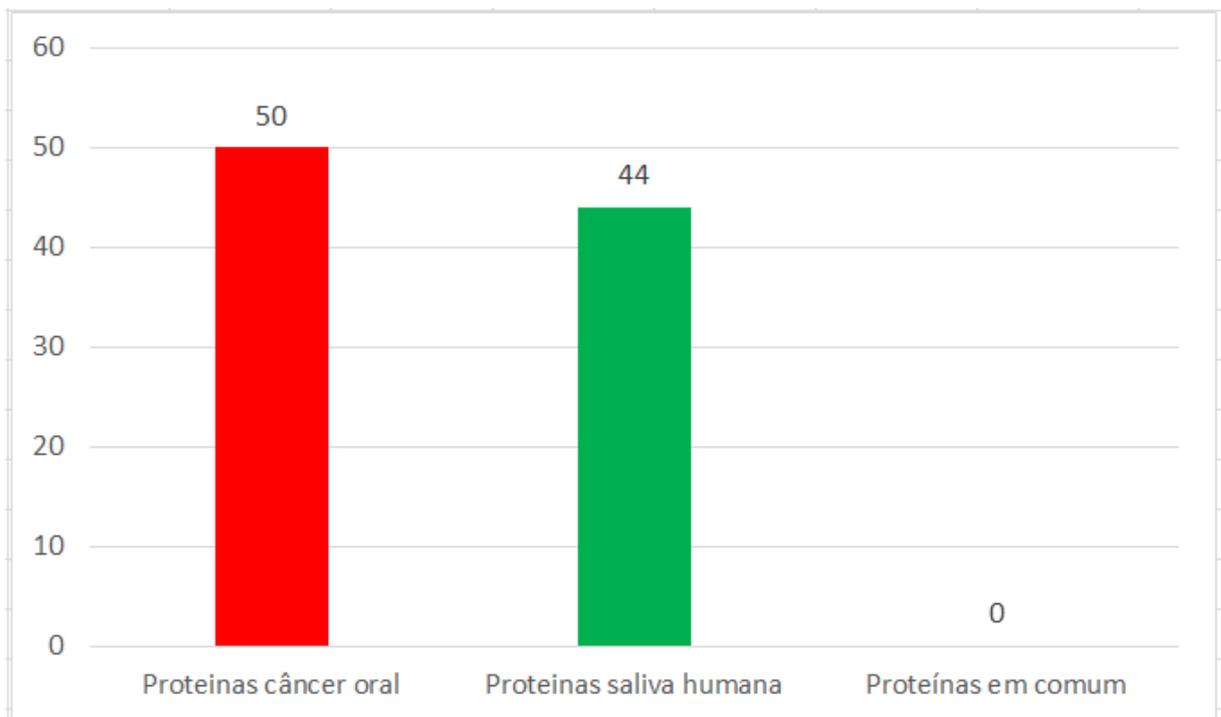
Fonte: Próprio autor.

Proteínas encontradas no banco de dados UNIPROT relacionadas ao controle que estão dentro da mesma faixa de peso molecular das expressas apresentadas no gel de SDS-

PAGE. Nota-se também nas tabelas 9 e 8 que o número de proteínas encontradas em CB (n=50) é maior quando comparado a indivíduos controle (n=44).

Um fato que chama atenção é que não foram observadas proteínas em comum entre os indivíduos com CB e controles, o que leva a hipótese que há de fato uma alteração nos mecanismos regulatórios em pacientes com CB, fazendo com que ocorra essa discrepância no perfil proteico entre as pessoas saudáveis e pacientes com algum tipo de patologia na cavidade oral.

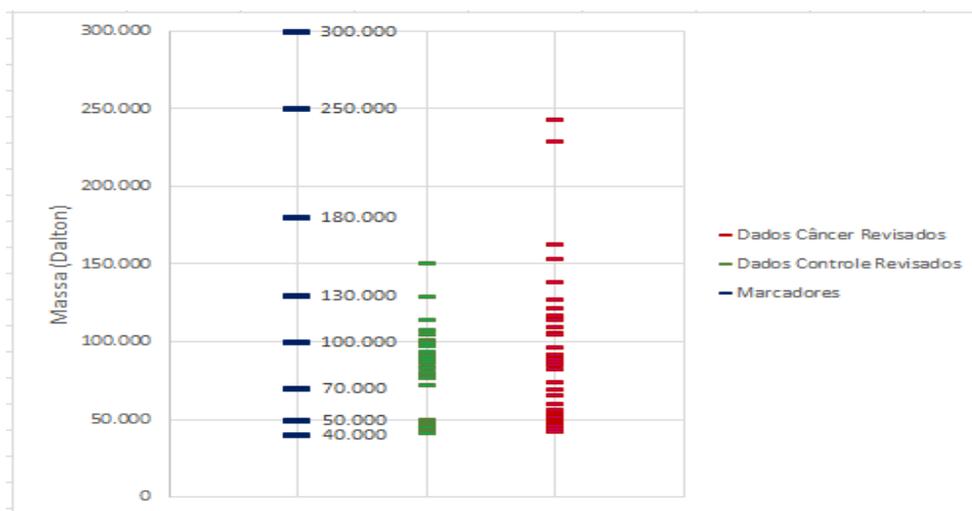
Gráfico 1 - Quantidade de proteínas em câncer de boca x controle



Fonte: Próprio autor

O gráfico 1 mostra numericamente a diferença entre a quantidade de proteínas resultante da análise de bioinformática encontradas em CB e em pessoas saudáveis que se expressam dentro da faixa de 300 a 40 kDa. Isso corrobora que há uma diferença significativa na quantidade de proteínas presentes na mucosa oral de indivíduos com CB em relação a uma pessoa saudáveis.

Gráfico 2 – Representação das proteínas expressas em SDS-PAGE



Fonte: Próprio autor

O gráfico ilustrativo acima representa os resultados atingidos na eletroforese e que foi compilado com os dados obtidos na bioinformática, e que podem estar presentes nas amostras usadas nos experimentos correspondentes aos intervalos das faixas do marcador. Também foram detectadas proteínas faixas entre 70 a 50 kDa em CB e que não apareceram nos controles, com isso apresentadas no gráfico 2 a fim de facilitar a visualização dos resultados obtidos na eletroforese. Segundo os achados na bioinformática dessas proteínas entre 70 a 50 kDa expressas podem ser: Provável RNA helicase dependente de ATP DDX59, Queratina, citoesquelético tipo II 2 oral, Catalase, RAC-alfa serina / treonina-proteína quinase, Queratina, citoesquelético tipo II 8, Cornulina, Proteína SRPX2 contendo repetição de sushi, 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase PNPLA3, Metanotiol oxidase, Proteína-tirosina quinase 6, Queratina, citoesqueleto tipo I 16, Fator nuclear 2 de interação com TERF1. Em apenas um paciente com CB foi encontradas proteínas entre as faixas de 250 a 180 kDa e são elas: Proteína CAD, Proteína de material 1 pericentriolar. Tais proteínas podem servir como um forte indicativo de fisiopatologias na cavidade oral, e serem utilizadas como foco de interesse para estudos e com um alto potencial de diagnóstico clínico.

Na literatura observa-se também que a maioria das proteínas encontradas em câncer de boca tem um baixo peso molecular como de 11 kDa referente as interleucinas. As interleucinas foram consideradas como potenciais biomarcadores de carcinoma. Mas isso não significa que apenas proteínas de baixo peso molecular estão relacionadas ao câncer, já que

ocorreu um perfil diferente nos casos de CB em relação ao controle. REZAEI *et. el.*, 2018, apud ARELLANO-GARCIA, 2008.

A eletroforese é uma técnica que permite a identificação de diferentes pesos moleculares, podendo ser utilizada inicialmente para triagem como norteadora para métodos mais específicos. Dessa forma, é possível utilizar a eletroforese para identificar o perfil de expressão proteína da saliva como foi realizado neste estudo, permitindo adaptar e avaliar qual técnica é mais adequada de acordo com o proteoma encontrado. Como citado anteriormente existem algumas técnicas específicas para identificar proteínas como: as cromatografias, MALD-TOF, Ionização, Espectrofotometria de massa, entre outras.

Nos apêndices desse trabalho contém todos os dados de proteínas pesquisadas, dentro das faixas do marcador de 300 kDa a 40 kDa, contendo informações como: entrada, nome de entrada no banco de dados, nome da proteína, massa e função.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados apresentados nota-se que a técnica de SDS-PAGE se mostrou eficiente como método de triagem para identificação do perfil de proteínas expressas em saliva, essa técnica pode ser associada a outras para identificar e quantificar proteínas como: as cromatografias, MALD-TOF, Ionização e Espectrometria de massa, por exemplo, podem reforçar esses resultados.

Foi identificada uma diferença no perfil de expressão das proteínas em saliva entre indivíduos com CB e normais (controles), a causa disso pode se por que em pessoas doentes há uma perda dos mecanismos regulatórios resultando em uma produção exacerbada de proteínas. Outro fato observado é que ocorre expressão em outras faixas moleculares diferentes do controle, sugerindo que proteínas que não seriam normalmente encontradas em pessoas saudáveis se expressaram em CB.

A bioinformática é uma análise importante para corroborar os estudos experimentais em proteoma, uma vez que a esse tipo de ferramenta pode servir como uma base para indicar o que poderá ser encontrado em uma técnica qualitativa e quantitativa, nesse caso as proteínas que podem ser encontradas nas amostras dos voluntários participantes deste estudo.

A técnica de SDS-PAGE é de baixo custo e pode ser usada para triagem em estudo de proteoma. As vantagens da eletroforese em gel de SDS-PAGE e pesquisa de proteínas são inúmeras e mostram benefícios tanto para comunidade científica quanto a população no geral que poderão usufruir dessas técnicas em um futuro breve.

A saliva pode ser uma fonte inovadora para investigar ou extrair novos candidatos a biomarcadores moleculares. A sua coleta é uma alternativa ao demais fluidos biológicos como por exemplos: sangue, e poderá ser utilizada para um possível diagnóstico, e também de fácil obtenção e barata, mais confortável para o paciente, e pode diminuir do número de biopsias o que pode aumentar a sobrevida do paciente.

À medida que a tecnologia aplicada nas ciências da saúde avança, leva-se a pensar que em um futuro breve as análises moleculares se tornarão mais acessíveis e corriqueiras, essas técnicas já são consideradas padrão ouro tanto para descoberta de patologias quanto para auxiliar nos tratamentos, além de ajudar cada vez mais os profissionais da área e abrindo um leque de possibilidades, e até mesmo auxiliando a melhoria no prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

- ABATI, Silvio. *et. al.* Oral câncer and precancer: A narrative review on the relevance of early diagnosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/24/9160/htm> Acesso em: 25 jan 2021.
- ALMEIDA, Patrícia Del Vigna de. Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. *The Journal*. 2008. Disponível em: <http://oralpathol.dlearn.kmu.edu.tw/case/Journal%20reading-intern-08-04/Saliva-function-composition-J%20Comtemp%20Dent%20Pract-2008.pdf> Acesso em: 26 jan. 2021
- ARDUINO, Paolo G. *et. al.* Possible role for interleukins as biomarkers for montality and recurrence in oral cancer. *Sage Journals*. 2015. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.5301/jbm.5000142> Acesso em: 30 jan. 2021.
- BARBOSA, Eduardi Buzolin. *et. al.* Roteômica: metodologias e aplicações no estudo de doenças humanas. *Revista Associação Médica Brasileira*. 2012. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000300019 Acesso em: 26 jan. 2021.
- CASTAGNOLA, M. *et.al.* Potential applications of human saliva as diagnostic fluid. *NCBI*. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272865/> Acesso em: 20 jan. 2021.
- CHANG, Ya-Ting. *et. al.* Verification of Saliva Matrix Metalloproteinase-1 as a Strong Diagnostic Marker of Oral Cavity Cancer. *NCBI*. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463746/> Acesso em: 20 jan 2021.
- CHIANEH, Yousef Rezaei. Biochemical markers in saliva of pasienst with oral squamous cell carcinoma. *ScienceDirect*. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2222180814604126?via%3Dihub>. Acesso em: 27 jan. 2021.
- CHRISTOU, Konstantinos A. *et. al.* The regulation of serum resistin levels in metabolically healthy and unhealthy obese individuals. *Springer Link*. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42000-020-00201-1> Acesso em: 23 jan. 2021.
- CHU, Hao-Wei. *et. al.* Identification of Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detections with Untargeted and targeted Quantitative Proteomics Approaches. *NCBI*. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731081/> Acesso em: 20 jan. 2021.
- DEY, Kaushik Kumar. *et. al.* Mechanistic atributes of S100A7 (psoriasin) in resistance of anoikis resulting tumor progression in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *BMC*. 2015. Disponível em: <https://cancerbiomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-015-0226-9> Acesso em: 26 jan. 2021.
- DUMUS, Nedim. *et. al.* Characteristics of cancer paients in the world trade center environmental health center. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol. 19, No. 19. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/19/7190> Acesso em: 25 jan. 2021.

ELECTROPHORESIS. A guide to polyacrylamide gel electrophoresis and detection. Bio-Rad. S/A. Disponível em: <https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/Bulle> Acesso em: 08 abr. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro : Inca, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Alagoas e Maceió - Estimativa dos casos novos. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/alagoas-maceio> Acesso em: 22 jan. 2021

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Tipos de câncer de boca. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca>. Acesso em: 22 jan. 2021

GALLO, Crescenzo. *et. al.* Potential salivary proteomic markers of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Genomics & Proteomics*. 2016. Disponível em: <https://cgp.iijournals.org/content/13/1/55.long> Acesso em: 26 jan. 2021.

GUG, Ioana Tiuca. *et. al.* Salivary biomarkers detection: Analytical and immunological methods overview. *ScienceDirect*. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165993618306277> Acesso em: 27 jan. 2021.

HUANG, Zhen-Bo. SHENG, Gui-Qing. Interleukin-1 β with learning and memory. *Springer Link*. 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12264-010-6023-5> Acesso de: 23 jan. 2021.

KAR, Ankita. *et. al.* Improvement of oral cancer screening quality and reach the promise of artificial intelligence. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, Vol. 49, No. 8. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jop.13013> Acesso em: 24 jan. 2021.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. *Farmacologia Básica e Clínica-12^a ed.* McGraw Hill Brasil, 2014

KUMAR, Vinay. *Robbins & cotran-patologia bases patológicas das doenças 8^a ed.* Elsevier Brasil, 2010.

LIU, Chunlei. *et. al.* SLC3A2 is a novel endoplasmic reticulum stress-related signaling protein that regulates the unfolded protein response and apoptosis. *Plosone*. 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0208993> Acesso em: 30 jan. 2021.

MORIKAWA, Takamichi. *et. al.* Countemesure and opportunistic. *ScienceDirect*. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837520304838?via%3Dihub> Acesso em: 27 jan. 2021.

NAKAGURO, M., NAGÃO, T. Epithelial – Myoepithelial Carcinoma. *ScienceDirect*. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875918120300751#!> Acesso em: 02 mar. 2021

NEVILLE, Brad W. *et. al.* *Patologia Oral e Maxilofacial.* Elsevier. 4^a ed. 2016.

- ONCOGUIA. Estadiamento de Câncer de Boca e Orofaringe. Equipe Oncoguia. 2020. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estadiamento-do-cancer-de-boca-e-orofaringe/7429/279/#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20de%20boca%20e,que%20significa%20um%20est%C3%A1gio%20inferior> Acesso em: 14 mar. 2021
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Folha Informativa-Câncer. 2018. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094#:~:text=Os%20tipos%20de%20c%C3%A2ncer%20mais,1%20C8%20mil%C3%A3o%20de%20casos\).Tamb%C3%A9m](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094#:~:text=Os%20tipos%20de%20c%C3%A2ncer%20mais,1%20C8%20mil%C3%A3o%20de%20casos).Tamb%C3%A9m). Acesso em: 26 jan.2021
- OSORIO, Natália Maria. et. al. Saliva e Saúde Bucal. Revista portuguesa de estomatologia, medicina dentária e cirurgia maxilofacial. 2000. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/33956/1/WU113_LUIh%20S_AN_2000.pdf Acesso em:26 jan. 2021
- PATIL, A. et. al. Ultra-sensitive high performance liquid chromatography–laser-induced fluorescence based proteomics for clinical applications. ScienceDirect. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1874391915300038>. Acesso em: 27 jan. 2021
- PICKERING, Victoria. JORDAN, Richard CK. SCHMIDT, Brian L. Elevated salivary endothelin levels in oral cancer patients - a pilot study. Oral oncology, ScienceDirect. 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837506000054> Acesso em: 27 jan. 2021
- RAFFAT, Muhammad Arsalan. et. al. Expression of Saalivary S100A7 levels in stage I oral submucous fibrosis: A clinical and Laboratory Study. NCBI. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445966/> Acesso em:20 jan. 2021.
- REZAEI, Farzad. et. al. Evaluation of serum and salivary Interleukin-6 and Interleukin-8 levels in oral squamous cell carcinoma patients systematic review and Meta-Analysis. Journal of Interferon & Cytokine Research, Vol. 39, No. 12. 2019. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jir.2019.0070> Acesso em: 26 jan.2021.
- SCHÄGGER, Herann. Tricine–sds-page. Nature protocols, v. 1, n. 1, p. 16, 2006. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nprot.2006.4> Acesso em: 20 mar. 2021.
- SHAN, Jing. et. al. Discovery and preclinical validation of proteomic biomarkers in saliva for early detection of OSCC. Wiley Online Library. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/odi.12971> Acesso em: 24 jan. 2021.
- SINGH, Prerana. VERMA, Jitendra K. SINGH, Jayant Kumar. Validation of Salivary Markers, IL-1 β , IL-8 and Lgals3bp for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in an Indian Population. NCBI. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192911/> Acesso em: 20 jan. 2021.
- SIVADASAN, Priya. et. al. Salivary proteins from dysplastic leukoplakia and oral squamous cell carcinoma and their potential for early detection. ScienceDirect. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187439191930346X?via%3Dihub> Acesso em: 27 jan. 2021.

SUN, Jiaojiao. *et. al.* Evaluation of prostate cancer based on MALDI-TOF MS fingerprinting of nanoparticle-treated serum proteins/peptides. ScienceDirect. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039914020306226>. Acesso em: 27 jan. 2021.

TORRENTE-RODRIGUEZ, R. M. *et. al.* Electrochemical bioplatfoms for the simultaneous determinations of interleukin (IL)-8 mRNA and IL-8 protein oral cancer biomarkers in raw saliva. ScienceDirect. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0956566315304796?via%3Dihub> Acesso em: 27 jan. 2021.

TU, Yiming. *et. al.* S100A11 functions as novel oncogene in glioblastoma via S100A11/ANXA2/NF-k8 positive feedback loop. Wiley Online Library, Vol. 23, No. 10. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcmm.14574> Acesso em: 24 jan. 2021.

UNIPROT. Disponível em: <https://www.uniprot.org/> Acesso em: 26 jan. 2021

UNIPROT. UniProtKB – P29034 (S10A2_HUMAN). 2018. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprot/P29034> Acesso em 26 jan. 2021.

WANG, Chun-I. *et. al.*. Association of overexpressed karyopherin alpha 2 with poor survival and its contribution to interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase expression in oral cancer. Wiley Online Library. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25145> Acesso em: 24 jan. 2021.

WANG, K. *et. al.* Evaluation of synuclein-y levels by novel monoclonal antibody in saliva and cancer tissues from oral squamous cell carcinoma patients. AEPRESS, Vol. 67, No. 3. 2020. Disponível em: http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=6618&category_id=160&option=com_virtuemart&vmchck=1&Itemid=1 Acesso em: 26 jan. 2021.

WARNAKULASURIYA, Saman. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. ScienceDirect. 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837508001838> Acesso em: 27 jan.2021.

WILSON, Keith; WALKER, John. Principles and techniques of biochemistry and molecular biology. Cambridge university press, 2010.

WINDER, Abigail D. *et. al.* Synuclein- γ (SNCG) in Uterine Serous Carcinoma Impacts Survival: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study. NCBI. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360512/> Acesso em: 20 jan. 2021.

WU, Chih-Ching. *et. al.* Saliva proteome profiling reveals potential salivar biomarker for detection of oral cavity squamous cell carcinoma. Wiley Online Library, Vol. 15, No. 19. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pmic.201500157> Acesso em: 24 jan. 2021.

ZIELINSKA, Kinga. Salivary IL-17A, IL-17F, and TNF- α Are associated with disease advancement in patients with Oral and Oropharyngeal Cancer. NCBI. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7443019/> Acesso em: 20 jan. 2021

iremos possibilitar que o voluntário faça a coleta em local reservado (sala de coleta, consultório ou banheiro privativo) preservando a privacidade do mesmo.

c) Material de biópsia – Quando houver indicação clínica, uma biópsia será realizada, sob anestesia local, para a retirada de um fragmento para análise histopatológica, e desse fragmento, será solicitado uma amostra para análise molecular. Uma pequena sutura e o uso de analgésicos e anti-inflamatórios podem ser prescritos aos pacientes para minimizar o desconforto do procedimento. Vale lembrar que a biópsia é um procedimento de rotina no diagnóstico de lesões malignas e ou supostamente malignizáveis. Para aqueles pacientes que já fizeram a biópsia em um outro momento, será solicitado uma amostra do fragmento parafinado (FFPE) ou da lâmina. E importante também deixar claro que usaremos apenas amostras daqueles pacientes voluntários que tiveram indicação clínica, **nenhum voluntário, seja paciente e ou controle, será submetido a uma biópsia apenas para coleta de amostra para este projeto.**

MATERIAL COLETADO

() Saliva

7. Que caso seja necessário, **AUTORIZO** também a pesquisa de meus dados clínicos e complementares nos prontuários físicos e ou eletrônicos.

8. Que eu **AUTORIZO** e **DISPONIBILIZO** as amostras coletadas e/ou não utilizadas para armazenamento e inclusão no **REPOSITÓRIO DE BIOAMOSTRAS** do **LADITEC** e posteriormente em um **BIOBANCO** da **UFAL**.

9. Que os riscos à minha saúde física e mental serão mínimos. Tanto os procedimentos de coleta de SP quanto às biópsias serão feitos por pessoal qualificado e habilitado, com rigoroso protocolo de antissepsia e anestesia (quando aplicado), minimizando os possíveis riscos de complicações como sangramento, dor, inchaços, vermelhidão e infecção. Aqui, reitero que a biópsia é procedimento realizado apenas por indicação clínica e não uma solicitação desse projeto, que neste caso, irá solicitar uma amostra do fragmento por ocasião de uma biópsia realizada de rotina, por indicação clínica.

10. Que imediatamente ao término do projeto, irei receber um laudo com o perfil genético dos marcadores presentes nas minhas amostras analisadas. Que em se tratando de um projeto longo, com uma análise complexa, a minha contribuição vai ser útil muito mais para os futuros pacientes que poderão usufruir quando esses marcadores identificados e validados estarão disponíveis na rotina para diagnóstico. O **LADITEC** disponibilizará o diagnóstico com esses marcadores a toda comunidade, assim como já faz para alguns marcadores de doenças hematológicas (**JACK 2** e **BCR-ABL**).

11. Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

12. Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade e/ou prejuízo.

13. Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa. A minha identidade será convertida em um código combinando letras e números, e somente os pesquisadores responsáveis terão acesso aos meus dados de identificação. E que caso seja necessário, a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

14. Que o estudo não acarretará nenhuma despesa para mim.

15. Que eu serei indenizado por qualquer dano que venha a sofrer com a participação em etapas diretamente relacionadas com a essa pesquisa descritas nesse TCLE. Não caberá indenização por danos ocasionados nos procedimentos de diagnósticos clínicos e complementares, assim como também nos procedimentos cirúrgicos, e ou tratamentos de quaisquer tipos, referentes à sua doença e não relacionados diretamente com essa pesquisa.

16. Que eu receberei uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

17. Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e **DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.**

Contato de urgência:

Prof. Dr. Carlos Arthur C. Almeida

Universidade Federal de Alagoas - Escola de Enfermagem e Farmácia
-LADITEC

End. Av. Lourival Melo Mota, s/n

Tabuleiro dos Martins

CEP:57072-900

Maceió – AL

Ou

Domicílio: R. Projetada, S/N; Q-S5; Lote-V. Barramar III

Cidade: Barra de São Miguel

Telefone: 996631521

Profa. Dra Sonia Maria Soares Ferreira

Centro Universitário CESMAC

Rua Cônego Machado, 825, Edifício Dr José Medeiros

Farol, Maceió, Al

57051 160

Ou

Domicílio: Hamilton de Barros Coutinho, 209, apto. 503

Cidade: Maceió

Telefone: 993112679

Profa. Dra Vanessa de Carla Batista dos Santos

Centro Universitário CESMAC

Rua Cônego Machado, 825, Edifício Dr José Medeiros

Farol, Maceió, Al

57051 160

Ou

Domicílio: Av. Júlio Marques Luz, 877; apto. 104.

Cidade: Maceió

Telefone: 33275021

Endereço d(os,as) responsável(is) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Universidade Federal de Alagoas

Prof. Dr. Carlos Arthur Cardoso Almeida

Endereço: R. Projetada, S/N;

Complemento: Q-S5; Lote-V

Bairro: /CEP/Cidade: Barramar III; 57180-000; Barra de São Miguel

Telefones p/contato: 996631521

Centro de Universitário CESMAC

<p>Prof. Dra. Sonia Maria Soares Ferreira</p> <p>Endereço: Rua Hamilton de Barros Coutinho</p> <p>Bloco: /Nº: /Complemento: 209, apto. 503</p> <p>Bairro: /CEP/Cidade: Jatiúca, 57035 690, Maceió</p> <p>Telefones p/contato: 993112679</p>

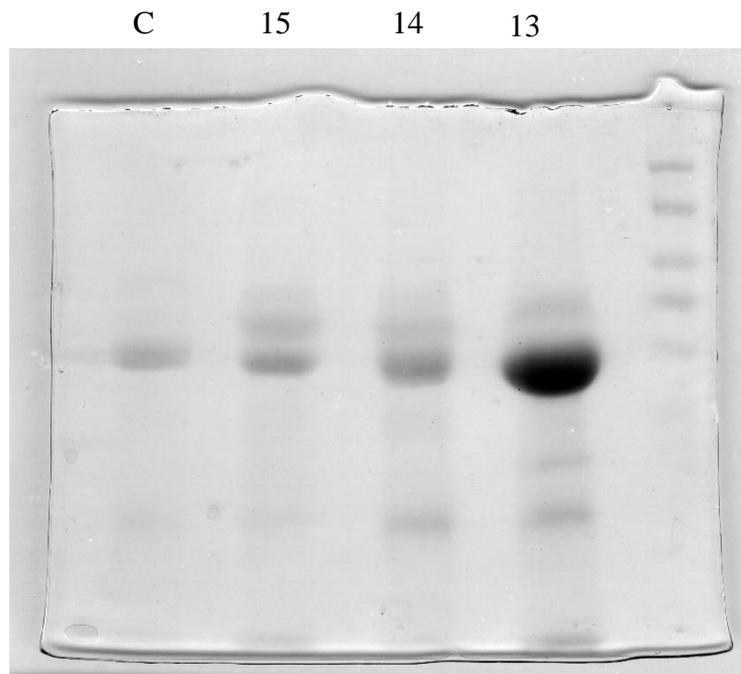
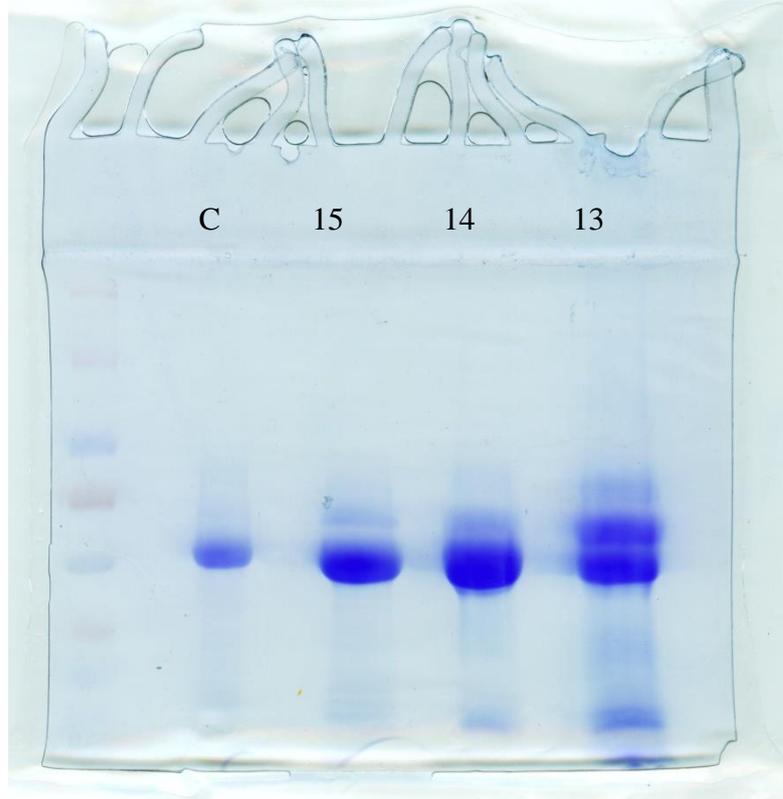
ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

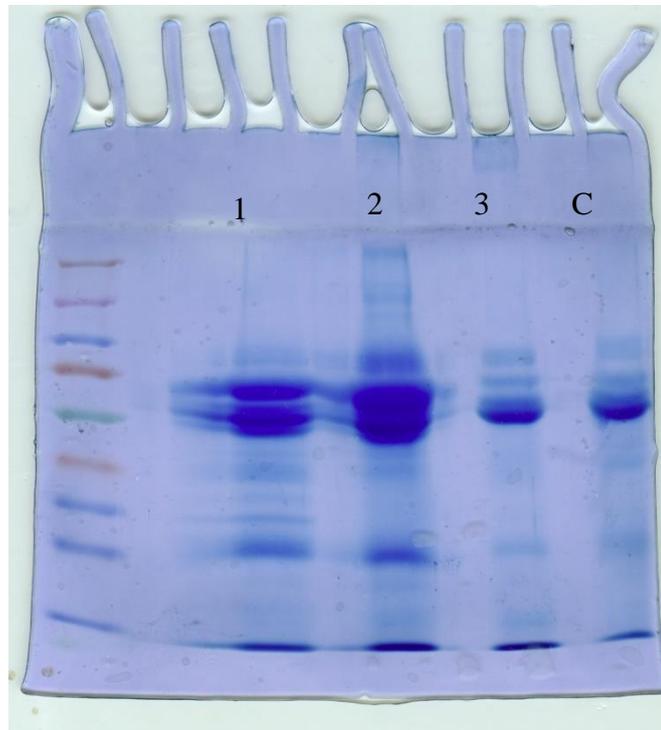
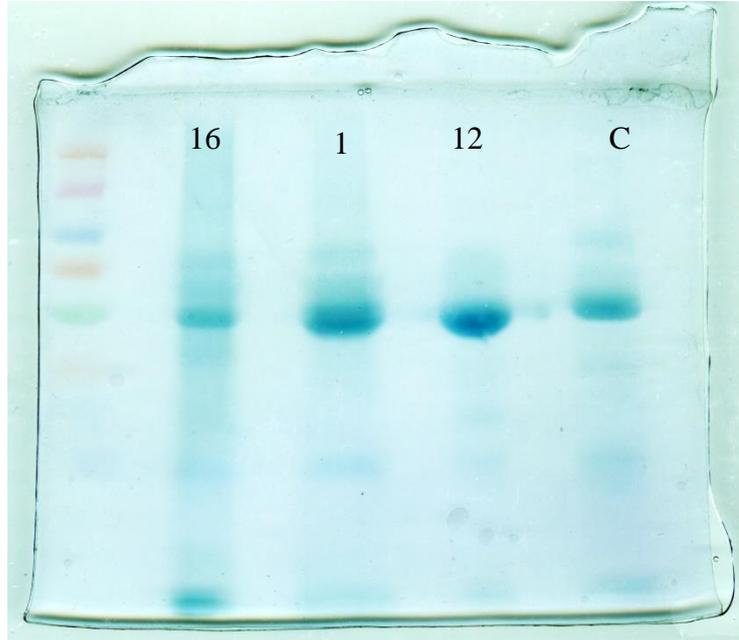
<p><u>Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas,</u></p> <p><u>Prédio da Reitoria, 1º Andar, Campus A. C. Simões, Cidade Universitária.</u></p> <p><u>Telefone: 3214-1041</u></p> <p>Ou</p> <p><u>Comitê de Ética em Pesquisa do CESMAC</u></p> <p><u>Rua Cônego Machado nº 917. Farol.</u></p> <p><u>Telefone: 3215-5062</u></p>

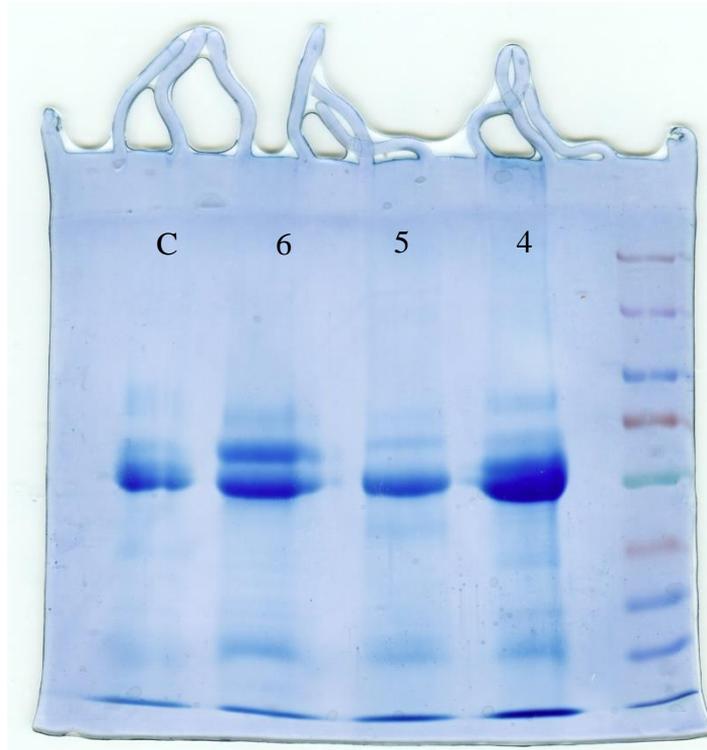
Maceió, _____ de _____ de 20__.

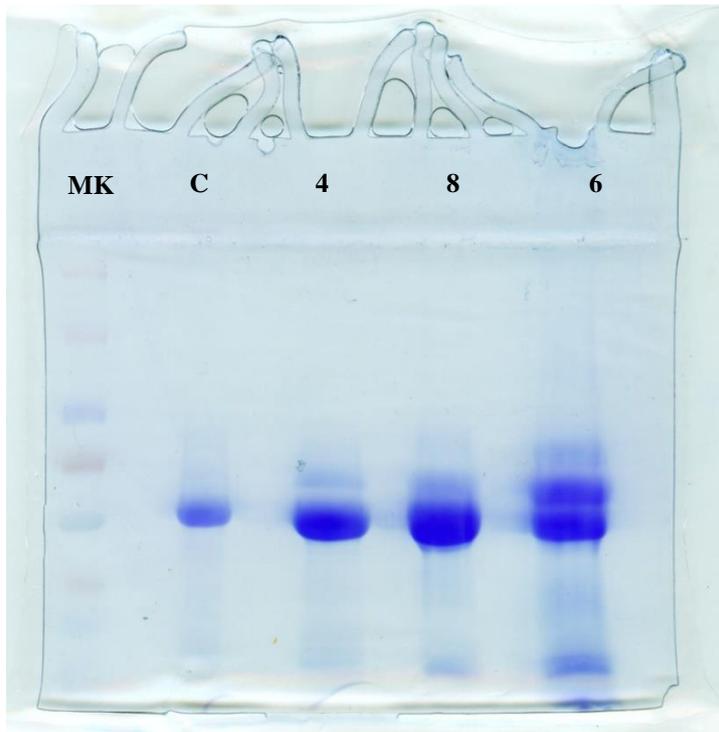
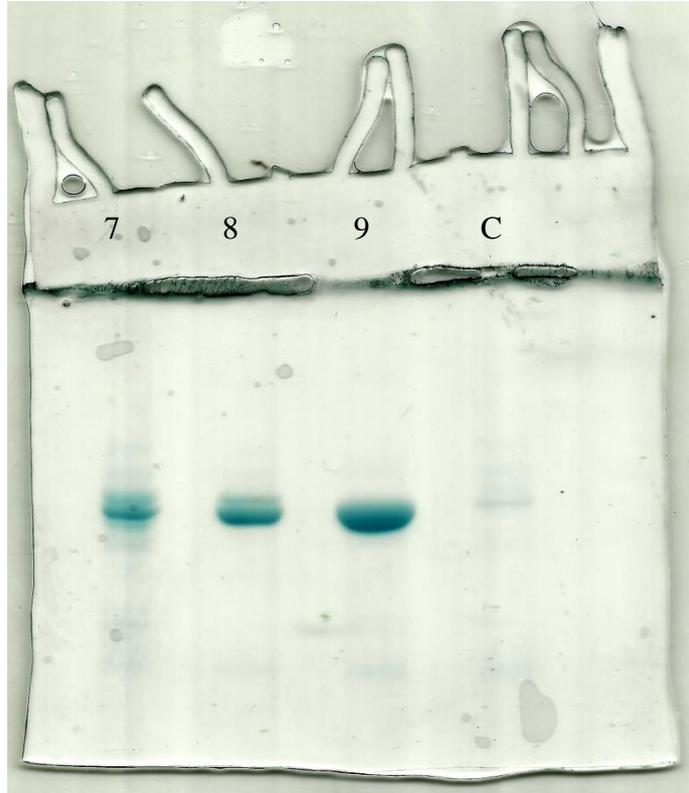
<p>_____</p> <p>Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou do responsável legal. Rubricar as demais folhas.</p>	<p>_____</p> <p>Nome e Assinatura do(s) responsável(eis) pelo estudo (Rubricar as demais páginas)</p>
---	---

APÊNDICE B – Experimentos









APÊNDICE C - Tabelas com informações colhidas em banco de dados – UNIPROT

1 - Tabela com informações colhidas em banco de dados – UNIPROT - Controle

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
150.528	Q9P2D0	Inibidor de tirosina quinase de Bruton (IBtk)	FUNÇÃO: Atua como um inibidor da atividade da tirosina quinase BTK, desempenhando assim um papel no desenvolvimento de células B. Regula negativamente a atividade da quinase BTK, levando à interferência com a mobilização de cálcio mediada por BTK e transcrição orientada a NF-kappa-B. {ECO: 0000269 PubMed: 11577348}.
129.383	P07996	Trombospondina-1 (glicoproteína G)	FUNÇÃO: Glicoproteína adesiva que medeia as interações célula-célula e célula-matriz. Liga a heparina. Pode desempenhar um papel na dentinogênese e / ou manutenção da dentina e da polpa dentária (Por semelhança). Ligando para CD36 mediando propriedades antiangiogênicas. Desempenha um papel na resposta ao estresse de ER, por meio de sua interação com o fator de transcrição 6 alfa de ativação (ATF6), que produz fatores de resposta de estresse de ER adaptativos (por similaridade). {ECO: 0000250, ECO: 0000269 PubMed: 11134179, ECO: 0000269 PubMed: 15014436}.
113.748	Q02413	Desmogleína-1 (membro da família caderina 4) (glicoproteína desmossomal 1) (DG1) (DGI) (antígeno de pênfigo foliáceo)	FUNÇÃO: Componente das junções desmossômicas intercelulares. Envolvido na interação de proteínas da placa e filamentos intermediários que medeiam a adesão célula-célula.
107.533	P32926	Desmoglein-3 (antígeno de pênfigo vulgaris de 130 kDa) (PVA) (membro da família Caderina 6)	FUNÇÃO: Componente das junções desmossômicas intercelulares. Envolvido na interação de proteínas da placa e filamentos intermediários que medeiam a adesão célula-célula.
104.898	Q6VY07	Proteína 1 de classificação de cluster ácida de fosfofurina (PACS-1)	FUNÇÃO: Proteína de revestimento que está envolvida na localização de proteínas de membrana da rede trans-Golgi (TGN) que contêm motivos de classificação de agrupamento ácidos. Controla o tráfego de endossomo para Golgi de furina e receptor de manose-6-fosfato conectando o domínio citoplasmático contendo agrupamento ácido dessas moléculas com o complexo-1 de proteína adaptadora (AP-1) de cavidades de membrana endossômica revestida com clatrina . Envolvido na remoção de MHC-I mediada por nef de HIV-1 da superfície celular para o TGN. {ECO: 0000269 PubMed: 11331585, ECO: 0000269 PubMed: 15692563}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
101.283	Q14CN2	Regulador 4 do canal de cloreto ativado por cálcio (EC 3.4.-.-) (membro da família 4 do canal de cloreto ativado por cálcio) (hCLCA4) (proteína 2 do canal de cloreto ativado por cálcio) (CaCC-2) (hCaCC-2) (Canal de cloreto acessório 4) [Clivado em: regulador 4 do canal de cloreto ativado por cálcio, forma de 110 kDa; Regulador de canal de cloreto ativado por cálcio 4, forma 30 kDa]	FUNÇÃO: Pode estar envolvido na mediação da condutância do cloreto ativado por cálcio.
99.962	Q02487	Desmocolina-2 (membro da família Caderina 2) (Desmocolina-3) (Glicoproteína desmossomal II) (Glicoproteína desmossomal III)	FUNÇÃO: Componente das junções desmossômicas intercelulares. Envolvido na interação de proteínas da placa e filamentos intermediários que medeiam a adesão célula-célula. Pode contribuir para o posicionamento das células epidérmicas (estratificação) ao mediar a adesividade diferencial entre as células que expressam diferentes isoformas.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
98.994	Q13822	Ectonucleotídeo pirofosfatase / membro da família fosfodiesterase 2 (E-NPP 2) (EC 3.1.4.39) (Autotaxina) (Lisofosfolipase D extracelular) (LisoPLD)	FUNÇÃO: Hidrolisa lisofosfolipídeos para produzir a molécula de sinalização ácido lisofosfatídico (LPA) em fluidos extracelulares (PubMed: 15769751, PubMed: 26371182, PubMed: 27754931, PubMed: 14500380, PubMed: 12354767,). O substrato principal é lisofosfatidilcolina (PubMed: 12176993, PubMed: 27754931, PubMed: 14500380). Também pode atuar na esfingosilfosforilcolina produzindo esfingosina-1-fosfato, um modulador da motilidade celular (PubMed: 14500380). Pode hidrolisar, in vitro, bis-pNPP, até certo ponto pNP-TMP e apenas ATP (PubMed: 15769751, PubMed: 12176993). Envolvido em vários processos relacionados à motilidade, como angiogênese e crescimento de neurites. Atua como um fator angiogênico, estimulando a migração de células musculares lisas e a formação de microtúbulos (PubMed: 11559573). Estimula a migração de células de melanoma, provavelmente por meio de uma proteína G sensível à toxina pertussis (PubMed: 1733949). Pode ter um papel na indução do parto (PubMed: 12176993). Possível envolvimento na proliferação celular e no desenvolvimento do tecido adiposo (Provável). Fator de estimulação da motilidade das células tumorais (PubMed: 1733949, PubMed: 11559573). Necessário para a produção de LPA em plaquetas ativadas, cliva os lisofosfolipídios sn-1 para gerar ácidos lisofosfatídicos sn-1 contendo predominantemente ácidos graxos 18: 2 e 20: 4 (PubMed: 21393252). Mostra uma preferência para o isômero sn-1 ao sn-2 de 1-O-alkil-sn-glicero-3-fosfocolina (liso-PAF) (PubMed: 21393252). {ECO: 0000269 PubMed: 11559573, ECO: 0000269 PubMed: 12176993, ECO: 0000269 PubMed: 12354767, ECO: 0000269 PubMed: 14500380, ECO: 0000269 PubMed: 15769751, ECO: 0000269 PubMed: 0000269 PubMed: 0000269 : 0000269 PubMed: 21240271, ECO: 0000269 PubMed: 21393252, ECO: 0000269 PubMed: 26371182, ECO: 0000269 PubMed: 27754931, ECO:
97.202	O43490	Prominin-1 (Antígeno AC133) (proteína semelhante a Prominin 1) (antígeno CD CD133)	FUNÇÃO: Pode desempenhar um papel na diferenciação, proliferação e apoptose celular (PubMed: 24556617). Liga o colesterol em microdomínios da membrana plasmática contendo colesterol e pode desempenhar um papel na organização da membrana plasmática apical nas células epiteliais. Durante o desenvolvimento inicial da retina, atua como um regulador chave da morfogênese do disco. Envolvido na regulação das vias de sinalização MAPK e Akt. No neuroblastoma, as células suprimem a diferenciação celular, como o crescimento de neurites de uma forma dependente de RET (PubMed: 20818439). {ECO: 0000269 PubMed: 20818439, ECO: 0000269 PubMed: 24556617}.
93.386	Q7RTX0	Receptor de sabor tipo 1 membro 3 (receptor de sabor doce T1R3)	FUNÇÃO: Receptor de gosto putativo. TAS1R1 / TAS1R3 responde ao estímulo do sabor umami (o sabor do glutamato monossódico). TAS1R2 / TAS1R3 reconhece diversos adoçantes naturais e sintéticos. TAS1R3 é essencial para o reconhecimento e resposta ao dissacarídeo trealose (por similaridade). As diferenças de sequência dentro e entre as espécies podem influenciar significativamente a seletividade e a especificidade das respostas gustativas. {ECO: 0000250, ECO: 0000269 PubMed: 11917125, ECO: 0000269 PubMed: 12892531}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
91.883	Q8N271	Prominin-2 (PROM-2) (proteína semelhante a Prominin 2) (hPROML2)	-
90.763	P19634	Trocador de sódio / hidrogênio 1 (APNH) (Na (+) / H (+) antiporter, sensível a amilorida) (Na (+) / H (+) trocador 1) (NHE-1) (família de transportador de soluto 9 membro 1)	FUNÇÃO: Envolvido na regulação do pH para eliminar os ácidos gerados pelo metabolismo ativo ou para combater as condições ambientais adversas. Principal sistema de extrusão de prótons impulsionado pelo gradiente químico interno do íon sódio. Desempenha um papel importante na transdução de sinal. {ECO: 0000269 PubMed: 11350981, ECO: 0000269 PubMed: 15035633, ECO: 0000269 PubMed: 8901634}.
88.893	O95479	Proteína bifuncional endoplasmática GDH / 6PGL [Inclui: Hexose-6-fosfato desidrogenase (Glicose 1-desidrogenase) (GDH) (EC 1.1.1.47) (Glicose-6-fosfato desidrogenase) (EC 1.1.1.363); 6-fosfogluconolactonase (6PGL) (EC 3.1.1.31)]	FUNÇÃO: Enzima bifuncional localizada no lúmen do retículo endoplasmático que catalisa as duas primeiras etapas do ramo oxidativo da via / shunt da pentose fosfato, uma alternativa à glicólise e uma importante fonte de poder redutor e intermediários metabólicos para processos biossintéticos (por similaridade) Tem uma atividade de hexose-6-fosfato desidrogenase, com ampla especificidade de substrato em comparação com glicose-6-fosfato 1-desidrogenase / G6PD e catalisa a primeira etapa da via da pentose fosfato (PubMed: 12858176, PubMed: 18628520, PubMed: 23132696) . Além disso, atua como uma 6-fosfogluconolactonase e catalisa a segunda etapa da via da pentose fosfato (por similaridade). Pode ter uma atividade de desidrogenase para substratos alternativos, incluindo glucosamina 6-fosfato e glicose 6-sulfato (por semelhança). A principal função dessa enzima é fornecer equivalentes redutores, como NADPH, para manter os níveis adequados de cofatores redutores no ambiente oxidante do retículo endoplasmático (PubMed: 12858176, PubMed: 18628520, PubMed: 23132696). Ao produzir o NADPH que é necessário para as redutases do lúmen do retículo endoplasmático como a isozima 1 / HSD11B1 do corticosteroide 11-beta-desidrogenase, indiretamente regula sua atividade (PubMed: 18628520). {ECO: 0000250 UniProtKB: Q8CFX1, ECO: 0000269 PubMed: 12858176, ECO: 0000269 PubMed: 18628520, ECO: 0000269 PubMed: 23132696}. Ao produzir o NADPH que é necessário para as redutases do lúmen do retículo endoplasmático como a isozima 1 / HSD11B1 do corticosteroide 11-beta-desidrogenase, indiretamente regula sua atividade (PubMed: 18628520). {ECO: 0000250 UniProtKB: Q8CFX1, ECO: 0000269 PubMed: 12858176, ECO: 0000269 PubMed: 18628520, ECO: 0000269 PubMed: 23132696}. Ao produzir o NADPH que é necessário para as redutases do lúmen do retículo endoplasmático como a isozima 1 / HSD11B1 do corticosteroide 11-beta-desidrogenase, indiretamente regula sua atividade (PubMed: 18628520). {ECO: 0000250 UniProtKB: Q8CFX1, ECO: 0000269 PubMed: 12858176, ECO: 0000269 PubMed: 18628520, ECO: 0000269 PubMed: 23132696}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
87.302	P54886	Delta-1-pirrolina-5-carboxilato sintase (P5CS) (Aldeído desidrogenase família 18 membro A1) [Inclui: Glutamato 5-quinase (GK) (EC 2.7.2.11) (Gama-glutamil quinase); Gama-glutamil fosfato redutase (GPR) (EC 1.2.1.41) (Glutamato-5-semialdeído desidrogenase) (Glutamil-gama-semialdeído desidrogenase)]	FUNÇÃO: Enzima bifuncional que converte glutamato em glutamato 5-semialdeído, um intermediário na biossíntese de prolina, ornitina e arginina. {ECO: 0000269 PubMed: 10037775, ECO: 0000269 PubMed: 11092761, ECO: 0000269 PubMed: 26297558, ECO: 0000269 PubMed: 26320891}.
86.988	Q7LBE3	Família transportadora de soluto 26 membro 9 (proteína transportadora / trocadora de ânions 9)	FUNÇÃO: DIDS- e tiosulfato- sensível ao trocador de ânions mediando o transporte de cloreto, sulfato e oxalato (PubMed: 11834742). Medeia a troca cloreto / bicarbonato ou extrusão de bicarbonato independente de cloreto, garantindo assim a secreção de bicarbonato (PubMed: 15800055). Pode preferir ânions de cloreto e mediar o transporte de ânions de cloreto desacoplado em um mecanismo de acesso alternativo onde um sítio de ligação saturável é alternadamente exposto a um ou ao outro lado da membrana (por similaridade). {ECO: 0000250 UniProtKB: Q8BU91, ECO: 0000269 PubMed: 11834742, ECO: 0000269 PubMed: 15800055}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
86.678	P09958	Furina (EC 3.4.21.75) (enzima de processamento dibásico) (enzima de clivagem de resíduo de aminoácido básico emparelhada) (PACE)	FUNÇÃO: Endoprotease ubíqua dentro de vias secretoras constitutivas capazes de clivagem no motivo de consenso RX (K / R) R (PubMed: 11799113, PubMed: 1629222, PubMed: 1713771, PubMed: 2251280, PubMed: 24666235, PubMed: 25974265, PubMed: 2597428 , PubMed: 7690548, PubMed: 9130696). Medeia o processamento de TGFB1, uma etapa essencial na ativação de TGF-beta-1 (PubMed: 7737999). {ECO: 0000269 PubMed: 11799113, ECO: 0000269 PubMed: 1629222, ECO: 0000269 PubMed: 1713771, ECO: 0000269 PubMed: 2251280, ECO: 0000269 PubMed: 24666235, ECO: 0000269 PubMed: 25974265O : 0000269 PubMed: 7592877, ECO: 0000269 PubMed: 7690548, ECO: 0000269 PubMed: 7737999, ECO: 0000269 PubMed: 9130696} .; FUNÇÃO: (Infecção microbiana) Provavelmente cliva e ativa as toxinas do antraz e da difteria .; FUNÇÃO: (Infecção microbiana) Necessário para infecção pelos vírus da gripe H7N1 e H5N1, provavelmente por clivagem da hemaglutinina. {ECO: 0000269 PubMed: 25974265} .; FUNÇÃO: (Infecção microbiana) Capaz de clivar a proteína de repetição PsrP rica em serina de S.pneumoniae. {ECO: 0000269 PubMed: 27582320} .; FUNÇÃO: (Infecção microbiana) Facilita infecções por coronavírus humanos EMC e SARS-CoV-2 clivando proteoliticamente a proteína spike no local de clivagem monobásico S1 / S2. Esta clivagem é essencial para a fusão célula-célula mediada por proteína de pico e entrada nas células do pulmão humano. {ECO: 0000269 PubMed: 32362314}. (Infecção microbiana) Facilita infecções por coronavírus humanos EMC e SARS-CoV-2 por clivagem proteolítica da proteína de pico no local de clivagem monobásico S1 / S2. Esta clivagem é essencial para a fusão célula-célula mediada por proteína de pico e entrada nas células do pulmão humano. {ECO: 0000269 PubMed: 32362314}. (Infecção microbiana) Facilita infecções por coronavírus humanos EMC e SARS-CoV-2 por clivagem proteolítica da proteína de pico no local de clivagem monobásico S1 / S2. Esta clivagem é essencial para a fusão célula-célula mediada por proteína de pico e entrada nas células do pulmão humano. {ECO: 0000269 PubMed: 32362314}.
83.869	P05164	Mieloperoxidase (MPO) (EC 1.11.2.2) [Clivado em: Mieloperoxidase; Mieloperoxidase de 89 kDa; Mieloperoxidase de 84 kDa; Cadeia leve de mieloperoxidase; Cadeia pesada de mieloperoxidase]	FUNÇÃO: Parte do sistema de defesa do hospedeiro de leucócitos polimorfonucleares. É responsável pela atividade microbicida contra uma ampla gama de organismos. No PMN estimulado, o MPO catalisa a produção de ácidos hipohalous, principalmente ácido hipocloroso em situações fisiológicas, e outros intermediários tóxicos que aumentam muito a atividade microbicida do PMN. {ECO: 0000269 PubMed: 9922160}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
83.284	P01833	Receptor de imunoglobulina polimérica (PIgR) (receptor de poli-Ig) (proteína TB6 associada ao carcinoma hepatocelular) [Clivado em: componente secretor]	FUNÇÃO: [Receptor de imunoglobulina polimérica]: Mede a transcitose seletiva de IgA e IgM polimérica em células epiteliais da mucosa. Liga IgA e IgM poliméricos na superfície basolateral das células epiteliais. O complexo é então transportado através da célula para ser secretado na superfície apical. Durante esse processo, ocorre uma clivagem que separa o segmento extracelular (conhecido como componente secretor) do segmento transmembrana. {ECO: 0000269 PubMed: 10229845, ECO: 0000269 PubMed: 15530357, ECO: 0000269 PubMed: 9379029} .; FUNÇÃO: [Componente secretor]: Por meio de seus glicanos ligados a N, garante a ancoragem de moléculas de IgA secretora (sIgA) ao muco que reveste a superfície epitelial para neutralizar patógenos extracelulares (PubMed: 12150896). Por conta própria (forma livre) pode atuar como um eliminador microbiano não específico para evitar a interação do patógeno com as células epiteliais (PubMed: 16543244). {ECO: 0000269 PubMed: 12150896, ECO: 0000269 PubMed: 16543244}.
80.288	P22079	Lactoperoxidase (LPO) (EC 1.11.1.7) (Peroxidase salivar) (SPO)	FUNÇÃO: Antimicrobiano que utiliza peróxido de hidrogênio e tiocianato (SCN) para gerar a substância antimicrobiana ácido hipotiocianoso (HOSCN) (Por similaridade). Pode contribuir para a defesa do hospedeiro das vias aéreas contra infecções. {ECO: 0000250 UniProtKB: A5JUY8, ECO: 0000269 PubMed: 12626341}.
78.475	Q8NFT8	Receptor relacionado ao fator de crescimento epidérmico tipo Delta e Notch	FUNÇÃO: Ativador da via NOTCH1. Pode mediar a interação neurônio-glia durante a astrocitogênese (por similaridade). {ECO: 0000250}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
78.182	P02788	Lactotransferrina (Lactoferrina) (EC 3.4.21.-) (Proteína 12 inibidora do crescimento) (Talalactoferrina) [Clivada em: Lactoferricina-H (Lfcin-H); Kaliocin-1; Lactoferroxina-A; Lactoferroxina-B; Lactoferroxina-C]	<p>FUNÇÃO: Transferrinas são proteínas de transporte de ligação de ferro que podem ligar dois íons Fe (3+) em associação com a ligação de um ânion, geralmente bicarbonato. FUNÇÃO: A lactotransferrina é uma importante proteína multifuncional e de ligação ao ferro encontrada em fluidos exócrinos, como leite materno e secreções mucosas. Possui atividade antimicrobiana, que depende da concentração extracelular do cátion. Propriedades antimicrobianas incluem bacteriostase, que está relacionada à sua capacidade de sequestrar ferro livre e, portanto, inibir o crescimento microbiano, bem como propriedades bactericidas diretas que levam à liberação de lipopolissacarídeos da membrana bacteriana externa. Também pode prevenir o desenvolvimento de biofilme bacteriano na infecção por <i>P. aeruginosa</i>. Possui fraca atividade antifúngica contra <i>C.albicans</i>. Tem anabolizantes, efeitos diferenciadores e antiapoptóticos sobre os osteoblastos e também podem inibir a osteoclastogênese, possivelmente desempenhando um papel na regulação do crescimento ósseo. Promove a ligação dos adenovírus da espécie C às células epiteliais, promovendo a infecção por adenovírus. Pode inibir infecções por papilomavírus. Estimula a via de sinalização de TLR4 levando à ativação de NF-kappa-B e subsequente produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto também interfere na sinalização de TLR4 estimulada por lipopolissacarídeo (LPS). Inibe a migração de granulócitos neutrófilos para os locais de apoptose, quando secretado por células apoptóticas. Estimula a migração e proliferação de células endoteliais mediadas por VEGFA. Liga heparina, sulfato de condroitina e possivelmente outros glicosaminoglicanos (GAGs). Também se liga especificamente à proteína A de superfície pneumocócica (pspA), a porção do lípido A do lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), lisozima e DNA .; FUNÇÃO: A lactoferricina se liga à superfície bacteriana e é crucial para as funções bactericidas. Tem alguma atividade antiviral contra a infecção por papilomavírus. A região N-terminal mostra forte atividade antifúngica contra <i>C.albicans</i>. Contém duas sequências de consenso de ligação à heparina BBXB que parecem formar o local de ligação GAG funcional predominante. FUNÇÃO: Kaliocin-1 possui atividade antimicrobiana e é capaz de permeabilizar diferentes íons através de membranas lipossomais. FUNÇÃO: Lactoferroxinas A, B e C têm atividade antagonista opióide. A lactoferroxina A mostra preferência por receptores mu, enquanto a lactoferroxina B e C têm graus um pouco mais elevados de preferência por receptores kapa do que por receptores mu. FUNÇÃO: O domínio 1 do tipo transferrina lactotransferrina funciona como uma serina protease da família da peptidase S60 que corta as regiões ricas em arginina. Esta função contribui para a atividade antimicrobiana. Mostra uma clivagem preferencial em sítios -Arg-Ser-Arg-Arg- - e -Arg-Arg-Ser-Arg- - e de Z-Phe-Arg- - aminometilcumarina .; FUNÇÃO: [Isoforma DeltaLf]: fator de transcrição com propriedades antiproliferativas e capacidade de induzir parada do ciclo celular. Liga-se ao elemento de resposta DeltaLf encontrado nos promotores SKP1, BAX, DCPS e SELENOH. fator de transcrição com propriedades antiproliferativas e capacidade de induzir parada do ciclo celular. Liga-se ao elemento de resposta DeltaLf encontrado nos promotores SKP1, BAX, DCPS e SELENOH. fator de transcrição com propriedades antiproliferativas e capacidade de induzir parada do ciclo celular. Liga-se ao elemento de resposta DeltaLf encontrado nos promotores SKP1, BAX, DCPS e SELENOH.</p>

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
77.839	Q6P3S6	F-box apenas proteína 42 (apenas uma F-box e proteína contendo o domínio Kelch)	FUNÇÃO: Componente de reconhecimento de substrato de algum complexo de ubiquitina ligase SCF (proteína SKP1-CUL1-F-box) tipo E3. Reconhece especificamente p53 / TP53, promovendo sua ubiquitinação e degradação. {ECO: 0000269 PubMed: 19509332}.
77.064	P02787	Serotransferrina (transferrina) (globulina de ligação de metal beta-1) (siderofilina)	FUNÇÃO: Transferrinas são proteínas de transporte de ligação de ferro que podem ligar dois íons Fe (3+) em associação com a ligação de um ânion, geralmente o bicarbonato. É responsável pelo transporte de ferro dos locais de absorção e degradação do heme para os locais de armazenamento e utilização. A transferrina sérica também pode ter um papel adicional na estimulação da proliferação celular. FUNÇÃO: (Infecção microbiana) Serve como fonte de ferro para espécies de Neisseria, que capturam a proteína e extraem seu ferro para uso próprio. {ECO: 0000269 PubMed: 22327295, ECO: 0000269 PubMed: 22343719}.
76.795	P06731	Molécula de adesão celular relacionada ao antígeno carcinoembrionário 5 (antígeno carcinoembrionário) (CEA) (antígeno mecônio 100) (antígeno CD CD66e)	FUNÇÃO: Glicoproteína de superfície celular que desempenha um papel na adesão celular, sinalização intracelular e progressão tumoral (PubMed: 2803308, PubMed: 10910050, PubMed: 10864933). Medeia a adesão de células homofílicas e heterofílicas com outras moléculas de adesão de células relacionadas ao antígeno carcinoembrionário, como CEACAM6 (PubMed: 2803308). Desempenha um papel de oncogene, promovendo a progressão tumoral; induz resistência a anoikis de células de carcinoma colorretal (PubMed: 10910050). {ECO: 0000269 PubMed: 10864933, ECO: 0000269 PubMed: 10910050, ECO: 0000269 PubMed: 2803308} .; FUNÇÃO: (Infecção microbiana) Receptor para adesinas E.coli Dr. A ligação de adesinas E.coli Dr leva à dissociação do homodímero. {ECO: 0000269 PubMed: 18086185}.
72.324	O00472	Fator de alongamento ELL2 de RNA polimerase II	FUNÇÃO: componente do fator de alongamento do complexo de superelongamento (SEC), um complexo necessário para aumentar a taxa catalítica da transcrição da RNA polimerase II, suprimindo a pausa transitória pela polimerase em vários locais ao longo do DNA. Componente do pequeno complexo de alongação (LEC), um complexo necessário para regular a transcrição do gene do pequeno RNA nuclear (snRNA) pela RNA polimerase II e III (PubMed: 22195968). Desempenha um papel na secreção de imunoglobulina nas células plasmáticas: direciona o processamento alternativo eficiente do mRNA, influenciando a escolha do local poli (A) proximal e o salto do exon, bem como o processamento alternativo da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH). Provavelmente atua regulando as modificações das histonas que acompanham a transição da expressão de mRNA específico de membrana para IgH secretora. {ECO: 0000269 PubMed: 20159561, ECO: 0000269 PubMed: 20471948, ECO: 0000269 PubMed: 20159561, ECO: 0000269 PubMed: 20471948}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
49.172	Q8N4F0	BPI contendo o membro da família B 2 (Bactericida / tipo proteína de aumento da permeabilidade 1) (tipo BIP 1) (Palato longo, pulmão e proteína associada ao carcinoma do epitélio nasal 2) (RYSR)	
48.963	O95081	Domínio Arf-GAP e proteína 2 contendo repetição de FG (proteína semelhante à proteína de ligação a Rev do HIV-1) (relacionada à proteína de ligação ao domínio de ativação Rev / Rex) (RAB-R)	
48.207	P20061	Transcobalamina-1 (TC-1) (Haptocorrina) (HC) (Proteína R) (Transcobalamina I) (TC I) (TCI)	FUNÇÃO: Liga a vitamina B12 com afinidade femtomolar e protege-a do meio ácido do estômago.
47.696	O15554	Proteína 4 de canal de potássio ativada por cálcio de condutância intermediária (SK4) (SKCa 4) (SKCa4) (IKCa1) (IK1) (KCa3.1) (KCa4) (canal putativo de Gardos)	FUNÇÃO: Forma um canal de potássio independente de voltagem que é ativado pelo cálcio intracelular (PubMed: 26148990). A ativação é seguida por hiperpolarização da membrana que promove o influxo de cálcio. Necessário para o influxo máximo e proliferação de cálcio durante a reativação de células T naive (PubMed: 17157250, PubMed: 18796614). Desempenha um papel nos estágios finais da macropinocitose induzida por EGF (PubMed: 24591580). {ECO: 0000269 PubMed: 17157250, ECO: 0000269 PubMed: 18796614, ECO: 0000269 PubMed: 24591580, ECO: 0000269 PubMed: 26148990}.
46.810	Q9H8J5	Proteína 1 contendo domínio MANSC (proteína da região 3 cromossômica 12 de perda de heterozigosidade)	

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
46.294	Q8TB45	Proteína que interage com mTOR contendo domínio DEP (proteína 6 contendo domínio DEP)	FUNÇÃO: Regulador negativo das vias de sinalização mTORC1 e mTORC2. Inibe a atividade da quinase de ambos os complexos. {ECO: 0000269 PubMed: 19446321}.
46.251	P25103	Receptor de substância P (SPR) (receptor NK-1) (NK-1R) (receptor 1 de taquicinina)	FUNÇÃO: Este é um receptor para a substância neuropeptídica P da taquiquinina. Provavelmente está associado às proteínas G que ativam um sistema de segundo mensageiro fosfatidilinositol-cálcio. A ordem de afinidade desse receptor para as taquicininas é: substância P > substância K > neuromedina-K.
45.675	P05154	Inibidor da serina protease plasmática (inibidor da serina protease acrossômica) (inibidor do ativador do plasminogênio 3) (PAI-3) (inibidor da proteína C) (PCI) (Serpin A5)	FUNÇÃO: Inibidor da serina protease dependente de heparina que atua nos fluidos e secreções corporais. Inativa as proteases da serina ligando-se irreversivelmente ao seu local de ativação da serina. Envolvido na regulação das atividades proteolíticas intravasculares e extravasculares. Desempenha funções hemostáticas no plasma sanguíneo. Atua como fator pró-coagulante e pró-inflamatório inibindo o fator proteína C ativada por anticoagulante, bem como a geração de fator proteína C ativada pelo complexo trombina / trombomodulina. Atua como um fator anticoagulante inibindo os fatores de coagulação do sangue, como protrombina, fator XI, fator Xa, calicreína plasmática e enzimas fibrinolíticas, como ativadores de plasminogênio do tipo tecido e urinário. No plasma seminal, inativa várias serina proteases implicadas no sistema reprodutivo. Inibe a serina acrosina; protege indiretamente um componente do trato genital masculino de ser degradado por acrosina liberada em excesso. Inibe o ativador do plasminogênio do tipo tecido e urinário, antígeno prostático específico e atividades calicreína; tem um controle sobre a motilidade e fertilização do esperma. Inibe a degradação catalisada pela proteína C ativada de SEMG1 e SEMG2; regula a degradação da semenogelina durante o processo de transferência dos espermatozoides do trato reprodutor masculino para o feminino. Na urina, inibe o ativador do plasminogênio do tipo urinário e as atividades da calicreína. Inativa as atividades de serina proteases ancoradas à membrana, como MPRSS7 e TMPRSS11E. Inibe a invasão e metástase de células tumorais dependentes do ativador do plasminogênio do tipo urinário. Também pode desempenhar um papel não inibitório no plasma seminal e na urina como um portador de hormônio hidrofóbico por sua ligação ao ácido retinóico. {ECO: 0000269 PubMed: 10340997, ECO: 0000269 PubMed: 11722589, ECO: 0000269 PubMed: 14696115, ECO: 0000269 PubMed: 15140131, ECO: 0000269 PubMed: 15328353, ECO: 0000269 PubMed: 0000269 PubMed: 15853 : 0000269 PubMed: 1725227, ECO: 0000269 PubMed: 18467335, ECO: 0000269 PubMed: 2844223, ECO: 0000269 PubMed: 3501295, ECO: 0000269 PubMed: 6323392, ECO: 0000269 PubMed: 7521127, 0000269 PubMed: 7548057, ECO: 0000269 PubMed: 8536714, ECO: 0000269 PubMed: 8665956, ECO: 0000269 PubMed: 9473218, ECO: 0000269 PubMed: 9510955, ECO: 0000269 PubMed: 9556620}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
45.588	Q9NQL2	Proteína D de ligação a GTP relacionada a Ras (Rag D) (RagD) (EC 3.6.5.-)	FUNÇÃO: Proteína de ligação a nucleotídeos de guanina que desempenha um papel crucial na resposta celular à disponibilidade de aminoácidos por meio da regulação da cascata de sinalização de mTORC1 (PubMed: 20381137, PubMed: 24095279). Forma complexos Rag heterodiméricos com RRAGA ou RRAGB e ciclos entre uma forma ligada por GTP inativa e uma forma ligada por GDP ativa (PubMed: 24095279). Em sua forma ativa participa da realocação de mTORC1 para os lisossomos e sua subsequente ativação pela GTPase RHEB (PubMed: 20381137, PubMed: 24095279). Esta é uma etapa crucial na ativação da cascata de sinalização de TOR por aminoácidos (PubMed: 20381137, PubMed: 24095279). {ECO: 0000269 PubMed: 20381137, ECO: 0000269 PubMed: 24095279}.
45.333	Q8NBJ4	Proteína de membrana de Golgi 1 (proteína de membrana de Golgi GP73) (fosfoproteína de Golgi 2)	FUNÇÃO: Desconhecida. Proteína de resposta celular à infecção viral.
45.205	P00738	Haptoglobina (Zonulin) [Clivado em: cadeia alfa da Haptoglobina; Cadeia beta de Haptoglobina]	FUNÇÃO: Como resultado da hemólise, a hemoglobina se acumula nos rins e é secretada na urina. A Haptoglobina captura e se combina com a hemoglobina plasmática livre para permitir a reciclagem hepática do ferro heme e prevenir danos renais. A Haptoglobina também atua como um antioxidante, tem atividade antibacteriana e desempenha um papel na modulação de muitos aspectos da resposta de fase aguda. Os complexos hemoglobina / haptoglobina são rapidamente eliminados pelo receptor eliminador de macrófago CD163 expresso na superfície das células Kupfer do fígado por meio de uma via de degradação lisossomal endocítica. {ECO: 0000269 PubMed: 21248165} .; FUNÇÃO: A forma não clivada do alelo alfa-2 (2-2), conhecida como zonulina, desempenha um papel na permeabilidade intestinal, permitindo a desmontagem da junção estreita intercelular, e controlar o equilíbrio entre tolerância e imunidade a antígenos não próprios. {ECO: 0000269 PubMed: 21248165}.
45.097	Q8WUD6	Colinafosfotransferase 1 (hCPT1) (EC 2.7.8.2) (proteína semelhante a AAPT1) (Diacilglicerol colinafosfotransferase 1)	FUNÇÃO: Catalisa a biossíntese de fosfatidilcolina a partir de CDP-colina. Assim, desempenha um papel central na formação e manutenção das membranas vesiculares. {ECO: 0000269 PubMed: 10893425}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
45.016	Q8WV24	Domínio semelhante à homologia de pleckstrina membro da família A 1 (proteína nuclear associada à apoptose) (proteína rica em prolina e glutamina) (proteína rica em PQ) (proteína PQR) (proteína rica em prolina e histidina) (morte de células T proteína do gene 51 associado)	FUNÇÃO: Parece estar envolvido na regulação da apoptose. Pode estar envolvido na morte celular programada mediada por destacamento. Pode mediar a apoptose durante o desenvolvimento neuronal. Pode estar envolvido na regulação dos efeitos antiapoptóticos do IGF1. Pode estar envolvido na regulamentação translacional. {ECO: 0000269 PubMed: 11369516, ECO: 0000269 PubMed: 12738777}.
44.956	Q8N4Y2	Proteína 4A contendo domínio de ligação de cálcio de mão EF (regulador de canal de cálcio 2B ativado para liberação de cálcio) (regulador de canal 2B CRAC) (regulador de canal 2B ativado para liberação de cálcio)	FUNÇÃO: Desempenha uma função na entrada de Ca (2+) operada pela loja (SOCE). {ECO: 0000269 PubMed: 20418871}.
44.917	O60663	LIM homeobox fator de transcrição 1-beta (LIM / proteína homeobox 1.2) (LMX-1.2) (LIM / homeobox proteína LMX1B)	FUNÇÃO: Essencial para a especificação do destino do membro dorsal nos níveis zeugopodal e autopodal.
43.501	Q15782	Proteína 2 semelhante a quitinase-3 (proteína de condrócitos 39) (YKL-39)	FUNÇÃO: Lectina que liga os quitooligossacarídeos e outros glicanos com alta afinidade, mas não a heparina. Não tem atividade quitinase. {ECO: 0000269 PubMed: 22742450}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
42.645	P41145	Receptor opioide do tipo Kappa (K-OR-1) (KOR-1)	FUNÇÃO: Receptor opioide acoplado à proteína G que funciona como receptor para alfa-neoendorfinas e dinorfinas endógenas, mas possui baixa afinidade para beta-endorfinas. Também funciona como receptor para vários opioides sintéticos e para o diterpeno psicoativo salvinorina A. A ligação do ligante causa uma mudança na conformação que dispara a sinalização via proteínas de ligação do nucleotídeo guanina (proteínas G) e modula a atividade de efetores a jusante, como a adenilato ciclase. A sinalização leva à inibição da atividade da adenilato ciclase. Inibe a liberação de neurotransmissores reduzindo as correntes de íons de cálcio e aumentando a condutância de íons de potássio. Desempenha um papel na percepção da dor. Desempenha um papel na mediação da atividade física reduzida após o tratamento com opioides sintéticos. Desempenha um papel na regulação da salivação em resposta aos opioides sintéticos. Pode desempenhar um papel na estimulação e regulação das funções autonômicas e neuroendócrinas. {ECO: 0000269 PubMed: 12004055, ECO: 0000269 PubMed: 22437504, ECO: 0000269 PubMed: 7624359, ECO: 0000269 PubMed: 8060324}.
41.713	Q8WZ79	Desoxirribonuclease-2-beta (EC 3.1.22.1) (DNase ácida semelhante à DNase II) (DNase ácida semelhante à DNase2) (Desoxirribonuclease II beta) (DNase II beta) (Endonuclease DLAD)	FUNÇÃO: Hidrolisa o DNA em condições ácidas. Não requer cátions divalentes para atividade. Participa da degradação do DNA nuclear durante a diferenciação das células da lente. {ECO: 0000269 PubMed: 11700027, ECO: 0000269 PubMed: 12944971}.
40.799	P02812	Proteína 2 rica em prolina salivar básica (Proteína rica em prolina salivar) (glicoproteína Con1) [Clivado em: Peptídeo IB-1 rico em prolina básico; Peptídeo PE rico em prolina básico (IB-9); Peptídeo básico rico em prolina IB-7; Péptido básico rico em prolina IB-8c (péptido básico PF); Peptídeo básico rico em prolina IB-4]	

2 - Tabela com informações colhidas em banco de dados – UNIPROT – Câncer Oral

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
242.984	P27708	Proteína CAD [Inclui: carbamoil-fosfato sintase dependente de glutamina (EC 6.3.5.5); Aspartato carbamoiltransferase (EC 2.1.3.2); Diidroorotase (EC 3.5.2.3)]	FUNÇÃO: Esta proteína é uma proteína de 'fusão' que codifica quatro atividades enzimáticas da via da pirimidina (GATase, CPSase, ATCase e DHOase). {ECO: 0000269 PubMed: 24332717}.
228.544	Q15154	Proteína de material 1 pericentriolar (PCM-1) (hPCM-1)	FUNÇÃO: Requerido para a montagem e função do centrossoma (PubMed: 12403812, PubMed: 15659651, PubMed: 16943179). Essencial para a localização correta de várias proteínas centrossomais, incluindo CEP250, CETN3, PCNT e NEK2 (PubMed: 12403812, PubMed: 15659651). Necessário para ancorar microtúbulos ao centrossoma (PubMed: 12403812, PubMed: 15659651). Envolvido na biogênese dos cílios (PubMed: 20551181, PubMed: 24121310). {ECO: 0000269 PubMed: 12403812, ECO: 0000269 PubMed: 15659651, ECO: 0000269 PubMed: 16943179, ECO: 0000269 PubMed: 20551181, ECO: 0000269 PubMed: 24121310}.
162.461	Q14191	Síndrome de Werner helicase dependente de ATP (EC 3.6.4.12) (DNA helicase, tipo 3 semelhante a RecQ) (RecQ3) (Exonuclease WRN) (EC 3.1.-.-) (tipo proteína RecQ 2)	FUNÇÃO: Enzima multifuncional que tem atividade de helicase de DNA dependente de magnésio e ATP e atividade de exonuclease 3' → 5' em direção a DNA de fita dupla com uma saliência 5'. Não tem atividade de nuclease para DNA de fita simples ou DNA de fita dupla de extremidades cegas. Liga-se preferencialmente a substratos de DNA contendo estruturas secundárias alternativas, como bifurcações de replicação e junções de Holliday. Pode desempenhar um papel importante na dissociação de moléculas de DNA articulares que podem surgir como produtos de recombinação homóloga, em bifurcações de replicação paralisadas ou durante o reparo de DNA. Alivia o bloqueio de DNA polimerases no local das lesões de DNA. Importante para integridade genômica. Desempenha um papel na formação de centros focais de replicação de DNA; associa-se de forma estável com elementos foci gerando sítios de ligação para RP-A (por similaridade). Desempenha um papel no reparo de quebra de fita dupla após irradiação gama. {ECO: 0000250, ECO: 0000269 PubMed: 11863428, ECO: 0000269 PubMed: 17563354, ECO: 0000269 PubMed: 18596042, ECO: 0000269 PubMed: 19283071, ECO: 0000269 PubMed: 19652551, ECO: 0000269 PubMed: 0000269 : 21639834}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
152.757	P35916	Receptor 3 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-3) (EC 2.7.10.1) (tirosina quinase semelhante a Fms 4) (FLT-4) (receptor de proteína quinase tirosina FLT4)	FUNÇÃO: Tirosina-proteína quinase que atua como um receptor de superfície celular para VEGFC e VEGFD, e desempenha um papel essencial na linfangiogênese adulta e no desenvolvimento da rede vascular e do sistema cardiovascular durante o desenvolvimento embrionário. Promove a proliferação, sobrevivência e migração de células endoteliais e regula o surgimento angiogênico. A sinalização por FLT4 ativado leva a uma produção aprimorada de VEGFC e, em um grau menor, de VEGFA, criando assim um loop de feedback positivo que aprimora a sinalização de FLT4. Modula a sinalização KDR formando heterodímeros. A isoforma 3 secretada pode funcionar como um receptor chamariz para VEGFC e / ou VEGFD e desempenhar um papel importante como um regulador negativo da linfangiogênese e angiogênese mediada por VEGFC. A ligação de fatores de crescimento vascular à isoforma 1 ou isoforma 2 leva à ativação de várias cascatas de sinalização; a isoforma 2 parece ser menos eficiente na transdução de sinal, porque tem um terminal C truncado e, portanto, não tem vários locais de fosforilação. Medeia a ativação das vias de sinalização MAPK1 / ERK2, MAPK3 / ERK1, de MAPK8 e da via de sinalização JUN e da via de sinalização AKT1. Fosforila SHC1. Medeia a fosforilação de PIK3R1, a subunidade reguladora da fosfatidilinositol 3-quinase. Promove a fosforilação de MAPK8 em 'Thr-183' e 'Tyr-185', e de AKT1 em 'Ser-473'. {ECO: 0000269 PubMed: 11532940, ECO: 0000269 PubMed: 15102829, ECO: 0000269 PubMed: 15474514, ECO: 0000269 PubMed: 16076871, ECO: 0000269 PubMed: 16452200, ECO: 0000269 PubMed: 1721078781 ECO : 0000269 PubMed: 19610651, ECO: 0000269 PubMed:
138.641	Q2M3G0	ATP-binding cassette subfamília B membro 5 (ABCB5 P-gp) (P-glicoproteína ABCB5)	FUNÇÃO: Transportador de efluxo de drogas presente em várias células-tronco que atua como regulador da diferenciação celular. Capaz de mediar o efluxo das células do corante rodamina e da droga terapêutica doxorubicina. Especificamente presente em células-tronco límbicas, onde desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e reparo da córnea. {ECO: 0000269 PubMed: 12960149, ECO: 0000269 PubMed: 15205344, ECO: 0000269 PubMed: 15899824, ECO: 0000269 PubMed: 22306008}.
127.122	Q6ZRV2	Proteína FAM83H	FUNÇÃO: Pode desempenhar um papel importante na organização estrutural e calcificação do esmalte em desenvolvimento (PubMed: 18252228). Pode desempenhar um papel na desmontagem do citoesqueleto de queratina, recrutando CSNK1A1 para filamentos de queratina. Assim, pode regular a migração de células epiteliais (PubMed: 23902688). {ECO: 0000269 PubMed: 18252228, ECO: 0000269 PubMed: 23902688}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
121.895	P80192	Proteína quinase quinase 9 ativada por mitogênio (EC 2.7.11.25) (quinase de linhagem mista 1)	FUNÇÃO: Serina / treonina quinase que atua como um componente essencial da via de transdução de sinal da MAP quinase. Desempenha um papel importante nas cascatas de respostas celulares evocadas por mudanças no ambiente. Uma vez ativado, atua como um ativador a montante da cascata de transdução de sinal MKK / JNK através da fosforilação de MAP2K4 / MKK4 e MAP2K7 / MKK7 que por sua vez ativam os JNKs. A via de sinalização MKK / JNK regula a resposta ao estresse via proteína ativadora-1 (JUN) e fatores de transcrição GATA4. Também desempenha um papel na via de sinalização da morte mitocondrial, incluindo a liberação do citocromo c, levando à apoptose. {ECO: 0000269 PubMed: 11416147, ECO: 0000269 PubMed: 15610029}.
116.671	O75665	Proteína da síndrome 1 oral-facial-digital (Proteína 71-7A)	FUNÇÃO: Componente dos centríolos que controla o comprimento dos centríolos mãe e filha. Recruta para o centríolo IFT88 e proteínas específicas do apêndice distal do centríolo, incluindo CEP164. Envolvido na biogênese do cílio, uma função associada ao centríolo. O cílio é uma projeção da superfície celular encontrada em muitas células de vertebrados, necessária para transduzir sinais importantes para o desenvolvimento e a homeostase do tecido. Desempenha um papel importante no desenvolvimento, regulando a sinalização Wnt e a especificação do eixo esquerdo-direito. Apenas OFD1 localizado nos satélites centríolos é removido por autofagia, que é uma etapa importante na regulação da ciliogênese (por similaridade). {ECO: 0000250}.
114.757	P16615	Retículo sarcoplasmático / endoplasmático cálcio ATPase 2 (SERCA2) (SR Ca (2+) - ATPase 2) (EC 7.2.2.10) (Bomba de cálcio 2) (ATPase transportadora de cálcio tipo retículo sarcoplasmático, isoforma de músculo esquelético de contração lenta) (retículo endoplasmático classe 1/2 Ca (2+) ATPase)	FUNÇÃO: Esta enzima dependente de magnésio catalisa a hidrólise do ATP associada à translocação do cálcio do citosol para o lúmen do retículo sarcoplasmático. A Isoforma 2 está envolvida na regulação do ciclo de contração / relaxamento (PubMed: 16402920). Atua como um regulador das vias de sinalização de Ca (2+) mediadas por TNFSF11 por meio de sua interação com TMEM64, que é crítico para a ativação CREB1 induzida por TNFSF11 e geração de ROS mitocondrial necessária para a geração adequada de osteoclastos. A associação entre TMEM64 e SERCA2 no ER leva ao aumento citosólico de Ca (2+) para ativação de NFATC1 e produção de ROS mitocondriais, desencadeando assim as cascatas de sinalização de Ca (2+) que promovem a diferenciação e ativação de osteoclastos (por similaridade). {ECO: 0000250 UniProtKB: O55143, ECO: 0000269 PubMed: 16402920}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
114.078	Q5XXA6	Anoctamina-1 (descoberta na proteína 1 de tumores estromais gastrointestinais) (proteína 2 superexpressada de câncer oral) (proteína transmembrana 16A) (sequência amplificada e superexpressada de tumor 2)	FUNÇÃO: Canal de cloreto ativado pelo cálcio (CaCC) que desempenha um papel no transporte do ânion transepitelial e na contração do músculo liso. Necessário para o funcionamento normal das células intersticiais de Cajal (ICCs) que geram atividade de marcapasso elétrico na musculatura lisa gastrointestinal. Atua como um dos principais contribuintes para a condutância basal e estimulada do cloreto nas células epiteliais das vias aéreas e desempenha um papel importante no desenvolvimento da cartilagem traqueal. {ECO: 0000269 PubMed: 20056604, ECO: 0000269 PubMed: 21984732, ECO: 0000269 PubMed: 22178883, ECO: 0000269 PubMed: 22946059}.
109.407	Q2KHM9	Proteína moonraker (MNR) (proteína interagindo com OFD1 e FOPNL)	FUNÇÃO: Envolvido na duplicação do centríolo. Regula positivamente a localização centrossomal do CEP63. Necessário para a localização centrossomal de WDR62 e promove a localização centrossomal de CDK2 (PubMed: 24613305, PubMed: 26297806). {ECO: 0000269 PubMed: 26297806}.
105.648	Q9ULD6	Proteína inturned (homólogo efetor de polaridade de célula planar Inturned) (proteína 6 contendo domínio PDZ)	FUNÇÃO: Desempenha um papel fundamental na ciliogênese e no desenvolvimento embrionário. Regulador da formação de cílios, controlando a organização do citoesqueleto apical de actina e o posicionamento dos corpos basais na superfície celular apical, que por sua vez é essencial para a orientação normal dos microtúbulos ciliares em alongamento. Desempenha um papel fundamental na definição da polaridade celular por meio de seu papel na ciliogênese, mas não por meio da extensão de conversão. Tem um efeito indireto na sinalização de hedgehog (por similaridade). Proposto para funcionar como componente central do complexo CPLANE (ciliogênese e efetores de polaridade planar) envolvido no recrutamento de proteínas periféricas IFT-A para corpos basais (PubMed: 27158779). {ECO: 0000250 UniProtKB: Q059U7, ECO: 0000250 UniProtKB: Q2I0E5, ECO: 0000305 PubMed: 27158779}.
104.854	O43707	Alfa-actinina-4 (alfa-actinina 4 não muscular)	FUNÇÃO: Proteína de reticulação de F-actina que se acredita ancorar a actina a uma variedade de estruturas intracelulares. Esta é uma proteína de empacotamento (Provável). Provavelmente envolvido em tráfico vesicular por meio de sua associação com o complexo CART. O complexo CART é necessário para a reciclagem eficiente do receptor da transferrina, mas não para a degradação do EGFR (PubMed: 15772161). Envolvido na montagem de tight junction em células epiteliais, provavelmente por meio da interação com MICALL2. Liga MICALL2 ao citoesqueleto de actina e recruta-o para as junções estreitas (por semelhança). Pode também funcionar como um coativador da transcrição, estimulando a transcrição mediada pelos receptores de hormônios nucleares PPARG e RARA (PubMed: 22351778). {ECO: 0000250 UniProtKB: P57780, ECO: 0000269 PubMed: 15772161, ECO: 0000269 PubMed: 22351778, ECO: 0000305 PubMed: 9508771}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
96.686	Q6PJF5	Proteína romboide 2 inativa (iRhom2) (homólogo romboide 5 2) (membro da família romboide 2) (proteína semelhante a veia romboide 5) (proteína semelhante a veia romboide 6)	<p>FUNÇÃO: Regula a protease ADAM17, uma sheddase dos ligantes do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF) e TNF, desempenhando assim um papel no sono, sobrevivência celular, proliferação, migração e inflamação. Não exibe nenhuma atividade de protease por conta própria. {ECO: 0000250 UniProtKB: Q80WQ6}.</p> <p>FUNÇÃO: Adaptador de sinalização que controla várias saliências celulares, regulando a dinâmica e arquitetura do citoesqueleto de actina. Dependendo de sua associação com outros transdutores de sinal, pode regular diferentes processos. Junto com SOS1 e ABI1, forma um complexo trimérico que participa da transdução de sinais de Ras para Rac ativando a atividade do fator de troca de nucleotídeo guanina específico para Rac (GEF). Atua como um regulador direto da dinâmica da actina ligando-se aos filamentos de actina e possui tanto capeamento de filamento de actina com extremidade farpada quanto atividades de agrupamento de actina, dependendo do contexto. Exibe a atividade de limitação da actina de extremidade farpada quando associada com ABI1, regulando assim o processo de motilidade baseado na actina: a atividade de limitação é auto-inibida e a inibição é aliviada na interação ABI1. Também mostra a atividade de agrupamento de actina quando associada com BAIAP2, aumentando as extensões de membrana dependentes de BAIAP2 e promovendo protrusões filopodiais. Envolvido na regulação de processos como crescimento de filópodes axonais, comprimento de estereocílios, migração de células dendríticas e migração e invasão de células cancerosas. Atua como um regulador da formação de filópodes axonais em neurônios: na ausência de fatores neurotróficos, regula negativamente a formação de filópodes axonais por meio da atividade de capeamento de actina. Em contraste, é fosforilado na presença de BDNF levando à inibição de sua atividade de capeamento de actina e estimulação da formação de filópodes. Componente de um complexo com WHRN e MYO15A que se localiza nas pontas dos estereocílios e é necessário para o alongamento do núcleo de actina dos estereocílios. Envolvido indiretamente na progressão do ciclo celular; sua degradação após a ubiquitinação sendo necessária durante a fase G2 para promover mudanças na forma celular. {ECO: 0000269 PubMed: 15558031, ECO: 0000269 PubMed: 17115031}.</p>
91.882	Q12929	Substrato 8 do receptor do fator de crescimento epidérmico	

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
91.611	P57078	Serina / treonina-proteína quinase 4 de interação com o receptor (EC 2.7.11.1) (proteína 3 contendo domínio de repetição de anquirina) (proteína quinase de interação PKC-delta)	FUNÇÃO: Envolvida no desenvolvimento epitelial estratificado. É um alvo transcricional direto de TP63. Desempenha um papel na ativação de NF-kappa-B. {ECO: 0000269 PubMed: 12446564, ECO: 0000269 PubMed: 22197488}.
90.000	Q8IU80	Protease serina 6 transmembrana (EC 3.4.21.-) (Matriptase-2)	FUNÇÃO: Serina protease que hidrolisa uma gama de proteínas, incluindo colágeno tipo I, fibronectina e fibrinogênio. Também pode ativar o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase com baixa eficiência. Pode desempenhar um papel especializado nos processos de remodelação da matriz no fígado. Por meio da clivagem do HJV, um regulador da expressão do hormônio regulador da absorção de ferro hepcidina / HAMP, desempenha um papel na homeostase do ferro. {ECO: 0000269 PubMed: 12149247, ECO: 0000269 PubMed: 18408718, ECO: 0000303 PubMed: 25156943}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
89.614	P21580	Proteína 3 induzida por fator de necrose tumoral alfa (proteína 3 induzida por TNF alfa) (EC 2.3.2.-) (EC 3.4.19.12) (proteína 7C contendo domínio OTU) (Proteína de ligação a DNA putativa A20) (Proteína dedo de zinco A20) [Clivado em: A20p50; A20p37]	<p>FUNÇÃO: Enzima editora de ubiquitina que contém as atividades ubiquitina ligase e desubiquitinase. Envolvido em respostas imunes e inflamatórias sinalizadas por citocinas, como TNF-alfa e IL-1 beta, ou patógenos via receptores Toll-like (TLRs) por meio da terminação da atividade de NF-kappa-B. Componente essencial de um complexo de proteínas de edição de ubiquitina, compreendendo também RNF11, ITCH e TAX1BP1, que garante a natureza transitória das vias de sinalização inflamatória. Em cooperação com TAX1BP1 promove a desmontagem de complexos E2-E3 ubiquitina proteína ligase nas vias IL-1R e TNFR-1; afetados são pelo menos E3 ligases TRAF6, TRAF2 e BIRC2, e E2 enzimas de conjugação de ubiquitina UBE2N e UBE2D3. Em cooperação com TAX1BP1 promove a ubiquitinação de UBE2N e a degradação proteossomal de UBE2N e UBE2D3. Após a estimulação de TNF, desubiquitina 'Lys-63' cadeias -poliubiquitina em RIPK1 e catalisa a formação de cadeias 'Lys-48'-poliubiquitina. Isso leva à degradação do proteossoma de RIPK1 e, conseqüentemente, ao término da ativação de NF-kappa-B mediada por TNF ou LPS. Desubiquitina TRAF6 provavelmente agindo na poliubiquitina ligada a 'Lys-63'. Após a ativação da célula T mediada pelo receptor da célula T (TCR), desubiquitina as cadeias de 'Lys-63'-poliubiquitina em MALT1, mediando assim a dissociação do CBM (CARD11: BCL10: MALT1) e dos complexos IKK e evitando a ativação sustentada de IKK. Desubiquitina NEMO / IKBKG; a função é facilitada pelo TNIP1 e leva à inibição da ativação do NF-kappa-B. Após a estimulação por peptidoglicanos bacterianos, provavelmente desubiquitina RIPK2. Também pode inibir a I-kappa-B-quinase (IKK) por meio de um mecanismo não catalítico que envolve poliubiquitina; poliubiquitina promove associação com IKBKG e impede a fosforilação mediada por IKK MAP3K7. Tem como alvo o TRAF2 na degradação lisossomal. In vitro capaz de desubiquitar as cadeias de poliubiquitina 'Lys-11-', 'Lys-48'- e 'Lys-63'. Inibidor de morte celular programada. Desempenha um papel no funcionamento do sistema linfóide. Necessário para a produção induzida por LPS de citocinas pró-inflamatórias e IFN beta em macrófagos tolerados por LPS. {ECO: 0000269 PubMed: 14748687, ECO: 0000269 PubMed: 15258597, ECO: 0000269 PubMed: 16684768, ECO: 0000269 PubMed: 17961127, ECO: 0000269 PubMed: 18164316, ECO: 0000269 PubMed: 0000269 PubMed: 1895128 : 0000269 PubMed: 19494296, ECO: 0000269 PubMed: 22099304, ECO: 0000269 PubMed: 23827681, ECO: 0000269 PubMed: 8692885, ECO: 0000269 PubMed: 9299557, ECO: 0000269 PubMed: 9882303}.</p>

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
86.564	O14920	Inibidor do fator nuclear kappa-B quinase subunidade beta (I-kappa-B-quinase beta) (IKK-B) (IKK-beta) (IkbKB) (EC 2.7.11.10) (I-kappa-B quinase 2) (IKK2) (Fator nuclear NF-kappa-B inibidor quinase beta) (NFKBIKB) (Serina / treonina proteína quinase IKBKB) (EC 2.7.11.1)	FUNÇÃO: Serina quinase que desempenha um papel essencial na via de sinalização do NF-kappa-B que é ativada por múltiplos estímulos, como citocinas inflamatórias, produtos bacterianos ou virais, danos no DNA ou outros estresses celulares (PubMed: 30337470). Atua como parte do complexo IKK canônico na via convencional de ativação de NF-kappa-B. Fosforila inibidores de NF-kappa-B em 2 resíduos de serina críticos. Essas modificações permitem a poliubiquitinação dos inibidores e subsequente degradação pelo proteassoma. Por sua vez, o NF-kappa-B livre é translocado para o núcleo e ativa a transcrição de centenas de genes envolvidos na resposta imune, controle do crescimento ou proteção contra apoptose. Além dos inibidores de NF-kappa-B, fosforila vários outros componentes da via de sinalização, incluindo NEMO / IKBKG, NF-kappa-B subunidades RELA e NFKB1, bem como quinases relacionadas a IKK TBK1 e IKBKE (PubMed: 11297557, PubMed: 20410276). As fosforilações de quinase relacionadas a IKK podem prevenir a superprodução de mediadores inflamatórios, uma vez que exercem uma regulação negativa sobre IKKs canônicos. Fosforila FOXO3, mediando a inativação dependente de TNF desse fator de transcrição pró-apoptótico (PubMed: 15084260). Também fosforila outros substratos, incluindo NCOA3, BCL10 e IRS1 (PubMed: 17213322). Dentro do núcleo, atua como uma proteína adaptadora para a degradação de NFKBIA na ativação de NF-kappa-B induzida por UV (PubMed: 11297557). Fosforila RIPK1 em 'Ser-25', que reprime sua atividade quinase e, conseqüentemente, evita a morte celular dependente de RIPK1 mediada por TNF (Por similaridade). Fosforila o terminal C de IRF5, estimular a homodimerização e translocação de IRF5 para o núcleo (PubMed: 25326418). {ECO: 0000250 UniProtKB: O88351, ECO: 0000269 PubMed: 11297557, ECO: 0000269 PubMed: 15084260, ECO: 0000269 PubMed: 17213322, ECO: 0000269 PubMed: 19716809 204, ECO: 0000269 ECO: 0000269 PubMed: 0000269 PubMed: 00002610 : 0000269 PubMed: 20434986, ECO: 0000269 PubMed: 20797629, ECO: 0000269 PubMed: 21138416, ECO: 0000269 PubMed: 25326418, ECO: 0000269 PubMed: 30337470}.
85.226	Q9UHB6	Domínio LIM e proteína de ligação à actina 1 (proteína epitelial perdida na neoplasia)	FUNÇÃO: Proteína de ligação à actina envolvida na regulação e dinâmica do citoesqueleto da actina. Aumenta o número e o tamanho das fibras de estresse de actina e inibe o enrugamento da membrana. Inibe a despolimerização do filamento de actina. Agrupa os filamentos de actina, atrasa a nucleação dos filamentos e reduz a formação de filamentos ramificados (PubMed: 12566430). Desempenha um papel na homeostase do colesterol. Influencia os níveis de colesterol plasmático por meio da regulação da absorção intestinal de colesterol. Pode atuar como uma proteína-esqueleto regulando o transporte de NPC1L1, uma proteína essencial para a absorção de colesterol, para a membrana plasmática ao recrutar MYO5B para NPC1L1 e, assim, facilitar a absorção de colesterol (por semelhança). {ECO: 0000250 UniProtKB: Q9ERG0, ECO: 0000269 PubMed: 12566430}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
82.681	Q16659	Proteína quinase 6 ativada por mitogênio (MAP quinase 6) (MAPK 6) (EC 2.7.11.24) (quinase 3 regulada por sinal extracelular) (ERK-3) (MAP quinase isoforma p97) (p97-MAPK)	FUNÇÃO: Proteína MAPK atípica. Fosforila a proteína associada a microtúbulos 2 (MAP2) e MAPKAPK5. O papel preciso do complexo formado com MAPKAPK5 ainda não está claro, mas o complexo segue um conjunto complexo de eventos de fosforilação: após a interação com MAPKAPK5 atípico, ERK3 / MAPK6 é fosforilado em Ser-189 e então medeia a fosforilação e ativação de MAPKAPK5, que em por sua vez fosforila ERK3 / MAPK6. Pode promover a entrada no ciclo celular (por semelhança). {ECO: 0000250}.
73.680	P38646	Proteína de estresse 70, mitocondrial (proteína regulada por glicose de 75 kDa) (GRP-75) (proteína 9 de choque térmico de 70 kDa) (Mortalina) (MOT) (proteína de ligação de peptídeo 74) (PBP74)	FUNÇÃO: Proteína chaperona que desempenha um papel importante na biogênese do cluster ferro-enxofre mitocondrial (ISC). Interage com e estabiliza as proteínas de montagem de cluster ISC FXN, NFU1, NFS1 e ISCU (PubMed: 26702583). Regula a eritropoiese através da estabilização da montagem ISC (PubMed: 21123823, PubMed: 26702583). Pode desempenhar um papel no controle da proliferação celular e envelhecimento celular (por similaridade). {ECO: 0000250 UniProtKB: P38647, ECO: 0000269 PubMed: 21123823, ECO: 0000269 PubMed: 26702583}.
68.810	Q5T1V6	Provável RNA helicase dependente de ATP DDX59 (EC 3.6.4.13) (DEAD box protein 59) (Zinc finger HIT contendo o domínio 5)	-
65.841	Q01546	Queratina, citoesquelético tipo II 2 oral (Citoqueratina-2P) (CK-2P) (K2P) (Queratina-76) (K76) (queratina Tipo II Kb9)	FUNÇÃO: Provavelmente contribui para a cornificação terminal. {ECO: 0000269 PubMed: 1282112}.
59.756	P04040	Catalase (EC 1.11.1.6)	FUNÇÃO: Ocorre em quase todos os organismos que respiram aerobicamente e serve para proteger as células dos efeitos tóxicos do peróxido de hidrogênio. Promove o crescimento de células, incluindo células T, células B, células de leucemia mieloide, células de melanoma, células de mastocitoma e células de fibroblastos normais e transformadas. {ECO: 0000269 PubMed: 7882369}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
55.686	P31749	RAC-alfa serina / treonina-proteína quinase (EC 2.7.11.1) (Proteína quinase B) (PKB) (Proteína quinase B alfa) (PKB alfa) (Proto-oncogene c-Akt) (RAC-PK-alfa)	<p>FUNÇÃO: AKT1 é uma das 3 quinases de proteína serina / treonina intimamente relacionadas (AKT1, AKT2 e AKT3), chamada de AKT quinase, e que regula muitos processos, incluindo metabolismo, proliferação, sobrevivência celular, crescimento e angiogênese (PubMed: 15526160, PubMed: 11882383, PubMed: 21620960, PubMed: 21432781). Isto é mediado através da fosforilação de serina e / ou treonina de uma gama de substratos a jusante (PubMed: 15526160, PubMed: 11882383, PubMed: 21620960, PubMed: 21432781). Mais de 100 candidatos a substrato foram relatados até agora, mas para a maioria deles, nenhuma especificidade de isoforma foi relatada (PubMed: 15526160, PubMed: 11882383, PubMed: 21620960, PubMed: 21432781). AKT é responsável pela regulação da captação de glicose pela mediação da translocação induzida por insulina do transportador de glicose SLC2A4 / GLUT4 para a superfície celular (por semelhança). A fosforilação de PTPN1 em 'Ser-50' modula negativamente sua atividade de fosfatase prevenindo a desfosforilação do receptor de insulina e a atenuação da sinalização de insulina (por similaridade). A fosforilação de TBC1D4 desencadeia a ligação deste efetor às proteínas 14-3-3 inibitórias, que são necessárias para o transporte de glicose estimulado por insulina (PubMed: 11994271). AKT regula também o armazenamento de glicose na forma de glicogênio por fosforilação de GSK3A em 'Ser-21' e GSK3B em 'Ser-9', resultando na inibição de sua atividade quinase (por similaridade). A fosforilação de isoformas GSK3 por AKT também é considerada um mecanismo pelo qual a proliferação celular é conduzida (por semelhança). AKT também regula a sobrevivência celular por meio da fosforilação de MAP3K5 (quinase relacionada ao sinal de apoptose) (PubMed: 11154276). Fosforilação de 'Ser-83' diminui a atividade da quinase MAP3K5 estimulada pelo estresse oxidativo e, assim, previne a apoptose (PubMed: 11154276). AKT medeia a síntese de proteína estimulada por insulina por fosforilação de TSC2 em 'Ser-939' e 'Thr-1462', ativando assim a sinalização de mTORC1 e levando à fosforilação de 4E-BP1 e na ativação de RPS6KB1 (PubMed: 12150915). AKT está envolvido na fosforilação de membros dos fatores FOXO (família Forkhead de fatores de transcrição), levando à ligação de proteínas 14-3-3 e localização citoplasmática (PubMed: 10358075). Em particular, FOXO1 é fosforilado em 'Thr-24', 'Ser-256' e 'Ser-319' (PubMed: 10358075). FOXO3 e FOXO4 são fosforilados em locais equivalentes (PubMed: 10358075). AKT tem um papel importante na regulação da transcrição do gene dependente de NF-kappa-B e regula positivamente a atividade de CREB1 (proteína de ligação ao elemento de resposta AMP cíclico (cAMP)) (PubMed: 9829964). A fosforilação de CREB1 induz a ligação de proteínas acessórias que são necessárias para a transcrição de genes pró-sobrevivência, como BCL2 e MCL1 (PubMed: 9829964). AKT fosforila 'Ser-454' em ATP citrato liase (ACLY), regulando potencialmente a atividade de ACLY e a síntese de ácidos graxos (por semelhança). Ativa a isoforma 3B da fosfodiesterase do nucleotídeo cíclico (PDE3B) por meio da fosforilação de 'Ser-273', resultando em níveis reduzidos de AMP cíclico e inibição da lipólise (por similaridade). Fosforila PIKFYVE em 'Ser-318', o que resulta em aumento da atividade de PI (3) P-5 (por similaridade). A proteína ativadora de Rho GTPase DLC1 é outro substrato e sua fosforilação está implicada na regulação da proliferação celular e do crescimento celular. AKT desempenha um papel como modulador chave da via de sinalização AKT-mTOR controlando o ritmo do processo de integração de neurônios recém-nascidos durante a neurogênese adulta, incluindo o posicionamento correto dos neurônios, desenvolvimento dendrítico e formação de sinapses (por similaridade). Sinais a jusante da fosfatidilinositol 3-quinase (PI (3) K) para mediar os efeitos de vários fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), insulina e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) (PubMed: 12150915, PubMed: 12261641). HTF - 1998 - 1999 - 2000 - 2001 - 2002 - 2003 - 2004 - 2005 - 2006 - 2007 - 2008 - 2009 - 2010 - 2011 - 2012 - 2013 - 2014 - 2015 - 2016 - 2017 - 2018 - 2019 - 2020 - 2021 - 2022 - 2023 - 2024 - 2025 - 2026 - 2027 - 2028 - 2029 - 2030 - 2031 - 2032 - 2033 - 2034 - 2035 - 2036 - 2037 - 2038 - 2039 - 2040 - 2041 - 2042 - 2043 - 2044 - 2045 - 2046 - 2047 - 2048 - 2049 - 2050 - 2051 - 2052 - 2053 - 2054 - 2055 - 2056 - 2057 - 2058 - 2059 - 2060 - 2061 - 2062 - 2063 - 2064 - 2065 - 2066 - 2067 - 2068 - 2069 - 2070 - 2071 - 2072 - 2073 - 2074 - 2075 - 2076 - 2077 - 2078 - 2079 - 2080 - 2081 - 2082 - 2083 - 2084 - 2085 - 2086 - 2087 - 2088 - 2089 - 2090 - 2091 - 2092 - 2093 - 2094 - 2095 - 2096 - 2097 - 2098 - 2099 - 2100 - 2101 - 2102 - 2103 - 2104 - 2105 - 2106 - 2107 - 2108 - 2109 - 2110 - 2111 - 2112 - 2113 - 2114 - 2115 - 2116 - 2117 - 2118 - 2119 - 2120 - 2121 - 2122 - 2123 - 2124 - 2125 - 2126 - 2127 - 2128 - 2129 - 2130 - 2131 - 2132 - 2133 - 2134 - 2135 - 2136 - 2137 - 2138 - 2139 - 2140 - 2141 - 2142 - 2143 - 2144 - 2145 - 2146 - 2147 - 2148 - 2149 - 2150 - 2151 - 2152 - 2153 - 2154 - 2155 - 2156 - 2157 - 2158 - 2159 - 2160 - 2161 - 2162 - 2163 - 2164 - 2165 - 2166 - 2167 - 2168 - 2169 - 2170 - 2171 - 2172 - 2173 - 2174 - 2175 - 2176 - 2177 - 2178 - 2179 - 2180 - 2181 - 2182 - 2183 - 2184 - 2185 - 2186 - 2187 - 2188 - 2189 - 2190 - 2191 - 2192 - 2193 - 2194 - 2195 - 2196 - 2197 - 2198 - 2199 - 2200 - 2201 - 2202 - 2203 - 2204 - 2205 - 2206 - 2207 - 2208 - 2209 - 2210 - 2211 - 2212 - 2213 - 2214 - 2215 - 2216 - 2217 - 2218 - 2219 - 2220 - 2221 - 2222 - 2223 - 2224 - 2225 - 2226 - 2227 - 2228 - 2229 - 2230 - 2231 - 2232 - 2233 - 2234 - 2235 - 2236 - 2237 - 2238 - 2239 - 2240 - 2241 - 2242 - 2243 - 2244 - 2245 - 2246 - 2247 - 2248 - 2249 - 2250 - 2251 - 2252 - 2253 - 2254 - 2255 - 2256 - 2257 - 2258 - 2259 - 2260 - 2261 - 2262 - 2263 - 2264 - 2265 - 2266 - 2267 - 2268 - 2269 - 2270 - 2271 - 2272 - 2273 - 2274 - 2275 - 2276 - 2277 - 2278 - 2279 - 2280 - 2281 - 2282 - 2283 - 2284 - 2285 - 2286 - 2287 - 2288 - 2289 - 2290 - 2291 - 2292 - 2293 - 2294 - 2295 - 2296 - 2297 - 2298 - 2299 - 2300 - 2301 - 2302 - 2303 - 2304 - 2305 - 2306 - 2307 - 2308 - 2309 - 2310 - 2311 - 2312 - 2313 - 2314 - 2315 - 2316 - 2317 - 2318 - 2319 - 2320 - 2321 - 2322 - 2323 - 2324 - 2325 - 2326 - 2327 - 2328 - 2329 - 2330 - 2331 - 2332 - 2333 - 2334 - 2335 - 2336 - 2337 - 2338 - 2339 - 2340 - 2341 - 2342 - 2343 - 2344 - 2345 - 2346 - 2347 - 2348 - 2349 - 2350 - 2351 - 2352 - 2353 - 2354 - 2355 - 2356 - 2357 - 2358 - 2359 - 2360 - 2361 - 2362 - 2363 - 2364 - 2365 - 2366 - 2367 - 2368 - 2369 - 2370 - 2371 - 2372 - 2373 - 2374 - 2375 - 2376 - 2377 - 2378 - 2379 - 2380 - 2381 - 2382 - 2383 - 2384 - 2385 - 2386 - 2387 - 2388 - 2389 - 2390 - 2391 - 2392 - 2393 - 2394 - 2395 - 2396 - 2397 - 2398 - 2399 - 2400 - 2401 - 2402 - 2403 - 2404 - 2405 - 2406 - 2407 - 2408 - 2409 - 2410 - 2411 - 2412 - 2413 - 2414 - 2415 - 2416 - 2417 - 2418 - 2419 - 2420 - 2421 - 2422 - 2423 - 2424 - 2425 - 2426 - 2427 - 2428 - 2429 - 2430 - 2431 - 2432 - 2433 - 2434 - 2435 - 2436 - 2437 - 2438 - 2439 - 2440 - 2441 - 2442 - 2443 - 2444 - 2445 - 2446 - 2447 - 2448 - 2449 - 2450 - 2451 - 2452 - 2453 - 2454 - 2455 - 2456 - 2457 - 2458 - 2459 - 2460 - 2461 - 2462 - 2463 - 2464 - 2465 - 2466 - 2467 - 2468 - 2469 - 2470 - 2471 - 2472 - 2473 - 2474 - 2475 - 2476 - 2477 - 2478 - 2479 - 2480 - 2481 - 2482 - 2483 - 2484 - 2485 - 2486 - 2487 - 2488 - 2489 - 2490 - 2491 - 2492 - 2493 - 2494 - 2495 - 2496 - 2497 - 2498 - 2499 - 2500 - 2501 - 2502 - 2503 - 2504 - 2505 - 2506 - 2507 - 2508 - 2509 - 2510 - 2511 - 2512 - 2513 - 2514 - 2515 - 2516 - 2517 - 2518 - 2519 - 2520 - 2521 - 2522 - 2523 - 2524 - 2525 - 2526 - 2527 - 2528 - 2529 - 2530 - 2531 - 2532 - 2533 - 2534 - 2535 - 2536 - 2537 - 2538 - 2539 - 2540 - 2541 - 2542 - 2543 - 2544 - 2545 - 2546 - 2547 - 2548 - 2549 - 2550 - 2551 - 2552 - 2553 - 2554 - 2555 - 2556 - 2557 - 2558 - 2559 - 2560 - 2561 - 2562 - 2563 - 2564 - 2565 - 2566 - 2567 - 2568 - 2569 - 2570 - 2571 - 2572 - 2573 - 2574 - 2575 - 2576 - 2577 - 2578 - 2579 - 2580 - 2581 - 2582 - 2583 - 2584 - 2585 - 2586 - 2587 - 2588 - 2589 - 2590 - 2591 - 2592 - 2593 - 2594 - 2595 - 2596 - 2597 - 2598 - 2599 - 2600 - 2601 - 2602 - 2603 - 2604 - 2605 - 2606 - 2607 - 2608 - 2609 - 2610 - 2611 - 2612 - 2613 - 2614 - 2615 - 2616 - 2617 - 2618 - 2619 - 2620 - 2621 - 2622 - 2623 - 2624 - 2625 - 2626 - 2627 - 2628 - 2629 - 2630 - 2631 - 2632 - 2633 - 2634 - 2635 - 2636 - 2637 - 2638 - 2639 - 2640 - 2641 - 2642 - 2643 - 2644 - 2645 - 2646 - 2647 - 2648 - 2649 - 2650 - 2651 - 2652 - 2653 - 2654 - 2655 - 2656 - 2657 - 2658 - 2659 - 2660 - 2661 - 2662 - 2663 - 2664 - 2665 - 2666 - 2667 - 2668 - 2669 - 2670 - 2671 - 2672 - 2673 - 2674 - 2675 - 2676 - 2677 - 2678 - 2679 - 2680 - 2681 - 2682 - 2683 - 2684 - 2685 - 2686 - 2687 - 2688 - 2689 - 2690 - 2691 - 2692 - 2693 - 2694 - 2695 - 2696 - 2697 - 2698 - 2699 - 2700 - 2701 - 2702 - 2703 - 2704 - 2705 - 2706 - 2707 - 2708 - 2709 - 2710 - 2711 - 2712 - 2713 - 2714 - 2715 - 2716 - 2717 - 2718 - 2719 - 2720 - 2721 - 2722 - 2723 - 2724 - 2725 - 2726 - 2727 - 2728 - 2729 - 2730 - 2731 - 2732 - 2733 - 2734 - 2735 - 2736 - 2737 - 2738 - 2739 - 2740 - 2741 - 2742 - 2743 - 2744 - 2745 - 2746 - 2747 - 2748 - 2749 - 2750 - 2751 - 2752 - 2753 - 2754 - 2755 - 2756 - 2757 - 2758 - 2759 - 2760 - 2761 - 2762 - 2763 - 2764 - 2765 - 2766 - 2767 - 2768 - 2769 - 2770 - 2771 - 2772 - 2773 - 2774 - 2775 - 2776 - 2777 - 2778 - 2779 - 2780 - 2781 - 2782 - 2783 - 2784 - 2785 - 2786 - 2787 - 2788 - 2789 - 2790 - 2791 - 2792 - 2793 - 2794 - 2795 - 2796 - 2797 - 2798 - 2799 - 2800 - 2801 - 2802 - 2803 - 2804 - 2805 - 2806 - 2807 - 2808 - 2809 - 2810 - 2811 - 2812 - 2813 - 2814 - 2815 - 2816 - 2817 - 2818 - 2819 - 2820 - 2821 - 2822 - 2823 - 2824 - 2825 - 2826 - 2827 - 2828 - 2829 - 2830 - 2831 - 2832 - 2833 - 2834 - 2835 - 2836 - 2837 - 2838 - 2839 - 2840 - 2841 - 2842 - 2843 - 2844 - 2845 - 2846 - 2847 - 2848 - 2849 - 2850 - 2851 - 2852 - 2853 - 2854 - 2855 - 2856 - 2857 - 2858 - 2859 - 2860 - 2861 - 2862 - 2863 - 2864 - 2865 - 2866 - 2867 - 2868 - 2869 - 2870 - 2871 - 2872 - 2873 - 2874 - 2875 - 2876 - 2877 - 2878 - 2879 - 2880 - 2881 - 2882 - 2883 - 2884 - 2885 - 2886 - 2887 - 2888 - 2889 - 2890 - 2891 - 2892 - 2893 - 2894 - 2895 - 2896 - 2897 - 2898 - 2899 - 2900 - 2901 - 2902 - 2903 - 2904 - 2905 - 2906 - 2907 - 2908 - 2909 - 2910 - 2911 - 2912 - 2913 - 2914 - 2915 - 2916 - 2917 - 2918 - 2919 - 2920 - 2921 - 2922 - 2923 - 2924 - 2925 - 2926 - 2927 - 2928 - 2929 - 2930 - 2931 - 2932 - 2933 - 2934 - 2935 - 2936 - 2937 - 2938 - 2939 - 2940 - 2941 - 2942 - 2943 - 2944 - 2945 - 2946 - 2947 - 2948 - 2949 - 2950 - 2951 - 2952 - 2953 - 2954 - 2955 - 2956 - 2957 - 2958 - 2959 - 2960 - 2961 - 2962 - 2963 - 2964 - 2965 - 2966 - 2967 - 2968 - 2969 - 2970 - 2971 - 2972 - 2973 - 2974 - 2975 - 2976 - 2977 - 2978 - 2979 - 2980 - 2981 - 2982 - 2983 - 2984 - 2985 - 2986 - 2987 - 2988 - 2989 - 2990 - 2991 - 2992 - 2993 - 2994 - 2995 - 2996 - 2997 - 2998 - 2999 - 3000 - 3001 - 3002 - 3003 - 3004 - 3005 - 3006 - 3007 - 3008 - 3009 - 3010 - 3011 - 3012 - 3013 - 3014 - 3015 - 3016 - 3017 - 3018 - 3019 - 3020 - 3021 - 3022 - 3023 - 3024 - 3025 - 3026 - 3027 - 3028 - 3029 - 3030 - 3031 - 3032 - 3033 - 3034 - 3035 - 3036 - 3037 - 3038 - 3039 - 3040 - 3041 - 3042 - 3043 - 3044 - 3045 - 3046 - 3047 - 3048 - 3049 - 3050 - 3051 - 3052 - 3053 - 3054 - 3055 - 3056 - 3057 - 3058 - 3059 - 3060 - 3061 - 3062 - 3063 - 3064 - 3065 - 3066 - 3067 - 3068 - 3069 - 3070 - 3071 - 3072 - 3073 - 3074 - 3075 - 3076 - 3077 - 3078 - 3079 - 3080 - 3081 - 3082 - 3083 - 3084 - 3085 - 3086 - 3087 - 3088 - 3089 - 3090 - 3091 - 3092 - 3093 - 3094 - 3095 - 3096 - 3097 - 3098 - 3099 - 3100 - 3101 - 3102 - 3103 - 3104 - 3105 - 3106 - 3107 - 3108 - 3109 - 3110 - 3111 - 3112 - 3113 - 3114 - 3115 - 3116 - 3117 - 3118 - 3119 - 3120 - 3121 - 3122 - 3123 - 3124 - 3125 - 3126 - 3127 - 3128 - 3129 - 3130 - 3131 - 3132 - 3133 - 3134 - 3135 - 3136 - 3137 - 3138 - 3139 - 3140 - 3141 - 3142 - 3143 - 3144 - 3145 - 3146 - 3147 - 3148 - 3149 - 3150 - 3151 - 3152 - 3153 - 3154 - 3155 - 3156 - 3157 - 3158 - 3159 - 3160 - 3161 - 3162 - 3163 - 3164 - 3165 - 3166 - 3167 - 3168 - 3169 - 3170 - 3171 - 3172 - 3173 - 3174 - 3175 - 3176 - 3177 - 3178 - 3179 - 3180 - 3181 - 3182 - 3183 - 3184 - 3185 - 3186 - 3187 - 3188 - 3189 - 3190 - 3191 - 3192 - 3193 - 3194 - 3195 - 3196 - 3197 - 3198 - 3199 - 3200 - 3201 - 3202 - 3203 - 3204 - 3205 - 3206 - 3207 - 3208 - 3209 - 3210 - 3211 - 3212 - 3213 - 3214 - 3215 - 3216 - 3217 - 3218 - 3219 - 3220 - 3221 - 3222 - 3223 - 3224 - 3225 - 3226 - 3227 - 3228 - 3229 - 3230 - 3231 - 3232 - 3233 - 3234 - 3235 - 3236 - 3237 - 3238 - 3239 - 3240 - 3241 - 3242 - 3243 - 3244 - 3245 - 3246 - 3247 - 3248 - 3249 - 3250 - 3251 - 3252 - 3253 - 3254 - 3255 - 3256 - 3257 - 3258 - 3259 - 3260 - 3261 - 3262 - 3263 - 3264 - 3265 - 3266 - 3267 - 3268 - 3269 - 3270 - 3271 - 3272 - 3273 - 3274 - 3275 - 3276 - 3277 - 3278 - 3279 - 3280 - 3281 - 3282 - 3283 - 3284 - 3285 - 3286 - 3287 - 3288 - 3289 - 3290 - 3291 - 3292 - 3293 - 3294 - 3295 - 3296 - 3297 - 3298 - 3299 - 3300 - 3301 - 3302 - 3303 - 3304 - 3305 - 3306 - 3307 - 3308 - 3309 - 3310 - 3311 - 3312 - 3313 - 3314 - 3315 - 3316 - 3317 - 3318 - 3319 - 3320 - 3321 - 3322 - 3323 - 3324 - 3325 - 3326 - 3327 - 3328 - 3329 - 3330 - 3331 - 3332 - 3333 - 3334 - 3335 - 3336 - 3337 - 3338 - 3339 - 3340 - 3341 - 3342 - 3343 - 3344 - 3345 - 3346 - 3347 - 3348 - 3349 - 3350 - 3351 - 3352 - 3353 - 3354 - 3355 - 3356 - 3357 - 3358 - 3359 - 3360 - 3361 - 3362 - 3363 - 3364 - 3365 - 3366 - 3367 - 3368 - 3369 - 3370 - 3371 - 3372 - 3373 - 3374 - 3375 - 3376 - 3377 - 3378 - 3379 - 3380 - 3381 - 3382 - 3383 - 3384 - 3385 - 3386 - 3387 - 3388 - 3389 - 3390 - 3391 - 3392 - 3393 - 3394 - 3395 - 3396 - 3397 - 3398 - 3399 - 3400 - 3401 - 3402 - 3403 - 3404 - 3405 - 3406 - 3407 - 3408 - 3409 - 3410 - 3411 - 3412 - 3413 - 3414 - 3415 - 3416 - 3417 - 3418 - 3419 - 3420 - 3421 - 3422 - 3423 - 3424 - 3425 - 3426 - 3427 - 3428 - 3429 - 3430 - 3431 - 3432 - 3433 - 3434 - 3435 - 3436 - 3437 - 3438 - 3439 - 3440 - 3441 - 3442 - 3443 - 3444 - 3445 - 3446 - 3447 - 3448 - 3449 - 3450 - 3451 - 3452 - 3453 - 3454 - 3455 - 3456 - 3457 - 3458 - 3459 - 3460 - 3461 - 3462 - 3463 - 3464 - 3465 - 3466 - 3467 - 3468 - 3469 - 3470 - 3471 - 3472 - 3473 - 3474 - 3475 - 3476 - 3477 - 3478 - 3479 - 3480 - 3481 - 3482 - 3483 - 3484 - 3485 - 3486 - 3487 - 3488 - 3489 - 3490 - 3491 - 3492 - 3493 - 3494 - 3495 - 3496 - 3497 - 3498 - 3499 - 3500 - 3501 - 3502 - 3503 - 3504 - 3505 - 3506 - 3507 - 3508 - 3509 - 3510 - 3511 - 3512 - 3513 - 3514 - 3515 - 3516 - 3517 - 3518 - 3519 - 3520 - 3521 - 3522 - 3523 - 3524 - 3525 - 3526 - 3527 - 3528 - 3529 - 3530 - 3531 - 3532 - 3533 - 3534 - 3535 - 3536 - 3537 - 3538 - 3539 - 3540 - 3541 - 3542 - 3543 - 3544 - 3545 - 3546 - 3547 - 3548 - 3549 - 3550 - 3551 - 3552 - 3553 - 3554 - 3555 - 3556 - 3557 - 3558 - 3559 - 3560 - 3561 - 3562 - 3563 - 3564 - 3565 - 3566 - 3567 - 3568 - 3569 - 3570 - 3571 - 3572 - 3573 - 3574 - 3575 - 3576 - 3577 - 3578 - 3579 - 3580 - 3581 - 3582 - 3583 - 3584 - 3585 - 3586 - 3587 - 3588 - 3589 - 3590 - 3591 - 3592 - 3593 - 3594 - 3595 - 3596 - 3597 - 3598 - 3599 - 3600 - 3601 - 3602 - 3603 - 3604 - 3605 - 3606 - 3607 - 3608 - 3609 - 3610 - 3611 - 3612 - 3613 - 3614 - 3615 - 3616 - 3617 - 3618 - 3619 - 3620 - 3621 - 3622 - 3623 - 3624 - 3625 - 3626 - 3627 - 3628 - 3629 - 3630 - 3631 - 3632 - 3633 - 3634 - 3635 - 3636 - 3637 - 3638 - 3639 - 3640 - 3641 - 3642 - 3643 - 3644 - 3645 - 3646 - 3647 - 3648 - 3649 - 3650 - 3651 - 3652 - 3653 - 3654 - 3655 - 3656 - 3657 - 3658 - 3659 - 3660 - 3661 - 3662 - 3663 - 3664 - 3665 - 3666 - 3667 - 3668 - 3669 - 3670 - 3671 - 3672 - 3673 - 3674 - 3675 - 3676 - 3677 - 3678 - 3679 - 3680 - 3681 - 3682 - 3683 - 3684 - 3685 - 3686 - 3687 - 3688 - 3689 - 3690 - 3691 - 3692 - 3693 - 3694 - 3695 - 3696 - 3697 - 3698 - 3699 - 3700 - 3701 - 3702 - 3703 - 3704 - 3705 - 3706 - 3707 - 3708 - 3709 - 3710 - 3711 - 3712 - 3713 - 3714 - 3715 - 3716 - 3717 - 3718 - 3719 - 3720 - 3721 - 3722 - 3723 - 3724 - 3725 - 3726 - 3727 - 3728 - 3729 - 3730 - 3731 - 3732 - 3733 - 3734 - 3735 - 3736 - 3737 - 3738 - 3739 - 3740 - 3741 - 3742 - 3743 - 3744 - 3745 - 3746 - 3747 - 3748 - 3749 - 3750 - 3751 - 3752 - 3753 - 3754 - 3755 - 3756 - 3757 - 3758 - 3759 - 3760 - 3761 - 3762 - 3763 - 3764 - 3765 - 3766 - 3767 - 3768 - 3769 - 3770 - 3771 - 3772 - 3773 - 3774 - 3775 - 3776 - 3777 - 3778 - 3779 - 3780 - 3781 - 3782 - 3783 - 3784 - 3785 - 3786 - 3787 - 3788 - 3789 - 3790 - 3791 - 3792 - 3793 - 3794 - 3795 - 3796 - 3797 - 3798 - 3799 - 3800 - 3801</p>

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
53.704	P05787	Queratina, citoesquelético tipo II 8 (Citoqueratina-8) (CK-8) (Queratina-8) (K8) (Queratina Tipo II Kb8)	FUNÇÃO: Junto com KRT19, ajuda a ligar o aparelho contrátil à distrofina nos costâmeros do músculo estriado. {ECO: 0000269 PubMed: 16000376}.
53.533	Q9UBG3	Cornulina (proteína de ligação de cálcio putativa de 53 kDa) (proteína de estresse induzido por epitélio escamoso de 53 kDa) (proteína de choque térmico de 58 kDa) (proteína de choque térmico epitelial escamoso 53) (proteína relacionada ao tumor)	FUNÇÃO: Promove a proliferação celular, a progressão do ciclo celular G1 / S e induz a expressão do regulador do ciclo celular CCND1 (PubMed: 30009832). Regula a proliferação induzida pela resposta de citocinas pró-inflamatórias através da ativação das vias de sinalização NFKB1 e PI3K / AKT (PubMed: 30009832). {ECO: 0000269 PubMed: 30009832}.
52.972	O60687	Proteína SRPX2 contendo repetição de sushi (proteína de repetição de sushi regulada positivamente na leucemia)	FUNÇÃO: Atua como um ligante para o receptor de superfície do ativador do plasminogênio uroquinase. Desempenha um papel na angiogênese, induzindo a migração de células endoteliais e a formação de rede vascular (cordões). Envolvido na migração e adesão celular. Aumenta os níveis de fosforilação de FAK. Interage com e aumenta a atividade mitogênica do HGF. Promove a formação de sinapses. Pode ter uma função na região perisylviana, crítica para a linguagem e o desenvolvimento cognitivo. {ECO: 0000269 PubMed: 16497722, ECO: 0000269 PubMed: 18718938, ECO: 0000269 PubMed: 19065654, ECO: 0000269 PubMed: 24179158}.
52.865	Q9NST1	1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase PNPLA3 (EC 2.3.1.51) (Acilglicerol transacilase) (Adiponutrina) (ADPN) (Cálcio-independente fosfolipase A2-epsilon) (iPLA2-epsilon) (Lisofosfatídico-ácido aciltransferase) proteína 3 contendo domínio de fosfolipase) (EC 3.1.1.3)	FUNÇÃO: Catalisa especificamente a acilação dependente da coenzima A (CoA) de 1-acil-sn-glicerol 3-fosfato (ácido 2-lisofosfatídico / LPA) para gerar ácido fosfatídico (PA), um importante intermediário metabólico e precursor para triglicerídeos e glicerofosfolipídios . Não esterifica outros lisofosfolipídios . Os doadores de acila são acil-CoAs graxos de cadeia longa (pelo menos C16): araquidonoil-CoA, linoleoil-CoA, oleoil-CoA e em menor extensão palmitoil-CoA (PubMed: 22560221). Além disso, possui baixa triacilglicerol lipase e atividades de acilglicerol transacilase independentes de CoA e, portanto, pode desempenhar um papel na remodelação da cadeia de acila de triglicerídeos (PubMed: 15364929, PubMed: 20034933, PubMed: 22560221). {ECO: 0000269 PubMed: 15364929, ECO: 0000269 PubMed: 20034933, ECO: 0000269 PubMed: 22560221}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
52.391	Q13228	Metanotiol oxidase (MTO) (EC 1.8.3.4) (proteína de ligação ao selênio 56 kDa) (SBP56) (SP56) (proteína 1 de ligação ao selênio)	FUNÇÃO: Catalisa a oxidação de metanotiol, um composto organossulfurado conhecido por ser produzido em quantidades substanciais por bactérias intestinais (PubMed: 29255262). Proteína de ligação ao selênio que pode estar envolvida na detecção de xenobióticos reativos no citoplasma. Pode estar envolvido no transporte de proteínas intra-Golgi (por similaridade). {ECO: 0000250 UniProtKB: Q8VIF7, ECO: 0000269 PubMed: 29255262}.
51.834	Q13882	Proteína-tirosina quinase 6 (EC 2.7.10.2) (Tumor quinase de mama) (Tirosina-proteína quinase BRK)	FUNÇÃO: Tirosina-proteína quinase não receptora implicada na regulação de uma variedade de vias de sinalização que controlam a diferenciação e manutenção de epitélios normais, bem como o crescimento tumoral. A função parece ser dependente do contexto e diferir dependendo do tipo de célula, bem como de sua localização intracelular. Vários substratos nucleares e citoplasmáticos potenciais foram identificados. Estas incluem as proteínas de ligação ao RNA: KHDRBS1 / SAM68, KHDRBS2 / SLM1, KHDRBS3 / SLM2 e SFPQ / PSF; fatores de transcrição: STAT3 e STAT5A / B e uma variedade de moléculas de sinalização: ARHGAP35 / p190RhoGAP, PXN / paxilina, BTK / ATK, STAP2 / BKS. Associa-se também a uma variedade de proteínas que estão provavelmente a montante de PTK6 em várias vias de sinalização, ou para as quais a PTK6 pode desempenhar um papel de adaptador. Essas proteínas incluem ADAM15, EGFR, ERBB2, ERBB3 e IRS4. Em tecidos normais ou não tumorigênicos, o PTK6 promove a diferenciação celular e a apoptose. Em tumores, a PTK6 contribui para a progressão do câncer ao sensibilizar as células para sinais mitogênicos e aumentar a proliferação, sobrevivência independente de ancoragem e migração / invasão. A associação com EGFR, ERBB2, ERBB3 pode contribuir para o desenvolvimento e crescimento do tumor mamário através do aumento da sinalização induzida por EGF via BTK / AKT e PI3 quinase. Contribui para a migração e proliferação ao contribuir para a fosforilação mediada por EGF de ARHGAP35 / p190RhoGAP, que promove a associação com RASA1 / p120RasGAP, inativando RhoA enquanto ativa RAS. A estimulação de EGF resultou na fosforilação de PNX / Paxilina por PTK6 e ativação de RAC1 via CRK / CrKII, promovendo assim a migração e invasão. PTK6 ativa STAT3 e STAT5B para promover a proliferação. A PTK6 nuclear pode ser importante para regular o crescimento em epitélios normais, enquanto a PTK6 citoplasmática pode ativar as vias de sinalização oncogênica. FUNÇÃO: Isoform 2 inibe a fosforilação de PTK6 e a associação de PTK6 com outras proteínas fosforiladas em tirosina.
51.268	P08779	Queratina, citoesqueleto tipo I 16 (Citoqueratina-16) (CK-16) (Queratina-16) (K16)	FUNÇÃO: Queratina tipo I específica da epiderme que desempenha um papel fundamental na pele. Atua como um regulador da imunidade inata em resposta à violação da barreira cutânea: necessário para algum ponto de verificação inflamatório para a manutenção da barreira cutânea. {ECO: 0000250 UniProtKB: Q9Z2K1}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
50.023	Q9BSI4	Fator nuclear 2 de interação com TERF1 (proteína 2 nuclear de interação com TRF1)	FUNÇÃO: Componente do complexo de abrigo (telossomo) que está envolvido na regulação do comprimento e proteção dos telômeros. Shelterin se associa a matrizes de repetições de TTAGGG de fita dupla adicionadas por telomerase e protege as extremidades dos cromossomos; sem sua atividade protetora, os telômeros não ficam mais escondidos da vigilância de danos ao DNA e as extremidades dos cromossomos são processadas inadequadamente pelas vias de reparo do DNA. Desempenha um papel na montagem complexa do abrigo. A isoforma 1 pode ter um papel adicional em prender telômeros à matriz nuclear. {ECO: 0000269 PubMed: 16166375, ECO: 0000269 PubMed: 16880378}.
49.588	P13646	Queratina, citoesqueleto tipo I 13 (Citoqueratina-13) (CK-13) (Queratina-13) (K13)	-
48.487	P35900	Queratina, citoesqueleto tipo I 20 (Citoqueratina-20) (CK-20) (Queratina-20) (K20) (Proteína IT)	FUNÇÃO: Desempenha um papel significativo na manutenção da organização dos filamentos de queratina no epitélio intestinal. Quando fosforilado, desempenha um papel na secreção de mucina no intestino delgado (Por semelhança). {ECO: 0000250, ECO: 0000269 PubMed: 12857878, ECO: 0000269 PubMed: 16608857}.
48.356	Q02556	Fator regulador de interferon 8 (IRF-8) (proteína de ligação de sequência de consenso de interferon) (H-ICSBP) (ICSBP)	FUNÇÃO: Fator de transcrição que se liga especificamente à região reguladora a montante do interferon tipo I (IFN) e genes do MHC de classe I induzíveis por IFN (a sequência consenso do interferon (ICS)) (PubMed: 25122610). Ambos podem atuar como ativadores ou repressores transcricionais (Por similaridade). Desempenha um papel regulador negativo nas células do sistema imunológico (por similaridade). Envolvido na diferenciação de células dendríticas CD8 (+) pela formação de um complexo com o heterodímero BATF-JUNB em células imunes, levando ao reconhecimento da sequência AICE (5'-TGAnTCA / GAAA-3'), um elemento regulador específico do sistema imunológico, seguido por ligação cooperativa de BATF e IRF8 e ativação de genes (por similaridade). Necessário para o desenvolvimento de células dendríticas plasmocitoides (pDCs), que produzem a maior parte do IFN tipo I em resposta à infecção viral (por similaridade). Regula positivamente a macroautofagia em células dendríticas (PubMed: 29434592). {ECO: 0000250 UniProtKB: P23611, ECO: 0000269 PubMed: 25122610, ECO: 0000269 PubMed: 29434592}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
48.106	Q04695	Queratina, citoesquelético tipo I 17 (39.1) (Citoqueratina-17) (CK-17) (Queratina-17) (K17)	FUNÇÃO: Queratina Tipo I envolvida na formação e manutenção de vários apêndices da pele, especificamente na determinação da forma e orientação do cabelo (por semelhança). Necessário para o correto crescimento dos folículos pilosos, em particular para a persistência do estado anágeno (crescimento) (Por semelhança). Modula a função do TNF-alfa no contexto específico do ciclo do cabelo. Regula a síntese de proteínas e o crescimento de células epiteliais através da ligação à proteína adaptadora SFN e estimulando a via Akt / mTOR (por semelhança). Envolvido na reparação de tecidos. Pode ser um marcador de diferenciação de células basais em epitélios complexos e, portanto, indicativo de um certo tipo de 'células-tronco' epiteliais. Atua como um promotor da proliferação epitelial, agindo como um regulador da resposta imune na pele: promove o ambiente imunológico dominado por Th1 / Th17, contribuindo para o desenvolvimento de tumores de pele basaloides (por semelhança). Pode atuar como um autoantígeno na imunopatogênese da psoríase, com certas regiões de peptídeos sendo um alvo principal para células T autorreativas e, portanto, causando sua proliferação. {ECO: 0000250 UniProtKB: Q9QWL7, ECO: 0000269 PubMed: 10844551, ECO: 0000269 PubMed: 15795121, ECO: 0000269 PubMed: 16713453}.
47.878	O14763	Membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral 10B (receptor de morte 5) (receptor de ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF 2) (receptor TRAIL 2) (TRAIL-R2) (antígeno CD CD262)	FUNÇÃO: Receptor para o ligante citotóxico TNFSF10 / TRAIL (PubMed: 10549288). A molécula adaptadora FADD recruta caspase-8 para o receptor ativado. O complexo de sinalização de indução de morte resultante (DISC) realiza a ativação proteolítica da caspase-8 que inicia a cascata subsequente de caspases (cisteína proteases específicas do aspartato) mediando a apoptose. Promove a ativação de NF-kappa-B. Essencial para apoptose induzida por estresse ER. {ECO: 0000269 PubMed: 10542098, ECO: 0000269 PubMed: 10549288, ECO: 0000269 PubMed: 15322075}.

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
47.166	P60484	Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato 3-fosfatase e proteína fosfatase de especificidade dupla PTEN (EC 3.1.3.16) (EC 3.1.3.48) (EC 3.1.3.67) (Mutado em vários cânceres avançados 1) (Fosfatase e homólogo de tensina)	<p>FUNÇÃO: Supressor de tumor. Age como uma proteína fosfatase de especificidade dupla, desfosforilando proteínas fosforiladas em tirosina, serina e treonina. Também atua como uma fosfatase lipídica, removendo o fosfato na posição D3 do anel inositol do fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato, fosfatidilinositol 3,4-difosfato, fosfatidilinositol 3-fosfato e inositol 1,3,4,5-tetraquisfosfato com ordem de preferência de substrato in vitro PtdIns (3,4,5) P3 > PtdIns (3,4) P2 > PtdIns3P > Ins (1,3,4,5) P4 (PubMed: 26504226, PubMed: 16824732). A atividade da fosfatase lipídica é crítica para sua função supressora de tumor. Antagoniza a via de sinalização PI3K-AKT / PKB ao desfosforilar os fosfoinositídeos e, assim, modular a progressão do ciclo celular e a sobrevivência celular. A forma não fosforilada coopera com AIP1 para suprimir a ativação de AKT1. Desfosforila a cinase de adesão focal fosforilada por tirosina e inibe a migração celular e a propagação celular mediada por integrina e a formação de adesão focal. Desempenha um papel como um modulador chave da via de sinalização AKT-mTOR controlando o ritmo do processo de integração dos neurônios do recém-nascido durante a neurogênese adulta, incluindo o posicionamento correto dos neurônios, desenvolvimento dendrítico e formação de sinapses. Pode ser um regulador negativo da sinalização da insulina e do metabolismo da glicose no tecido adiposo. A forma nuclear monoubiquitinada possui maior potencial apoptótico, enquanto a forma citoplasmática nãoubiquitinada induz menor capacidade supressora de tumor. Em células móveis, suprime a formação de pseudópodes laterais e, assim, promove a polarização celular e o movimento direcionado. {ECO: 0000269 PubMed: 16824732, ECO: 0000269 PubMed: 26504226} .;</p> <p>FUNÇÃO: [Isoforma alfa]: quinase funcional, como a isoforma 1, antagoniza a via de sinalização PI3K-AKT / PKB. Desempenha um papel no metabolismo energético mitocondrial, promovendo a atividade COX e a produção de ATP, via colaboração com a isoforma 1 no aumento dos níveis de proteína de PINK1.</p>

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
46.786	Q8TAX9	Gasdermin-B (proteína semelhante à Gasdermin) [Clivado em: Gasdermin-B, N-terminal (GSDMB-NT) (p30); Gasdermin-B, C-terminal (GSDMB-CT) (p16)]	FUNÇÃO: [Gasdermin-B]: Precursor de uma proteína formadora de poros que atua como um mediador a jusante da morte celular mediada por granzima (PubMed: 32299851). Esta forma constitui o precursor da proteína formadora de poros: após a clivagem, a porção N-terminal liberada (Gasdermin-B, N-terminal) se liga a membranas e forma poros, desencadeando a piroptose (PubMed: 32299851). {ECO: 0000269 PubMed: 32299851} .; FUNÇÃO: [Gasdermin-B, N-terminal]: proteína formadora de poros produzida por clivagem por granzima A (GZMA), que causa permeabilização de membrana e piroptose em células-alvo de células T citotóxicas e células assassinas naturais (NK) (PubMed: 27281216, PubMed: 32299851). Mediador principal a jusante da morte celular mediada por granzima: (1) granzima A (GZMA), entregue às células alvo a partir de células T e NK citotóxicas, (2) cliva especificamente a Gasdermin-B para gerar esta forma (PubMed: 32299851). Após a clivagem, move-se para a membrana plasmática, homooligomeriza dentro da membrana e forma poros de 10-15 nanômetros (nm) de diâmetro interno, desencadeando piroptose (PubMed: 32299851). Liga-se aos lipídios do folheto interno da membrana, como fosfatidilinositol 4-fosfato, fosfatidilinositol 5-fosfato, fosfosforilados fosfatidilinositóis, como fosfatidilinositol (4,5) -bisfosfato e, mais fracamente, para ácido fosfatídico (PubMed: 2815414). Também se liga ao sufatide, um componente da membrana apical das células epiteliais (PubMed: 28154144). {ECO: 0000269 PubMed: 27281216, ECO: 0000269 PubMed: 28154144, ECO: 0000269 PubMed: 32299851} . tais como fosfatidilinositol 4-fosfato, fosfatidilinositol 5-fosfato, fosfosforilados fosfatidilinositóis, tais como fosfatidilinositol (4,5) -bifosfato, e mais fracamente para ácido fosfatídico (PubMed: 28154144). Também se liga ao sufatide, um componente da membrana apical das células epiteliais (PubMed: 28154144). {ECO: 0000269 PubMed: 27281216, ECO: 0000269 PubMed: 28154144, ECO: 0000269 PubMed: 32299851} . tais como fosfatidilinositol 4-fosfato, fosfatidilinositol 5-fosfato, fosfosforilados fosfatidilinositóis, tais como fosfatidilinositol (4,5) -bifosfato, e mais fracamente para ácido fosfatídico (PubMed: 28154144). Também se liga ao sufatide, um componente da membrana apical das células epiteliais (PubMed: 28154144). {ECO: 0000269 PubMed: 27281216, ECO: 0000269 PubMed: 28154144, ECO: 0000269 PubMed: 32299851} .
46.738	Q9UK53	Inibidor de proteína de crescimento 1	FUNÇÃO: Cooperar com p53 / TP53 na via regulatória negativa do crescimento celular modulando a ativação transcricional dependente de p53. Implicado como um gene supressor de tumor. {ECO: 0000269 PubMed: 9440695} .

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
46.154	Q15119	[Piruvato desidrogenase (transferência de acetil)] isoenzima 2, mitocondrial (EC 2.7.11.2) (isoforma 2 da piruvato desidrogenase quinase) (PDH quinase 2) (PDKII)	FUNÇÃO: Quinase que desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo da glicose e dos ácidos graxos e homeostase via fosforilação das subunidades PDHA1 e PDHA2 da piruvato desidrogenase. Isso inibe a atividade da piruvato desidrogenase e, portanto, regula o fluxo de metabólitos através do ciclo do ácido tricarboxílico, desregula a respiração aeróbica e inibe a formação de acetil-coenzima A a partir do piruvato. A inibição da piruvato desidrogenase diminui a utilização da glicose e aumenta o metabolismo da gordura. Medeia as respostas celulares à insulina. Desempenha um papel importante na manutenção dos níveis normais de glicose no sangue e na adaptação metabólica à disponibilidade de nutrientes. Por meio de sua regulação da atividade da piruvato desidrogenase, desempenha um papel importante na manutenção do pH sanguíneo normal e na prevenção do acúmulo de corpos cetônicos durante a inanição. Desempenha um papel na regulação da proliferação celular e na resistência à apoptose sob estresse oxidativo. Desempenha um papel na apoptose mediada por p53 / TP53. {ECO: 0000269 PubMed: 17222789, ECO: 0000269 PubMed: 19833728, ECO: 0000269 PubMed: 21283817, ECO: 0000269 PubMed: 22123926, ECO: 0000269 PubMed: 7499431, ECO: 0000269 PubMed: 0000269
44.279	Q03113	Subunidade alfa-12 da proteína de ligação ao nucleotídeo guanina (G alfa-12) (subunidade alfa-12 da proteína G)	FUNÇÃO: Proteínas de ligação a nucleotídeos de guanina (proteínas G) estão envolvidas como moduladores ou transdutores em vários sistemas de sinalização transmembrana (PubMed: 22609986, PubMed: 15525651, PubMed: 15240885, PubMed: 17565996, PubMed: 12515866, PubMed: 16787920, PubMed: 16787920; , PubMed: 23762476, PubMed: 27084452). Ativa a molécula efetora RhoA ligando e ativando RhoGEFs (ARHGEF12 / LARG) (PubMed: 15240885, PubMed: 12515866, PubMed: 16202387). A sinalização Rho dependente de GNA12 subsequentemente regula o fator de transcrição AP-1 (ativando a proteína-1) (por similaridade). A sinalização Rho dependente de GNA12 também regula a ativação da proteína fosfática 2A causando a desfosforilação de suas proteínas alvo (PubMed: 15525651, PubMed: 17565996). Promove a invasão de células tumorais e metástase pela ativação da via de sinalização RhoA / ROCK e pela regulação positiva da produção de citocinas pró-inflamatórias (PubMed: 23762476, PubMed: 16787920, PubMed: 16705036, PubMed: 27084452). Inibe a adesão celular mediada por CDH1 em processo independente da ativação de Rho (PubMed: 11976333, PubMed: 16787920). Junto com NAPA promove a localização de CDH5 na membrana plasmática (PubMed: 15980433). Pode desempenhar um papel no controle da migração celular por meio da cascata de sinalização TOR (PubMed: 22609986). {ECO: 0000250 UniProtKB: P27600, ECO: 0000269 PubMed: 11976333, ECO: 0000269 PubMed: 12515866, ECO: 0000269 PubMed: 15240885, ECO: 0000269 PubMed: 15525651, ECO: 0000269 PubMed: 0000269 : 0000269 PubMed: 16705036, ECO: 0000269 PubMed: 16787920, ECO: 0000269 PubMed: 17565996, ECO: 0000269 PubMed: 22609986, ECO: 0000269 PubMed: 23762476, ECO: 0000269 PubMed:

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
44.106	P08727	Queratina, citoesquelético tipo I 19 (Citoqueratina-19) (CK-19) (Queratina-19) (K19)	<p>FUNÇÃO: Envolvida na organização das miofibras. Junto com KRT8, ajuda a ligar o aparelho contrátil à distrofina nos costâmeros do músculo estriado. {ECO: 0000269 PubMed: 16000376}.</p> <p>FUNÇÃO: Atua como supressor de tumor em vários tipos de tumor; induz a parada do crescimento ou apoptose dependendo das circunstâncias fisiológicas e do tipo de célula. Envolvido na regulação do ciclo celular como um transativador que atua regulando negativamente a divisão celular, controlando um conjunto de genes necessários para esse processo. Um dos genes ativados é um inibidor de quinases dependentes de ciclina. A indução da apoptose parece ser mediada pela estimulação da expressão dos antígenos BAX e FAS ou pela repressão da expressão de Bcl-2. Sua atividade pró-apoptótica é ativada por meio de sua interação com PPP1R13B / ASPP1 ou TP53BP2 / ASPP2 (PubMed: 12524540). No entanto, esta atividade é inibida quando a interação com PPP1R13B / ASPP1 ou TP53BP2 / ASPP2 é substituída por PPP1R13L / iASPP (PubMed: 12524540). Em cooperação com o PPIF mitocondrial está envolvido na ativação da necrose induzida por estresse oxidativo; a função é amplamente independente da transcrição. Induz a transcrição de longo RNA não codificador intergênico p21 (lincRNA-p21) e lincRNA-Mkln1. LincRNA-p21 participa da repressão transcricional dependente de TP53, levando à apoptose e parece ter um efeito na regulação do ciclo celular. Implicado no cruzamento de sinalização Notch. Previne a atividade da cinase CDK7 quando associada ao complexo CAK em resposta a danos no DNA, interrompendo assim a progressão do ciclo celular. A isoforma 2 aumenta a atividade de transativação da isoforma 1 de alguns, mas não de todos os promotores induzíveis por TP53. A isoforma 4 suprime a atividade de transativação e prejudica a supressão do crescimento mediada pela isoforma 1. A isoforma 7 inibe a apoptose mediada pela isoforma 1. Regula o relógio circadiano ao reprimir a ativação da transcrição mediada por CLOCK-ARNTL / BMAL1 de PER2 (PubMed: 24051492). {ECO: 0000269 PubMed: 11025664, ECO: 0000269 PubMed: 12524540, ECO: 0000269 PubMed: 12810724, ECO: 0000269 PubMed: 15186775, ECO: 0000269 PubMed: 15340061, ECO: 0000269 PubMed: 17317671 ECO : 0000269 PubMed: 17349958, ECO: 0000269 PubMed: 19556538, ECO: 0000269 PubMed: 20673990, ECO: 0000269 PubMed: 20959462, ECO: 0000269 PubMed: 22726440, ECO: 0000269 0000 PubMed: 24051492, 0000269 ECO: 24051492 PubMed: 9840937}.</p>
43.653	P04637	Antígeno tumoral celular p53 (Antígeno NY-CO-13) (Fosfoproteína p53) (Supressor tumoral p53)	

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
42.332	P38159	Proteína do motivo de ligação ao RNA, cromossomo X (Glicoproteína p43) (Ribonucleoproteína G nuclear heterogênea) (hnRNP G) [Clivada em: proteína do motivo de ligação do RNA, cromossomo X, processada no terminal N]	<p>FUNÇÃO: proteína de ligação a RNA que desempenha diversos papéis na regulação de processos pré e pós-transcricionais. Implicado na regulação específica do tecido da transcrição do gene e splicing alternativo de vários pré-mRNAs. Liga-se e estimula a transcrição do promotor do gene supressor de tumor TXNIP; pode, portanto, estar envolvido na supressão do tumor. Quando associado a SAFB, liga-se e estimula a transcrição do promotor SREBF1. Associados com mRNAs nascentes transcritos pela RNA polimerase II. Componente do complexo suprapliceosoma que regula a seleção de local de splice alternativo pré-mRNA. Pode ativar ou suprimir a inclusão de exon; atua aditivamente com TRA2B para promover a inclusão do exon 7 do neurônio motor de sobrevivência SMN2. Reprime o splicing do exon 10 de MAPT / Tau. Liga-se preferencialmente ao 5' de fita simples Motivos de sequência de RNA ricos em -CC [A / C] localizados em uma conformação de fita simples; provavelmente se liga ao RNA como um homodímero. Liga-se de forma não específica a pré-mRNAs. Também desempenha um papel nas vias de tráfego de TNFR1 citoplasmáticas; promove a clivagem proteolítica induzível mediada por IL-1-beta de ectodomínios TNFR1 e a liberação de vesículas semelhantes a exossomos de TNFR1 para o compartimento extracelular. {ECO: 0000269 PubMed: 12165565, ECO: 0000269 PubMed: 12761049, ECO: 0000269 PubMed: 16707624, ECO: 0000269 PubMed: 18445477, ECO: 0000269 PubMed: 18541147, ECO: 0000269 PubMed: 192822 : 0000269 PubMed: 21327109}. promove a clivagem proteolítica induzível mediada por IL-1-beta de ectodomínios TNFR1 e a liberação de vesículas semelhantes a exossomos de TNFR1 para o compartimento extracelular. {ECO: 0000269 PubMed: 12165565, ECO: 0000269 PubMed: 12761049, ECO: 0000269 PubMed: 16707624, ECO: 0000269 PubMed: 18445477, ECO: 0000269 PubMed: 18541147, ECO: 0000269 PubMed: 192822 : 0000269 PubMed: 21327109}. promove a clivagem proteolítica induzível mediada por IL-1-beta de ectodomínios TNFR1 e a liberação de vesículas semelhantes a exossomos de TNFR1 para o compartimento extracelular. {ECO: 0000269 PubMed: 12165565, ECO: 0000269 PubMed: 12761049, ECO: 0000269 PubMed: 16707624, ECO: 0000269 PubMed: 18445477, ECO: 0000269 PubMed: 18541147, ECO: 0000269 PubMed: 192822 : 0000269 PubMed: 21327109}.</p>

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
42.119	Q9H668	Subunidade STN1 do complexo CST (proteína 1 contendo a dobra de ligação de oligonucleotídeo / oligossacarídeo) (Supressor do homólogo cdc treze)	<p>FUNÇÃO: Componente do complexo CST proposto para atuar como um fator de replicação especializado promovendo a replicação do DNA sob condições de estresse de replicação ou barreiras naturais de replicação, como o duplex telômero. O complexo CST se liga ao DNA de fita simples com alta afinidade de maneira independente da sequência, enquanto as subunidades isoladas se ligam ao DNA com baixa afinidade por si mesmas. Inicialmente, o complexo CST foi proposto para proteger os telômeros da degradação do DNA (PubMed: 19854130). No entanto, o complexo CST demonstrou estar envolvido em vários aspectos da replicação dos telômeros. O complexo CST inibe a telomerase e está envolvido na homeostase do comprimento dos telômeros; é proposto que se ligue a saliências 3 'sintetizadas recentemente pela telomerase e termine a ação da telomerase que implica a associação com o ACD: O complexo POT1 interfere assim com sua atividade de estimulação da telomerase. O complexo CST também é proposto para estar envolvido na síntese de preenchimento da cadeia C telomérica provavelmente implicando no recrutamento e ativação da DNA polimerase alfa (PubMed: 22964711, PubMed: 22763445). O complexo CST facilita a recuperação de muitas formas de danos ao DNA exógeno; parece estar envolvido na reinicialização da replicação do DNA em bifurcações reparadas e / ou origens dormentes (PubMed: 25483097). Necessário para a replicação eficiente da região duplex do telômero. Promove a replicação eficiente de telômeros de fita retardada (PubMed: 22863775, PubMed: 22964711). Promove o início da replicação geral após a paralisação da bifurcação da replicação, implicando no novo disparo de origem (PubMed: 22863775). Pode estar envolvido no preenchimento da fita C durante a fase S / G2 tardia, independente de seu papel na replicação do duplex telômero (PubMed: 23142664). {ECO: 0000269 PubMed: 19648609, ECO: 0000269 PubMed: 19854130, ECO: 0000269 PubMed: 22763445, ECO: 0000269 PubMed: 22863775, ECO: 0000269 PubMed: 22964711, ECO: 0000269 PubMed: 2314266464 : 0000269 PubMed: 25483097, ECO: 0000305 PubMed: 23851344} .; FUNÇÃO: Componente do complexo CST, um complexo que se liga ao DNA de fita simples e é necessário para proteger os telômeros da degradação do DNA. O complexo CST se liga ao DNA de fita simples com alta afinidade de maneira independente da sequência, enquanto as subunidades isoladas se ligam ao DNA com baixa afinidade por si mesmas. Além da proteção dos telômeros, o complexo CST provavelmente tem um papel mais geral no metabolismo do DNA em locais não teloméricos. {ECO: 0000269 PubMed: 19648609, ECO: 0000269 PubMed:</p>

Massa (Da)	Entrada UNIPROT	Nome Proteína	Função
41.861	Q15198	Proteína semelhante a receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (proteína semelhante a PDGFR) (supressor de tumor semelhante a receptor de PDGF beta)	-