

SUELLEN DA SILVA GOMES HERBSTER

ESTUDO DO PAPEL DA PROTEÍNA RECK NO PROCESSO DE
TUMORIGÊNESE MEDIADO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

TÍTULO EM INGLÊS: THE ROLE OF RECK SUPER EXPRESSION IN HPV
ASSOCIATED TUMORIGENESIS

SUELLEN DA SILVA GOMES HERBSTER

ESTUDO DO PAPEL DA PROTEÍNA RECK NO PROCESSO DE
TUMORIGÊNESE MEDIADO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Microbiologia do Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

São Paulo

2018

SUELLEN DA SILVA GOMES HERBSTER

ESTUDO DO PAPEL DA PROTEÍNA RECK NO PROCESSO DE
TUMORIGÊNESE MEDIADO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Microbiologia do Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Microbiologia

Orientador: Prof. Dr. Enrique Mario Boccardo
Pierulivo

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Paula Lepique

Versão original

São Paulo

2018

RESUMO

HERBSTER, S. S. G. **Estudo do papel da proteína reck no processo de tumorigênese mediado pelo papilomavírus humano.** 106 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

O desenvolvimento do câncer cervical está associado à infecção por alguns tipos de Papilomavírus Humano (HPV). Entre os mecanismos de carcinogênese associados ao HPV incluem-se alterações em moléculas que modulam a manutenção de componentes da matriz extracelular (MEC), como as metaloproteinases de matriz (MMP) e alguns de seus reguladores. A proteína RECK (*reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs*) apresenta função essencial na remodelação tecidual e na angiogênese fisiológica ou tumoral, através da regulação pós-transcricional da atividade de MMP-2, MMP-9 e MMP-14 (MT1-MMP). Resultados publicados previamente por nosso grupo apontam para a correlação entre a expressão da oncoproteína E7 de HPV16, a alta expressão e atividade de MMP-9 e a baixa expressão de seus reguladores, TIMP-2 e RECK. A expressão de RECK também é baixa em lesões do colo uterino de alto grau e em amostras de câncer cervical, quando comparadas a amostras de pacientes com cervicite. O presente estudo visa determinar o papel de RECK no processo de tumorigênese mediado por HPV. Para isto, estabelecemos linhagens derivadas de tumor de colo de útero (SiHa, SW756 e C33A) que superexpressam RECK a partir de transdução com lentivírus. Os efeitos da superexpressão de RECK sobre o potencial tumorigênico de SiHa, SW756 e C33A foram avaliados em modelos de estudo *in vivo* e *in vitro*. De maneira geral, a superexpressão de RECK foi associada com a capacidade reduzida de invasão em câmara de Matrigel® e de formação de colônia independente de ancoragem. Ainda, camundongos *nude* inoculados s.c. com células tumorais superexpressando RECK apresentaram atraso no estabelecimento e crescimento tumoral e sobrevida global estendida quando comparados aos controles. Ambos tumores derivados de SiHa RECK e SW756 RECK apresentaram redução na frequência de células tumorais e endoteliais, ao passo que mostraram aumento no infiltrado inflamatório. Esta observação foi acompanhada de redução na população de neutrófilos e potenciais células mieloderivadas supressoras em tumores de ambas as linhagens. Em tempo, analisamos séries de dados de expressão de CIN e carcinomas cervicais do banco de dados GEO e verificamos que a hipermetilação do gene RECK e a inibição da expressão de mRNA de RECK são eventos precoces no desenvolvimento do câncer de colo de útero. Avaliamos que a baixa expressão de RECK foi associada a progressão de lesões CIN3+ e ao aumento de metástases em linfonodo pélvico em pacientes com câncer de colo de útero. Ademais, notamos que o tratamento com quimio radioterapia levou ao aumento dos níveis de mRNA de RECK em um outro grupo de pacientes com câncer de colo de útero. Concluímos que a superexpressão de RECK (i) reduz o potencial tumorigênico de linhagens celulares derivadas de colo de útero independente do status de infecção por HPV e que (ii) o seu efeito sobre as populações intratumorais se mostrou específico para as linhagens infectadas por HPV. Estes resultados apontam para uma possível interação entre as alterações no microambiente tumoral associadas ao HPV e a função de RECK. Finalmente, a regulação negativa da expressão de RECK é um evento precoce na história natural do câncer cervical.

Palavras-chave: Papilomavírus humano, câncer cervical, RECK, tumorigênese mediada pelo HPV, microambiente tumoral.

ABSTRACT

HERBSTER, S. S. G. **The role of RECK super expression in HPV associated tumorigenesis.** 106 p. Thesis (PhD in Microbiology) – Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2018.

Persistent infection with high-risk Human Papillomavirus (HPV) types is the main etiologic factor for the development of cervical cancer. The HPV carcinogenic mechanisms include alterations in extracellular matrix (ECM) components, as matrix metalloproteinases (MMP) and its regulators. The Reversion-inducing Cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) plays a central role on tissue remodeling, tumor angiogenesis and exert inhibitory effects on the transcription, synthesis, activation and activity of MMP-2, MMP-9 e MMP-14 (MT1-MMP). As previously published by our group, it has been observed a correlation between the HPV16 E7 oncoprotein expression, the up-regulation of MMP-9 and the down-regulation of its inhibitors, RECK and tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP-2). Also, RECK expression was downregulated in cervical intraepithelial neoplasias grades 2 and 3 (CIN2/3) and invasive carcinoma samples levels when compared with clinical samples of patients diagnosed with cervicitis. The present study aims to determine the role of RECK in HPV mediated tumorigenesis. In order to do so, we generated cervical tumors derived cell lines (SiHa, SW756 e C33A) superexpressing RECK by lentiviral transduction followed by FACS. We assessed the effects of RECK superexpression in the tumorigenic potential of SiHa, SW756 e C33A using both *in vitro* and *in vivo* protocols. Overall, RECK superexpression is associated with reduced chamber invasion and reduced anchorage independent colony formation. Moreover, *nude* mice injected s.c. with RECK superexpressing tumor cells presented (i) delayed tumor establishment and (ii) increased overall survival, when compared with controls. Both SiHa and SW756 superexpressing RECK presented decreased frequency of tumor and endothelial cells, whilst showed increase in inflammatory infiltrate population. This observation was followed by a decrease in potential myeloid derived suppressor cell and neutrophil populations in both SiHa RECK and SW756 RECK tumors. Additionally, we observed hipermethylation and premature and consistent downregulation of RECK mRNA expression in CIN and cervical cancer expression datasets from GEO database. We observed that reduced RECK expression was associated with CIN3+ progression and increased pelvic lymph node metastasis in cervical cancer patients. Furthermore, we found that chemo radiotherapy treatment led to increased levels of mRNA in another set of cervical cancer patients. We conclude that RECK superexpression reduces the tumorigenic potential of cervical cancer derived cell lines regardless of HPV infection status. However, we found that the effect of RECK over the intratumoral cells populations is specific to HPV infected tumor cell lines. These results points to a possible interaction between HPV associated tumor microenvironment alterations and RECK. Finally, RECK downregulation is an early event in the natural history of cervical cancer.

Key words: Human papillomavirus, cervical cancer, RECK, HPV mediated tumorigenesis, tumor micro environment.

Introdução

Papilomavírus humanos (HPV) e patologias associadas

Os papilomavírus humanos (HPV) são vírus não envelopados, com capsídeo de simetria icosaédrica de aproximadamente 55 nm, com genoma de DNA dupla fita circular de aproximadamente oito kpb. Estes vírus pertencem à família *Papillomaviridae*, estão distribuídos em dezesseis gêneros de Papilomavírus e são classificados em função da semelhança de sua sequência de nucleotídeos do gene L1. Os HPV são vírus mucoepiteliotrópicos e espécie-específicos, que infectam epitélios em regiões anatómicas específicas causando uma variedade de proliferações benignas como verrugas, cistos epidérmicos, neoplasias intraepiteliais, papilomas anogenitais, oro - laríngeos ou faríngeos e outros tipos de hiperqueratoses (IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 2007; FORMAN et al., 2012).

Até o momento, foram identificados 210 tipos de HPV (VAN DOORSLAER et al., 2017), dos quais cerca de 40 tipos são capazes de infectar as regiões anogenital e orofaríngea e causar verrugas genitais, cistos epidérmicos e neoplasias intraepiteliais classificadas como lesões displásicas de baixo e alto grau. Os HPV são classificados como “baixo risco” ou “alto risco” oncogênico segundo o tipo de prognóstico clínico das lesões associadas a esta infecção (VILLA, 1997). Os HPV de baixo risco (ex. tipos 6 e 11) estão associados a lesões hiperproliferativas benignas com baixa tendência à malignização. Por outro lado, os HPV de alto risco (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66) são classificados como carcinógenos de tipo 1 pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC, 2007) devido à sua associação etiológica com o câncer da cérvix uterina (IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 2007).

Mundialmente, a infecção por HPV está associada a 5,2% dos casos de câncer (PARKIN; BRAY, 2006; DE MARTEL et al., 2012; FORMAN et al., 2012; OH; WEIDERPASS, 2014). A infecção por HPV de alto risco em mulheres também apresenta associação com uma porcentagem significativa de carcinomas de vulva e vagina. Além disso, esses vírus estão associados a cerca de 90% dos casos de carcinomas anais e a uma fração dos casos de câncer de cabeça e pescoço em homens e mulheres. Finalmente, 25 a 33% dos tumores de pênis estão relacionados à infecção por esses vírus (ALEMANY et al., 2016).

Diversos estudos epidemiológicos têm mostrado que 20 a 25% das mulheres entre 18 e 30 anos estão infectadas com algum tipo de HPV oncogênico (MCMURRAY et al., 2001; IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 2007; MARTEL et al., 2012; FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2013). Estes estudos mostram que a maioria das infecções é transitória e somente uma pequena proporção das mesmas progride para lesões pré-malignas graves, como HSIL (*High grade Squamous Intra-epithelial Lesion*) (SCHLECHT et al., 2001). Todavia, as infecções por HPV de alto risco são responsáveis por quase a totalidade dos cânceres da cérvix uterina, uma das principais causas de morte em mulheres jovens no mundo (IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 2007). O carcinoma da cérvix uterina é um dos tumores malignos mais frequentes entre as mulheres nos países em desenvolvimento (FERLAY et al., 2015a).

Mundialmente, este tumor é o terceiro tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres com mais de 530.000 novos casos diagnosticados anualmente. Sabe-se ainda que mais de 86% dos casos são diagnosticados em países em desenvolvimento, onde corresponde a 11% de todas as neoplasias femininas. A alta taxa de mortalidade associada a este tumor (50,3% dos casos) o posiciona entre os dez tipos de câncer mais letais do mundo, com uma estimativa de cerca de 270.000 mortes por ano de acordo com o GLOBOCAN (2012) (FERLAY et al., 2015b). É importante ressaltar que mais de 88% da mortalidade associada ao câncer de colo de útero ocorre em países em desenvolvimento (TOTA et al., 2011).

As regiões consideradas de alto risco para o câncer de cérvix uterina englobam África Ocidental e Oriental, África do Sul, Centro-Sul da Ásia, América Central e América do Sul. Por outro lado, são observadas baixas taxas de incidências nas áreas da Ásia Ocidental, Oriente Médio, Europa Ocidental, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia (FERLAY et al., 2015b). No Brasil, o carcinoma cervical é o terceiro tipo de tumor mais comum entre as mulheres, com a estimativa de 15.590 novos casos em 2014. Esta neoplasia é a mais incidente na região Norte, segunda mais incidente nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, e quarta e quinta em incidências nas regiões Sudeste e Sul, respectivamente (INCA, 2016).

A infecção pelo HPV é o principal fator de risco para o câncer cervical com a presença deste vírus sendo detectada em quase a totalidade destes tumores. Além disso, outros fatores são apontados como importantes para o processo de carcinogênese do colo do útero: atividade

sexual precoce, paridade, gravidez, imunossupressão, fumo, número parceiros sexuais e ainda uso de contraceptivos (ZUR HAUSEN, 2002).

A história natural do desenvolvimento do câncer cervical ocorre a partir da evolução de lesões precursoras denominadas neoplasias intraepiteliais cervicais (CIN). CIN1 e um subgrupo de lesões CIN2 são classificados como lesões produtivas, nas quais o ciclo viral é completo. Por outro lado, um subgrupo de CIN2 e todas as lesões CIN3 são denominadas precursoras de câncer cervical. Estas lesões precursoras estão principalmente associadas a infecções persistentes por HPV de alto risco oncogênico. As lesões produtivas apresentam alterações histológicas de baixas a moderadas e regredem espontaneamente no período de 1 a 2 anos. No caso de infecções persistentes de HPV de alto risco, lesões pré-cancerosas de alto grau (um subgrupo de CIN 2 e todas as CIN 3) podem se desenvolver em 3 a 5 anos. Morfologicamente, o CIN 3 (carcinoma *in situ* - CIS) representa uma doença heterogênea e pode ser considerado uma lesão precursora para um câncer cervical invasivo mais avançado (STEENBERGEN et al., 2014) (Figura 1).

A infecção produtiva por HPV ocorre preferencialmente em células não diferenciadas de epitélios escamosos (queratinócitos) a partir de lesões teciduais que exponham as células basais ao vírus. O ciclo de vida do HPV depende do processo de diferenciação dos queratinócitos para a regulação tanto da replicação de seu genoma quanto para a expressão de proteínas virais cruciais para este evento. Estas proteínas virais apresentam funções tanto na replicação do genoma viral quanto na regulação do ciclo da célula hospedeira, permitindo superar diferentes pontos de controle do ciclo celular, possibilitando divisão celular contínua mesmo em células que abandonaram a camada basal e iniciaram o processo de diferenciação (ZUR HAUSEN, 2002) (Figura 1).

O genoma do HPV encontra-se no núcleo das células na forma de episômos que possuem oito ou nove regiões codificadoras (ORF), uma região regulatória *upstream* (URR do inglês “*upstream regulatory region*”) e dois sítios de poliadenilação. Os genes precoces compreendem os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7 que são expressos nas primeiras etapas do ciclo viral, e os genes tardios, L1 e L2, que codificam proteínas estruturais para a formação do capsídeo (HEBNER; LAIMINS, 2006). Os tipos de HPV compreendem mais de 200 genótipos diferentes e são classificados pelo tipo de células epiteliais infectadas, pela avaliação de regiões hipervariáveis de seu genoma e pela capacidade de transformação celular (DE VILLIERS et al., 2004; IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF

CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 2007; BZHALAVA et al., 2013). Esta última distingue os tipos virais que infectam a mucosa anogenital em “alto risco” e “baixo risco oncogênico”. Os tipos de “baixo risco” frequentemente levam ao surgimento de lesões benignas, como verrugas, enquanto que infecções pelos tipos de “alto risco” estão associadas ao processo de carcinogênese (FEHRMANN; LAIMINS, 2003) (Figura 1).

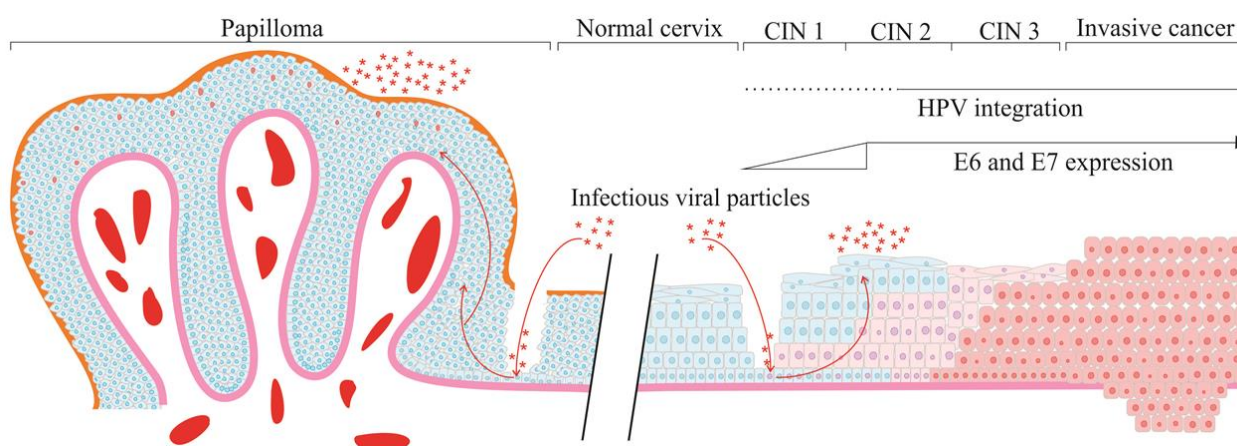


Figura 1 Compilação de alterações celulares e teciduais observadas em patologias associadas ao HPV. **Infecções por HPV apresentam uma associação importante com o desenvolvimento de verrugas genitais e de pele, além de lesões precursoras do câncer de colo de útero.** As partículas virais de HPV alcançam a camada basal do epitélio, onde iniciam o processo de infecção produtiva, através de microlesões ou microabrasões no tecido. As verrugas associadas à infecção por HPV são caracterizadas pelo aumento da proliferação celular (não associada à transformação) de células epiteliais, mediante a uma infecção produtiva por parte do vírus. O epitélio e as verrugas infectadas por HPV podem apresentar papilomatose, acantose (aumento no número de camadas celulares do epitélio), hiperqueratose e paraqueratose. Frequentemente, verrugas associadas à infecção por HPV apresentam cristas epiteliais alongadas direcionadas de forma grosseira para o centro da lesão e aumento da vascularização na área da derme contígua. Em verrugas e em neoplasias intraepiteliais cervicais de baixo grau (CIN1), o genoma de HPV é frequentemente encontrado em sua forma episomal. Por outro lado, a integração do genoma de HPV e a consequente maior expressão dos oncogenes virais E6 e E7 são eventos comuns em neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau (CIN2-3) e em carcinomas invasivos de colo de útero. De maneira geral, lesões associadas à infecção por HPV apresentam queratinócitos com morfologia atípica, denominados coilocitos, que exibem (i) aumento do tamanho celular e (ii) núcleo picnótico, delimitado por um halo perinuclear e localizado na periferia da célula (adaptado de Herberster *et al.*, 2018 – manuscrito aceito para publicação).

As proteínas E6 e E7 de HPV de alto risco se destacam quanto às funções associadas à transformação celular *in vitro* e à tumorigênese (TOMMASINO, 2014). Ambas as proteínas têm a capacidade independente de imortalizar vários tipos celulares em cultura, porém quando são expressas concomitantemente realizam esta função com eficiência aumentada (BOULET

et al., 2007; KLINGELHUTZ; ROMAN, 2012). A proteína E6 interage e forma um complexo proteico com a ubiquitina ligase E6AP (UBE3A) que transfere resíduos de ubiquitina à proteína p53. Isto determina a degradação de p53, afetando o controle do ciclo celular, alterando diversos mecanismos de regulação/execução de apoptose e promovendo instabilidade genômica (SCHEFFNER et al., 1990; WERNESS; LEVINE; HOWLEY, 1990; CROOK; TIDY; VOUSDEN, 1991; LECHNER et al., 1992; KESSIS et al., 1993; THOMAS; PIM; BANKS, 1999; LIU et al., 2007).

Outras funções de E6 englobam a indução de expressão da subunidade catalítica da telomerase, hTERT, e a inibição da degradação da família de proteínas Src quinases, envolvidas no estímulo proliferativo e no desenvolvimento do fenótipo maligno associado ao HPV (ZUR HAUSEN, 2002; HOWIE; KATZENELLENBOGEN; GALLOWAY, 2009; FORMAN et al., 2012; KLINGELHUTZ; ROMAN, 2012). Além disso, a proteína E6 pode afetar a adesão, polaridade e diferenciação celular para permitir a proliferação e a replicação viral em células infectadas por HPV. A ligação de E6 com proteínas do citoesqueleto e de sinalização entre a célula e a matriz extracelular (MEC), como a paxilina, também leva a desestruturação das fibras de actina (TONG; HOWLEY, 1997). A proteína E6 de HPV16 ainda regula a expressão de proteínas envolvidas na resposta imune inata ao alterar a resposta ao interferon β (IFN- β) (RONCO et al., 1998) e citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF) (HUANG; MCCANCE, 2002). Além disso, esta proteína, em conjunto com a oncoproteína E7, é capaz de inibir as vias de sinalização associadas ao TLR9 (Toll-like receptor 9) (HASAN et al., 2007, 2013).

Por sua vez, a proteína E7 é capaz de unir-se e inativar a proteína do retinoblastoma (pRb), uma das principais proteínas supressoras de tumor, ao induzir a sua degradação pela via de proteólise dependente de ubiquitina (DYSON et al., 1989; MÜNGER et al., 1989; BARBOSA et al., 1990; TOMMASINO, 2014). Além disso, a proteína E7 é capaz de interagir com vários fatores que regulam a proliferação celular, especialmente os que atuam na transição entre as fases G1 e S do ciclo celular. Isto inclui interações com outras proteínas da família do pRb (p107 e p130), Histona Deacetilase (HDAC), o fator de transcrição AP-1, ciclinas, quinases dependentes de ciclinas (CDKs), e inibidores de CDK (CKI) (FUNK et al., 1997; THOMAS; LAIMINS, 1998; MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009; SPARDY et al., 2009; KLINGELHUTZ; ROMAN, 2012). Além disso, foi observado que a proteína E7 é capaz de induzir aneuploidia, erros de segregação cromossômica e perda de fidelidade mitótica através da indução da amplificação dos centríolos e da indução de quebras no DNA

(DUENSING et al., 2000; DUENSING; MÜNGER, 2002, 2003; GHITTONI et al., 2010; KORZENIEWSKI et al., 2011; KORZENIEWSKI; TREAT; DUENSING, 2011; FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2013).

Apesar do papel determinante do HPV em várias neoplasias humanas, observa-se que a infecção pelo vírus e a expressão permanente dos oncogenes virais não são suficientes para o desenvolvimento de um tumor maligno. Portanto, é necessária a ocorrência de eventos genéticos adicionais, tanto do vírus quanto da célula hospedeira, para promover a transformação celular (ZUR HAUSEN, 2002; TOMMASINO, 2014).

Matriz extracelular (MEC) e Metaloproteinases de matriz (MMP)

Diante da observação de que o microambiente é capaz de exercer um importante papel na homeostase tecidual, a matriz extracelular deixou de ser considerada apenas um suporte mecânico. De fato, a MEC atua como uma importante fonte de informações e reservatório de fatores de crescimento. Assim, os elementos da matriz extracelular e as células cooperam para regular uma ampla variedade de processos tanto sobre as células normais como as tumorais (BISSELL; LABARGE, 2005). As metaloproteinases de matriz (MMP) são enzimas-chave que regulam uma grande variedade de processos fisiológicos e eventos de sinalização, fato que as torna moléculas fundamentais de comunicação também entre células tumorais e o estroma. Estas metaloproteinases são responsáveis pela degradação de elementos chave da MEC. O aumento de sua expressão exerce um papel essencial na invasão, progressão e recorrência tumorais. Além disso, a desregulação de sua atividade está associada ao desenvolvimento de metástases e baixa taxa de sobrevida entre os pacientes (MYSLIWIEC; ORNSTEIN, 2002; SHEU et al., 2003).

As MMP compreendem um grupo de enzimas proteolíticas dependentes de Zn^{2+} (CHANG; WERB, 2001; STERNLICHT; WERB, 2001; EGEBLAD; WERB, 2002). Estas enzimas são divididas em duas classes, as MMP secretadas e as MMP de membrana, MT-MMP. As MMP secretadas são ativadas extracelularmente por outras MMP ativas ou por serinaproteinases, enquanto as MT-MMP são ativadas intracelularmente através do sítio de furina presente no domínio catalítico destas proteínas (EGEBLAD; WERB, 2002; NABESHIMA et al., 2002; NAGASE; VISSE; MURPHY, 2006). De forma geral, as MMP possuem três domínios em sua estrutura, um domínio pró-peptídico (80 aminoácidos) e um

domínio catalítico (170 aminoácidos) ligado por um peptídeo de tamanho variável ao domínio hemopexina (200 aminoácidos) em sua região N-terminal. A maior parte das MMP é sintetizada como zimogênio inativo. A conversão para a enzima ativa geralmente ocorre por clivagem proteolítica da região de interação entre o sítio ativo de ligação a zinco do domínio catalítico de MMP e seu resíduo cisteína da região do pró-peptídeo.

Proteínas como a MMP-2 e MMP-9 exercem sua função após serem ativadas no ambiente extracelular por outros membros da família de metaloproteinases ou ainda por serina-proteinases (WOODHOUSE; CHUAQUI; LIOTTA, 1997; NAGASE; VISSE; MURPHY, 2006). Em condições fisiológicas, a expressão das MMP é regulada em nível de transcrição. Além disso, a atividade dessas enzimas é regulada em nível de ativação dos zimogênios precursores pró-MMP e pela ação de proteínas inibidoras em diferentes tecidos (NAGASE; WOESSNER, 1999; STERNLICHT; WERB, 2001). Entre estes inibidores estão os TIMP1-4, do inglês *tissue inhibitor of metalloproteinase* e RECK (CHANG; WERB, 2001; MURPHY; NAGASE, 2008).

Inibidores teciduais de MMP (TIMP)

As proteínas da família TIMP são inibidores endógenos de MMP e por consequência regulam a renovação da MEC e o remodelamento tecidual (CAWSTON et al., 1981; MURPHY; NAGASE, 2008; BREW; NAGASE, 2010). Os genes TIMP codificam quatro tipos diferentes de proteínas (TIMP 1-4). Todos os tipos de TIMP inibem MMP, porém com afinidades diferentes por seus substratos. Além de sua função inibitória da atividade de metaloproteinase, as TIMP têm diversas atividades biológicas que podem ser independentes de MMP, como a promoção da proliferação celular, função anti angiogênica, atividade pró e anti apoptótica e atividade de plasticidade sináptica (BREW; DINAKARPANDIAN; NAGASE, 2000; BREW; NAGASE, 2010).

Todas as isoformas de TIMP em mamíferos têm um domínio N-terminal com aproximadamente 125 aminoácidos e um domínio C-terminal formado por cerca de 65 aminoácidos. A conformação de cada domínio é mantida por três pontes dissulfeto e os complexos TIMP-MMP são estabilizados por interações dos domínios C-terminais de TIMP e os domínios hemopexina do zimogênio de MMP (WILLIAMSON et al., 1990). As moléculas TIMP inibem MMP de forma seletiva através da ligação entre o seu domínio N-terminal e

seus resíduos de valina e cisteína com o sítio catalítico das MMP, quelando o átomo de zinco (MURPHY; NAGASE, 2008).

O balanço entre estas proteases e seus inibidores determina o potencial proteolítico dessas enzimas. A diminuição nos níveis proteicos de TIMP está frequentemente associada ao processo de carcinogênese. Por exemplo, já foi observado que baixas concentrações de TIMP-2 estão associadas indiretamente com uma maior ativação de MMP-2 através da ação MT1-MMP. Enquanto que, altas concentrações de TIMP-2 levam a inibição direta tanto de MMP-2 quanto de MT1-MMP. Por fim, foi reportada uma correlação entre o aumento na razão MMP/TIMP e um pior prognóstico de pacientes diagnosticados com tumores malignos cervicais, o que sugere uma capacidade de invasão aumentada destes tumores (OVERALL; LÓPEZ-OTÍN, 2002; LAFLEUR; TESTER; THOMPSON, 2003; MURPHY; NAGASE, 2008).

Em um estudo anterior, nosso grupo avaliou a expressão e atividade de MMP-2, MMP-9 e MT1-MMP e seu inibidor TIMP-2 em três linhagens celulares derivadas de carcinomas cervicais invasivos. Neste estudo foi observada uma maior expressão de MMP-2, MT1-MMP e TIMP-2 em linhagens celulares derivados de carcinomas de cérvix uterina positivas para HPV quando comparadas a uma linhagem HPV negativa. Estes resultados sugerem que a presença de HPV está associada ao aumento de expressão de MMP-2, MT1-MMP e TIMP-2 em carcinoma de cérvix uterina (DA SILVA CARDEAL et al., 2006).

RECK

O gene RECK foi identificado na região cromossômica 9p13 → p12 e inclui 21 éxons, 20 íntrons e 13 SNPs conhecidos. RECK foi inicialmente descoberto a partir de uma biblioteca de cDNA em fibroblastos humanos, diante da sua capacidade de reversão da transformação de células NIH 3T3 vki-ras, e codifica um proteína com 971 aminoácidos (TAKAHASHI et al., 1998b).

A estrutura geral da proteína RECK consiste de uma região hidrofóbica em ambas as extremidades, cinco repetições de cisteína próxima à região N-terminal, duas regiões com atividade similar ao Fator de Crescimento Epidermal (EGF) localizadas na região central da proteína e por fim três regiões com atividade de inibição de serinoprotease com a

identificação de motivos de Kazal. A região C-terminal permite a ancoragem à membrana celular através de glicosilfosfatidilinositol (GPI) (TAKAHASHI et al., 1998b; NODA et al., 2003) (Figura 2).

Mecanismos de regulação da expressão de RECK

O primeiro estudo sobre a regulação da expressão de RECK foi publicado no ano seguinte a sua identificação (SASAHARA; TAKAHASHI; NODA, 1999). É importante destacar que, quando o gene foi identificado, os autores deste trabalho também demonstraram que a expressão do mRNA de RECK é reduzida pela atividade exacerbada de Ras (TAKAHASHI et al., 1998b). Assim, Sasahara e colaboradores (1999) descreveram o mecanismo pelo qual Ras se associava a esta regulação da expressão do gene RECK murino.

Os autores discutem que a ativação da via ERK, em consequência da ação proteína oncogênica Ras, pode facilitar a fosforilação e outras modificações de fatores de transcrição como Sp1. Estas alterações em Sp1 aumentam sua afinidade por pelo sítio de ligação na região promotora de RECK, reduzindo a sua expressão. Este trabalho ainda destacou que uma interação entre Histonas Deacetilases e Sp1 pode contribuir para a repressão gênica de RECK.

Em tempo, Sasahara e colaboradores (1999) discutem que os mecanismos de regulação da expressão de RECK podem ser específicos para cada tipo de tumor, com frequente ativação da região responsiva a Sp1 em seu promotor. De fato, já foi observado que Sp1 sofre regulação positiva em diversas neoplasias humanas e que esta proteína contribui para a transformação celular (LOU et al., 2005; KANAI et al., 2006).

RECK também pode sofrer regulação negativa pela proteína LMP-1 do vírus Epstein Barr, que atua sobre a região responsiva a Sp1 de seu promotor, mimetizando o efeito de Sp1 de inibição da expressão de RECK. Também foi visto que LMP -1 pode levar a ativação da via de sinalização ERK e que diante do uso de um inibidor desta via, observou-se uma menor repressão gênica de RECK. Estes achados implicam que proteínas virais podem regular a expressão de RECK de forma direta e indireta, embora os mecanismos pelos quais os vírus atuem nestes fenômenos exijam uma observação individual (LIU et al., 2003).

Trabalhos anteriores estabeleceram que TIMP-2 regula a expressão de RECK em células endoteliais. O tratamento destas células com TIMP-2 levou a indução da expressão de

RECK. Foi observado que esta indução está associada a níveis reduzidos da proteína Src e inativação de Rac1, o que resulta em uma inibição da migração celular e prejuízo na capacidade de deslocamento celular (OH et al., 2006).

Achados recentes demonstram que o RNAm de RECK pode sofrer *splicing* alternativo, gerando entre outras uma sequência variante, denominada de isoforma RECK B (TROMBETTA-LIMA et al., 2015). RECK B codifica uma proteína de massa teórica de 37kDa, na qual a região com atividade de inibição serinoprotease foi perdida e cujo papel fisiopatológico ainda não foi esclarecido (Figura 2). Por fim, Simizu e colaboradores (2005) demonstraram ainda que a glicosilação do resíduo específico Asn297 de RECK é essencial para a sua ação inibitória sobre MMP-9 (SIMIZU et al., 2005).

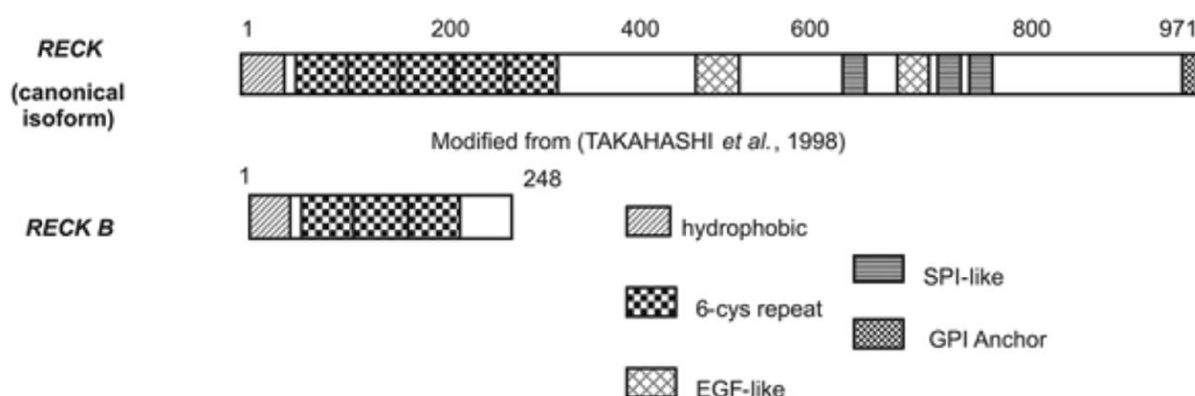


Figura 2. Representação esquemática das isoformas da proteína RECK. O número de aminoácidos está identificado acima das barras. A estrutura geral da proteína RECK consiste de uma região hidrofóbica em ambas as extremidades, cinco repetições de cisteína (6-cys repeat) próxima à região N-terminal, duas regiões com atividade similar ao fator de crescimento epidermal (EGF-like) localizadas na região central da proteína e por fim três regiões com atividade de inibição serina-protease (SPI) com a identificação de motivos de Kazal. A região C-terminal permite a ancoragem do glicosilfosfatidilinositol (GPI anchor) à membrana celular (adaptado de Takahashi et al., 1998; Noda et al., 2003; Trombetta-Lima et al., 2015).

No estudo realizado anteriormente por nosso grupo foi observado que a expressão de E7 de HPV16 em queratinócitos primários está associada à diminuição na expressão de RECK tanto em nível de RNAm quanto da proteína (CARDEAL et al., 2012). Um estudo recente descreveu que E7 de HPV16 pode induzir a formação de um complexo composto pelos fatores NFκB-p50-p65, ERα, HDAC1 e JARID1B capaz de regular negativamente a expressão de TLR9 (HASAN et al., 2013). Este complexo quando ligado ao promotor de

TLR9 reduz a metilação e acetilação de histonas a montante do sítio de início de transcrição de TLR9, levando à repressão da expressão deste gene. Esta regulação de TLR9 a partir desta formação de complexo de repressão via E7 foi ainda observada em amostras de pacientes com tumores cervicais (HASAN et al., 2013).

A partir de uma análise inicial da região promotora de RECK, observamos que o mesmo apresenta algumas sequências de ligação para NFκB, ER, Sp1, HIF1α e E2F entre outros fatores de regulação de transcrição gênica. A presença de sequências alvo para proteínas da família E2F no promotor de RECK é de particular interesse devido ao fato que a atividade destes fatores está alterada em células infectadas por HPV como consequência da atividade da proteína E7 sobre pRb.

De fato, uma proteína associada à pRb, pRbAp46, foi recentemente identificada como um fator de regulação de expressão de RECK em um modelo experimental de tumor de pulmão. Este estudo observou que pRbAp46 é um dos genes alvos regulados positivamente pela expressão de H-ras com a mutação na Val12. pRbAp46 se mostrou capaz de se ligar à Histona Deacetilase 1 (HDAC1) e ao fator Sp1 formando um complexo capaz de reprimir o promotor de RECK (YEH et al., 2015). Em conjunto, as observações descritas acima apoiam a hipótese de que E7 de HPV16 possa inibir a expressão de RECK através da indução de complexos repressores na região promotora deste gene. Atualmente, um estudo que analisa o promotor mínimo e sítios de fatores de transcrição necessários para a regulação da expressão do gene RECK por E7 de HPV16 está em andamento em nosso grupo.

Papéis fisiopatológicos da proteína RECK

A função de inibição de atividade de serina proteases descrita para RECK é chave para a regulação de diversos fenômenos fisiológicos incluindo a manutenção estrutural da MEC e a arquitetura regular de vasos durante a embriogênese. A regulação negativa da expressão de RECK já foi associada a alguns processos patológicos como artrite reumatoide e neoplasias (VAN LENT et al., 2005). Em ambos os casos, os dados acumulados evidenciam que este efeito observado está associado ao aumento de proteólise local e consequente maior desestruturação tecidual (NODA; TAKAHASHI, 2007).

O papel fisiológico de RECK inclui sua função essencial no remodelamento tecidual, através da regulação pós-transcricional de MMP-2, MMP-9 e MT1-MMP. A função de RECK é antônima ao papel de MT1-MMP na promoção da maturação da pró enzima MMP-2. Miki e colaboradores (2007) descreveram que RECK forma um complexo com MT1-MMP que leva a inibição da sua atividade proteolítica e que esta função supressora de RECK sofre efeito negativo a partir da perturbação de colesterol da membrana celular. Eles ainda demonstraram que RECK interage com CD13/aminopeptidase N e que a internalização/reciclagem tanto de MT1-MMP quando de CD13 é acelerada na presença de RECK. O mais interessante é que o mecanismo de internalização destas moléculas parece ser alterado pela interação com a proteína RECK. Na ausência de RECK, MT1-MMP e CD13 são internalizadas por endocitose associada à expressão dos marcadores Clatrina ou Caveolina e na presença de RECK a expressão destes marcadores não é detectada (MIKI et al., 2007a).

A função de RECK é necessária para o desenvolvimento embrionário normal, uma vez que facilita o remodelamento tecidual ordenado através de seu controle sobre a manutenção da MEC adjacente aos vasos e ao tubo neural. Esta observação foi fruto de um estudo com embriões de camundongos deficientes em RECK que mostrou a letalidade desta condição ao 11º dia embrionário, em média. Estes animais apresentaram organogênese interrompida, angiogênese primitiva e hemorragia abdominal. Desta forma, RECK parece ter maior papel no estabelecimento angiogênico do que na manutenção da estrutura vascular posterior à sua formação (OH et al., 2001).

A coordenação da vascularização intracerebral pela proteína RECK em modelo de *zebrafish*, envolve a modulação da via canônica de Wnt. O trabalho que descreve esta função de RECK ainda demonstrou que esta regulação positiva da via de sinalização de Wnt, ativa em células endoteliais, permite a expressão correta de marcadores moleculares associadas com a formação da barreira hemato encefálica. Estes autores ainda comentam que em modelo *in vitro* de cultivo de células endoteliais, a deleção do gene RECK está associada a uma redução da capacidade de formação de vasos via regulação negativa de VEGF (ULRICH et al., 2016).

RECK tem sido apontado como essencial na supressão de dois componentes centrais no processo metastático, as MMP e a angiogênese tumoral. Alguns estudos descrevem baixos níveis de expressão relativa de RECK em pelo menos 19 linhagens celulares transformadas e em diversas neoplasias humanas, em comparação ao tecido normal adjacente. Por outro lado,

nos tumores onde são detectados níveis elevados da proteína RECK se observa redução na invasão local, diminuição no número de metástase e um melhor prognóstico global (TAKAHASHI et al., 1998b; OH et al., 2001; SASAHARA et al., 2002; TAKAGI; SIMIZU; OSADA, 2009a; ALEXIUS-LINDGREN et al., 2014).

A regulação negativa da expressão de RECK tem sido observada, de maneira consistente, em linhagens celulares derivadas de tumores e em pacientes com diversos tipos de tumores malignos (TAKAHASHI et al., 1998b). A baixa expressão de RECK também tem sido associada a fenótipos característicos de células tronco tumorais em adenocarcinoma gástrico. Este tipo de tumor apresenta uma frequente regulação negativa da expressão de RECK e isto parece ser acentuado entre as células tumorais positivas para CD133, uma molécula associada ao fenótipo de célula tronco tumoral. De forma alternativa, estes autores observaram que a superexpressão de RECK induz a regulação negativa de outros genes associados ao perfil de célula tronco tumoral incluindo Sox2, Oct4 e Nanog além de CD133. Por fim, a superexpressão de RECK leva à supressão da formação e tamanho de esferoides em ensaios com células tumorais gástricas positivas para CD133, além de reduzir o potencial tumorigênico destas células *in vivo* (HONG et al., 2014a).

A expressão de RECK também parece apresentar papel prognóstico para alguns tipos de tumores incluindo alguns tipos de tumores de mama (NAGINI, 2012). Para este último caso, a baixa expressão de RECK foi correlacionada à maior capacidade de formação de vasos, invasão e surgimento de metástases locais e à distância em modelos animais (WALSH et al., 2015b). O papel prognóstico da expressão de RECK já foi reportado em estudos realizados em câncer de mama, fígado, nasofaringe, pâncreas, cólon, pulmão e ainda em melanoma, fibrosarcoma e glioma (TAKAHASHI et al., 1998b; MASUI et al., 2003; TAKENAKA et al., 2004; TAKEUCHI et al., 2004a; CHEN; TSAI; TSENG, 2012; CHUNG et al., 2012; ZHANG et al., 2012b; ZHOU et al., 2014; WALSH et al., 2015a). No entanto, pouco se sabe sobre o potencial terapêutico de RECK em tumores humanos.

Alterações da expressão/atividade de MMP em tumores de colo de útero

A infecção por HPV tem sido associada a diversas alterações na organização e arquitetura do tecido infectado, incluindo a perda do controle da expressão e atividade das metaloproteinases da matriz (MMP). Diversos estudos têm sugerido que um dos mecanismos

de progressão do carcinoma cervical envolve o aumento da expressão e atividade de MMP pelas células do tecido tumoral e/ou do estroma. Além disso, o aumento da atividade de degradação de componentes da matriz extracelular (MEC) por ação de MMP tem sido associado com o crescimento tumoral e metástase neste tecido (ITOH; NAGASE, 2002).

Alterações na atividade proteolítica e consequente degradação de MEC têm sido descritas em diversos tumores malignos humanos. Em muitos casos foi verificada a participação de MMP desde os primeiros estágios da tumorigênese (STERNLICHT; WERB, 2001; BAKER; EDWARDS; MURPHY, 2002; EGEBLAD; WERB, 2002). Muitos estudos também têm demonstrado que as MMP são capazes de regular a função de moléculas que interagem com o microambiente tumoral, incluindo fatores de crescimento e seus receptores, citocinas, quimiocinas, receptores de adesão, enzimas e proteoglicanos de membrana (EGEBLAD; WERB, 2002; SINGER et al., 2002; MAREEL; LEROY, 2003; KESSENBROCK; PLAKS; WERB, 2010).

De fato, foi observado que as MMP regulam apoptose e possuem atividade angiogênica. Por exemplo, MMP-9 tem sido apontada como essencial para a formação de “nicho metastático” nos tumores malignos (STERNLICHT; WERB, 2001). Ainda, as MMP são secretadas por diferentes células do microambiente tumoral que incluem o epitélio transformado, estroma adjacente, células inflamatórias, células endoteliais e fibroblastos (STERNLICHT; WERB, 2001; KAPLAN et al., 2005). Alguns trabalhos descrevem uma alta expressão de MMP-2 e MMP-9 em lesões pré-neoplásicas e em câncer do colo do útero e seu papel no processo de invasão, metástase e recorrência de tumores (DAVIDSON et al., 1999; BRUMMER et al., 2002; KATO; YAMASHITA; ISHIKAWA, 2002; SHEU et al., 2003; NASR et al., 2005; BRANCA et al., 2006; RAUVALA et al., 2006; LIBRA et al., 2009; NO et al., 2009; KAEWPRAG et al., 2013). Neste sentido, foi observado que durante a progressão tumoral, há um aumento significativo da expressão de MMP por diversas células do microambiente, incluindo as células neoplásicas.

Sheu e colaboradores (2003) demonstraram que mais de 90% dos carcinomas de células escamosas de cérvix uterina apresentam alta expressão de MMP-2 e MMP-9. Enquanto que esta alta expressão somente foi detectada em 13% dos epitélios escamosos normais (SHEU et al., 2003). Por fim, o nosso grupo também estudou a expressão de MMP-9 em pacientes com lesões CIN ou carcinomas invasivos de colo de útero. Os dados gerados

apontam para o aumento dos níveis proteicos de MMP-9 nas amostras de carcinoma invasivo quando comparadas a CIN-1 ou ao tecido cervical normal (DISCACCIATI et al., 2015).

Justificativa

Resultados publicados previamente por nosso grupo mostram que as oncoproteínas E6 e E7 de HPV16 afetam a expressão e atividade tanto de MMP quanto de seus reguladores, TIMP e RECK (DA SILVA CARDEAL et al., 2006; CARDEAL et al., 2012). Neste estudo foi mostrado que a expressão conjunta de E6 e E7 de HPV16 induz o aumento da atividade de MMP-9, ao mesmo tempo em que inibe os níveis de TIMP-2 e RECK. Este foi o primeiro estudo que demonstrou que as atividades de MMP-9 e RECK podem ser reguladas pelas oncoproteínas E6 e/ou E7 de HPV em um modelo de queratinócitos primários em cultura organotípica. Este estudo mostrou ainda que a baixa expressão de RECK também ocorre em pacientes com lesões de alto grau do colo do útero e câncer cervical, mas não em pacientes com cervicite (Cardeal et al., 2012). Esta última observação aponta para o possível papel de marcador de prognóstico da proteína RECK no carcinoma cervical em concordância com os resultados obtidos para neoplasias em outros tecidos (FURUMOTO et al., 2001; SPAN et al., 2003; TAKEUCHI et al., 2004b; SONG et al., 2006; VAN DER JAGT et al., 2006).

Resultados obtidos em outros estudos corroboram com estes achados. Por exemplo, foi apontado anteriormente que células expressando E7 de HPV18 apresentam regulação positiva de MMP-9 a partir da ativação da via de sinalização MEK/ERK (YOSHIDA et al., 2008). Ainda, um estudo a partir da linhagem HeLa, onde a oncoproteína E6 foi silenciada com siRNA específico, observou a regulação positiva de diversos genes, incluindo RECK (MIN et al., 2009). Os mecanismos pelos quais E6 e E7 podem interferir na expressão de RECK ainda não estão devidamente caracterizados.

Os tumores de colo de útero apresentam um prognóstico desfavorável com uma taxa de recidiva e metástase a distância que varia entre 15 a 61% das pacientes (ELIT et al., 2010). A abordagem terapêutica adotada classicamente para esta neoplasia inclui radioterapia e quimioterapia, pós-intervenção cirúrgica. Esta lacuna de terapias para câncer de colo de útero mantém em aberto a definição de um protocolo de tratamento que leve em consideração as alterações moleculares associadas à infecção persistente pelo HPV e o processo de transformação celular.

Um estudo realizado por nosso grupo mostrou que os níveis da proteína RECK diminuem de maneira progressiva de acordo com o grau de lesões da cérvix uterina. Nesse estudo observamos que amostras de lesões de baixo grau apresentam maiores níveis de RECK que lesões de alto grau e câncer invasivo (CARDEAL et al., 2012; DISCACCIATI et al., 2015). Diante destas observações sugerimos que regulação negativa de RECK pode ser uma peça chave na história natural do câncer cervical.

Portanto, o presente estudo visa determinar o papel de RECK no processo de tumorigênese mediado por HPV. Além disso, os dados gerados poderão contribuir a determinar o valor prognóstico e terapêutico RECK em tumores associados a este vírus.

CONCLUSÕES

As diversas abordagens realizadas durante este projeto de doutorado nos permitiram concluir alguns pontos sobre o efeito da superexpressão de RECK no potencial tumorigênico de linhagens celulares derivadas de tumores de colo de útero:

- O efeito supressor de tumor de RECK foi consistente entre as linhagens HPV positivas nas análises *in vitro* (efeito direto) e *in vivo* (efeito indireto), independente do fato das linhagens apresentarem infecção por tipos diferentes de HPV de alto risco oncogênico (HPV 16 e HPV 18).
- Foi observado um efeito de RECK sobre a redução do potencial tumorigênico também da linhagem HPV negativa; o que aponta para o fato de que independente da ausência do vírus, o mecanismo de transformação desta linhagem não impediu a sensibilidade destas células ao efeito da superexpressão do supressor de tumor RECK.
- RECK B também demonstrou efeito negativo no potencial tumorigênico das linhagens analisadas; o que aponta para um papel supressor de tumor desta molécula, independente da função clássica de inibição da atividade de serina proteases, em linhagens tumorais de colo de útero.
- Demonstramos de forma inédita a associação entre a superexpressão de RECK e (i) o aumento da frequência e viabilidade e (ii) o perfil de populações de células do infiltrado inflamatório intratumoral.
- O efeito de RECK sobre a frequência e viabilidade das populações celulares intratumorais foi específico para os tumores derivados das linhagens infectadas por HPV, o que sugere que este fenômeno pode ser dependente da interação entre os efeitos da infecção por HPV e de RECK no microambiente tumoral.

- Os dados de amostras clínicas demonstraram que ocorre hipermetilação do gene RECK e redução da sua expressão de maneira precoce ao longo da história natural do câncer de colo de útero; esta regulação negativa da expressão de RECK é um evento comum a diversos bancos de dados avaliados e que os dados de expressão de RECK apresentam associação com alguns parâmetros clínicos das pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALEMANY, L.; CUBILLA, A.; HALEC, G.; KASAMATSU, E.; QUIRÓS, B.; MASFERRER, E.; TOUS, S.; LLOVERAS, B.; HERNÁNDEZ-SUAREZ, G.; LONSDALE, R.; TINOCO, L.; ALEJO, M.; ALVARADO-CABRERO, I.; LACO, J.; GUIMERÀ, N.; POBLET, E.; LOMBARDI, L. E.; BERGERON, C.; CLAVERO, O.; SHIN, H.-R.; FERRERA, A.; FELIX, A.; GERMAR, J.; MANDYS, V.; CLAVEL, C.; TZARDI, M.; PONS, L. E.; WAIN, V.; CRUZ, E.; MOLINA, C.; MOTA, J. D.; JACH, R.; VELASCO, J.; CARRILHO, C.; LÓPEZ-REVILLA, R.; GOODMAN, M. T.; QUINT, W. G.; CASTELLSAGUÉ, X.; BRAVO, I.; PAWLITA, M.; MUÑOZ, N.; BOSCH, F. X.; DE SANJOSÉ, S. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. **European Urology**, v. 69, n. 5, p. 953–961, maio 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283815012154>>. Acesso em: 20 mar. 2018.
- ALEXIUS-LINDGREN, M.; ANDERSSON, E.; LINDSTEDT, I.; ENGSTRÖM, W. The RECK gene and biological malignancy--its significance in angiogenesis and inhibition of matrix metalloproteinases. **Anticancer research**, v. 34, n. 8, p. 3867–73, ago. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075007>>. Acesso em: 17 mar. 2018.
- ALVAREZ, K. L. F.; BELDI, M.; SARMANHO, F.; ROSSETTI, R. A. M.; SILVEIRA, C. R. F.; MOTA, G. R.; ANDREOLI, M. A.; CARUSO, E. D. de C.; KAMILLOS, M. F.; SOUZA, A. M.; MASTROCALLA, H.; CLAVIJO-SALOMON, M. A.; BARBUTO, J. A. M.; LORENZI, N. P.; LONGATTO-FILHO, A.; BARACAT, E.; LOPEZ, R. V. M.; VILLA, L. L.; TACLA, M.; LEPIQUE, A. P. Local and systemic immunomodulatory mechanisms triggered by Human Papillomavirus transformed cells: a potential role for G-CSF and neutrophils. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 9002, 21 dez. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827632>>. Acesso em: 21 mar. 2018.
- BAKER, A. H.; EDWARDS, D. R.; MURPHY, G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. **Journal of cell science**, v. 115, n. Pt 19, p. 3719–27, 1 out. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12235282>>. Acesso em: 17 mar. 2018.
- BARBOSA, M. S.; EDMONDS, C.; FISHER, C.; SCHILLER, J. T.; LOWY, D. R.; VOUSDEN, K. H. The region of the HPV E7 oncoprotein homologous to adenovirus E1a and Sv40 large T antigen contains separate domains for Rb binding and casein kinase II phosphorylation. **The EMBO journal**, v. 9, n. 1, p. 153–60, jan. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153075>>. Acesso em: 20 mar. 2018.
- BERGERS, G.; BREKKEN, R.; MCMAHON, G.; VU, T. H.; ITOH, T.; TAMAKI, K.; TANZAWA, K.; THORPE, P.; ITOHARA, S.; WERB, Z.; HANAHAN, D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. **Nature cell biology**, v. 2, n. 10, p. 737–44, 1 out. 2000. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ncb1000_737>. Acesso em: 22 mar. 2018.
- BISSELL, M. J.; LABARGE, M. A. Context, tissue plasticity, and cancer: are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? **Cancer cell**, v. 7, n. 1, p. 17–23, jan. 2005. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610804003757>>. Acesso em: 20 mar. 2018.
- BOCCARDO, E.; LEPIQUE, A. P.; VILLA, L. L. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 11, p. 1905–1912, 1 nov. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20819779>>. Acesso em: 21 mar. 2018.
- BOLPETTI, A.; SILVA, J. S.; VILLA, L. L.; LEPIQUE, A. Interleukin-10 production by tumor infiltrating macrophages plays a role in Human Papillomavirus 16 tumor growth. **BMC Immunology**, v. 11, n. 1, p. 27, 7

jun. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525400>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

BOULET, G.; HORVATH, C.; BROECK, D. Vanden; SAHEBALI, S.; BOGERS, J. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 11, p. 2006–2011, jan. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768080>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

BRANCA, M.; CIOTTI, M.; GIORGI, C.; SANTINI, D.; DI BONITO, L.; COSTA, S.; BENEDETTO, A.; BONIFACIO, D.; DI BONITO, P.; PABA, P.; ACCARDI, L.; SYRJÄNEN, S.; FAVALLI, C.; SYRJÄNEN, K. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and its tissue inhibitor (TIMP-2) are prognostic factors in cervical cancer, related to invasive disease but not to high-risk human papillomavirus (HPV) or virus persistence after treatment of CIN. **Anticancer Research**, v. 26, n. 2 B, p. 1543–1556, 2006.

BREW, K.; DINAKARPANDIAN, D.; NAGASE, H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1477, n. 1–2, p. 267–83, 7 mar. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708863>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

BREW, K.; NAGASE, H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1803, n. 1, p. 55–71, jan. 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167488910000042>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

BRUMMER, O.; BÖHMER, G.; HOLLWITZ, B.; FLEMMING, P.; PETRY, K.-U.; KÜHNLE, H. MMP-1 and MMP-2 in the cervix uteri in different steps of malignant transformation--an immunohistochemical study. **Gynecologic oncology**, v. 84, n. 2, p. 222–7, fev. 2002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825801964133>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

BZHALAVA, D.; GUAN, P.; FRANCESCHI, S.; DILLNER, J.; CLIFFORD, G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. **Virology**, v. 445, n. 1–2, p. 224–231, out. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23928291>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

CARDEAL, L. B. da S.; BOCCARDO, E.; TERMINI, L.; RABACHINI, T.; ANDREOLI, M. A.; DI LORETO, C.; FILHO, A. L.; VILLA, L. L.; MARIA-ENGLER, S. S. HPV16 Oncoproteins Induce MMPs/RECK-TIMP-2 Imbalance in Primary Keratinocytes: Possible Implications in Cervical Carcinogenesis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, p. e33585, 16 mar. 2012. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0033585>>. Acesso em: 19 mar. 2018.

CARMELIET, P.; JAIN, R. K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. **Nature**, v. 473, n. 7347, p. 298–307, 19 maio 2011. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nature10144>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

CAWSTON, T. E.; GALLOWAY, W. A.; MERCER, E.; MURPHY, G.; REYNOLDS, J. J. Purification of rabbit bone inhibitor of collagenase. **The Biochemical journal**, v. 195, n. 1, p. 159–65, 1 abr. 1981. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6272744>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

CHANDANA, E. P.; MAEDA, Y.; UEDA, A.; KIYONARI, H.; OSHIMA, N.; YAMAMOTO, M.; KONDO, S.; OH, J.; TAKAHASHI, R.; YOSHIDA, Y.; KAWASHIMA, S.; ALEXANDER, D. B.; KITAYAMA, H.; TAKAHASHI, C.; TABATA, Y.; MATSUZAKI, T.; NODA, M. Involvement of the Reck tumor suppressor protein in maternal and embryonic vascular remodeling in mice. **BMC Developmental Biology**, v. 10, n. 1, p. 84, 2010. Disponível em: <<http://bmcdevbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-213X-10-84>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

CHANG, C.; WERB, Z. The many faces of metalloproteases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis.

Trends in cell biology, v. 11, n. 11, p. S37-43, nov. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684441>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

CHANG, H.-C.; CHO, C.-Y.; HUNG, W.-C. Downregulation of RECK by promoter methylation correlates with lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. **Cancer science**, v. 98, n. 2, p. 169–73, fev. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233834>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

CHEN, Y.; TSAI, Y.-H.; TSENG, S.-H. Valproic acid affected the survival and invasiveness of human glioma cells through diverse mechanisms. **Journal of neuro-oncology**, v. 109, n. 1, p. 23–33, 15 ago. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11060-012-0871-y>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

CHO, C.-Y.; WANG, J.-H.; CHANG, H.-C.; CHANG, C.-K.; HUNG, W.-C. Epigenetic inactivation of the metastasis suppressor RECK enhances invasion of human colon cancer cells. **Journal of Cellular Physiology**, v. 213, n. 1, p. 65–69, out. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443689>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

CHUNG, T.-T.; YEH, C.-B.; LI, Y.-C.; SU, S.-C.; CHIEN, M.-H.; YANG, S.-F.; HSIEH, Y.-H. Effect of RECK gene polymorphisms on hepatocellular carcinoma susceptibility and clinicopathologic features. **PloS one**, v. 7, n. 3, p. e33517, 12 mar. 2012. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0033517>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

CONDEELIS, J.; POLLARD, J. W. Macrophages: Obligate Partners for Tumor Cell Migration, Invasion, and Metastasis. **Cell**, v. 124, n. 2, p. 263–266, 27 jan. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439202>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

CROOK, T.; TIDY, J. A.; VOUSDEN, K. H. Degradation of p53 can be targeted by HPV E6 sequences distinct from those required for p53 binding and trans-activation. **Cell**, v. 67, n. 3, p. 547–56, 1 nov. 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1657399>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

DA SILVA CARDEAL, L. B.; BROHEM, C. A.; CORRÊA, T. C. S.; WINNISCHOFER, S. M. B.; NAKANO, F.; BOCCARDO, E.; VILLA, L. L.; SOGAYAR, M. C.; MARIA-ENGLER, S. S. Higher expression and activity of metalloproteinases in human cervical carcinoma cell lines is associated with HPV presence. **Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire**, v. 84, n. 5, p. 713–9, out. 2006. Disponível em: <<http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/o06-084>>. Acesso em: 19 mar. 2018.

DAVIDSON, B.; GOLDBERG, I.; KOPOLOVIC, J.; LERNER-GEVA, L.; GOTLIEB, W. H.; WEIS, B.; BEN-BARUCH, G.; REICH, R. Expression of matrix metalloproteinase-9 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix-clinicopathologic study using immunohistochemistry and mRNA in situ hybridization. **Gynecologic oncology**, v. 72, n. 3, p. 380–6, mar. 1999. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825898952854>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

DE ALMEIDA, G. M.; YAMAMOTO, M.; MORIOKA, Y.; OGAWA, S.; MATSUZAKI, T.; NODA, M. Critical roles for murine Reck in the regulation of vascular patterning and stabilization. **Scientific Reports**, v. 5, n. October, p. 1–10, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep17860>>.

DE MARTEL, C.; FERLAY, J.; FRANCESCHI, S.; VIGNAT, J.; BRAY, F.; FORMAN, D.; PLUMMER, M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 6, p. 607–615, jun. 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204512701377>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

DE VILLIERS, E.-M.; FAUQUET, C.; BROKER, T. R.; BERNARD, H.-U.; ZUR HAUSEN, H. Classification

of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, n. 1, p. 17–27, 20 jun. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183049>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

DISCACCIATI, M. G.; GIMENES, F.; PENNACCHI, P. C.; FAIAO-FLORES, F.; ZEFERINO, L. C.; DERCHAIN, S. M.; TEIXEIRA, J. C.; COSTA, M. C.; ZONTA, M.; TERMINI, L.; BOCCARDO, E.; LONGATTO-FILHO, A.; CONSOLARO, M. E. L.; VILLA, L. L.; MARIA-ENGLER, S. S. MMP-9/RECK Imbalance: A Mechanism Associated with High-Grade Cervical Lesions and Genital Infection by Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 24, n. 10, p. 1539–1547, 1 out. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261088>>. Acesso em: 19 mar. 2018.

DU, Y.-Y.; DAI, D.-Q.; YANG, Z. Role of RECK methylation in gastric cancer and its clinical significance. **World journal of gastroenterology**, v. 16, n. 7, p. 904–8, 21 fev. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20143471>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

DUENSING, S.; LEE, L. Y.; DUENSING, A.; BASILE, J.; PIBOONNIYOM, S.; GONZALEZ, S.; CRUM, C. P.; MUNGER, K. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 18, p. 10002–7, 29 ago. 2000. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.170093297>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

DUENSING, S.; MÜNGER, K. Human papillomaviruses and centrosome duplication errors: modeling the origins of genomic instability. **Oncogene**, v. 21, n. 40, p. 6241–8, 9 set. 2002. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/1205709>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

DUENSING, S.; MÜNGER, K. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein can induce abnormal centrosome duplication through a mechanism independent of inactivation of retinoblastoma protein family members. **Journal of virology**, v. 77, n. 22, p. 12331–5, nov. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581569>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

DYSON, N.; HOWLEY, P. M.; MÜNGER, K.; HARLOW, E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. **Science (New York, N.Y.)**, v. 243, n. 4893, p. 934–7, 17 fev. 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537532>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

EGBLAD, M.; WERB, Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 3, p. 161–174, mar. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11990853>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

ELIT, L.; FYLES, A. W.; OLIVER, T. K.; DEVRIES-ABOUD, M. C.; FUNG-KEE-FUNG, M.; MEMBERS OF THE GYNECOLOGY CANCER DISEASE SITE GROUP OF CANCER CARE ONTARIO'S PROGRAM IN EVIDENCE-BASED CARE. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. **Current oncology (Toronto, Ont.)**, v. 17, n. 3, p. 65–9, jun. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567627>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

FEHRMANN, F.; LAIMINS, L. A. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. **Oncogene**, v. 22, n. 33, p. 5201–5207, 11 ago. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910257>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns

in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 1 mar. 2015a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 1 mar. 2015b. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M. (David M.; HOWLEY, P. M. **Fields virology**. [s.l.] Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

FORMAN, D.; DE MARTEL, C.; LACEY, C. J.; SOERJOMATARAM, I.; LORTET-TIEULENT, J.; BRUNI, L.; VIGNAT, J.; FERLAY, J.; BRAY, F.; PLUMMER, M.; FRANCESCHI, S. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. **Vaccine**, v. 30, p. F12–F23, nov. 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X12010808>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

FUNK, J. O.; WAGA, S.; HARRY, J. B.; ESPLING, E.; STILLMAN, B.; GALLOWAY, D. A. Inhibition of CDK activity and PCNA-dependent DNA replication by p21 is blocked by interaction with the HPV-16 E7 oncoprotein. **Genes & development**, v. 11, n. 16, p. 2090–100, 15 ago. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9284048>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

FURUMOTO, K.; ARII, S.; MORI, A.; FURUYAMA, H.; GORRIN RIVAS, M. J.; NAKAO, T.; ISOBE, N.; MURATA, T.; TAKAHASHI, C.; NODA, M.; IMAMURA, M. RECK gene expression in hepatocellular carcinoma: correlation with invasion-related clinicopathological factors and its clinical significance. Reverse-inducing--cysteine-rich protein with Kazal motifs. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 33, n. 1, p. 189–95, jan. 2001. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2001.21048>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

GHITTONI, R.; ACCARDI, R.; HASAN, U.; GHEIT, T.; SYLLA, B.; TOMMASINO, M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. **Virus Genes**, v. 40, n. 1, p. 1–13, 17 fev. 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11262-009-0412-8>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

GOEL, S.; DUDA, D. G.; XU, L.; MUNN, L. L.; BOUCHER, Y.; FUKUMURA, D.; JAIN, R. K. Normalization of the Vasculature for Treatment of Cancer and Other Diseases. **Physiological Reviews**, v. 91, n. 3, p. 1071–1121, jul. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742796>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

GOLAN, K.; VAGIMA, Y.; GOICHBERG, P.; GUR-COHEN, S.; LAPIDOT, T. MT1-MMP and RECK: opposite and essential roles in hematopoietic stem and progenitor cell retention and migration. **Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)**, v. 89, n. 12, p. 1167–74, 13 dez. 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00109-011-0792-9>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

GUTIÉRREZ, J.; DROPELMANN, C. A.; SALSOSO, R.; WESTERMEIER, F.; TOLEDO, F.; SALOMON, C.; SANHUEZA, C.; PARDO, F.; LEIVA, A.; SOBREVIA, L. A Hypothesis for the Role of RECK in Angiogenesis. **Current vascular pharmacology**, v. 14, n. 1, p. 106–15, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463982>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

HASAN, U. A.; BATES, E.; TAKESHITA, F.; BILIATO, A.; ACCARDI, R.; BOUVARD, V.; MANSOUR, M.; VINCENT, I.; GISSMANN, L.; IFTNER, T.; SIDERI, M.; STUBENRAUCH, F.; TOMMASINO, M. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. **Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 178, n. 5, p. 3186–97, 1 mar. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312167>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

HASAN, U. A.; ZANNETTI, C.; PARROCHE, P.; GOUTAGNY, N.; MALFROY, M.; ROBLLOT, G.; CARREIRA, C.; HUSSAIN, I.; MÜLLER, M.; TAYLOR-PAPADIMITRIOU, J.; PICARD, D.; SYLLA, B. S.; TRINCHIERI, G.; MEDZHITOV, R.; TOMMASINO, M. The human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein induces a transcriptional repressor complex on the Toll-like receptor 9 promoter. **The Journal of experimental medicine**, v. 210, n. 7, p. 1369–87, 1 jul. 2013. Disponível em: <<http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20122394>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

HEBNER, C. M.; LAIMINS, L. A. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. **Reviews in Medical Virology**, v. 16, n. 2, p. 83–97, mar. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287204>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

HONG, K.-J.; WU, D.-C.; CHENG, K.-H.; CHEN, L.-T.; HUNG, W.-C. RECK inhibits stemness gene expression and tumorigenicity of gastric cancer cells by suppressing ADAM-mediated Notch1 activation. **Journal of cellular physiology**, v. 229, n. 2, p. 191–201, fev. 2014a. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.24434>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

HONG, K.-J.; WU, D.-C.; CHENG, K.-H.; CHEN, L.-T.; HUNG, W.-C. RECK inhibits stemness gene expression and tumorigenicity of gastric cancer cells by suppressing ADAM-mediated Notch1 activation. **Journal of cellular physiology**, v. 229, n. 2, p. 191–201, fev. 2014b. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.24434>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

HONG, K. J.; WU, D. C.; CHENG, K. H.; CHEN, L. T.; HUNG, W. C. RECK Inhibits Stemness Gene Expression and Tumorigenicity of Gastric Cancer Cells by Suppressing ADAM-Mediated Notch1 Activation. **Journal of Cellular Physiology**, v. 229, n. 2, p. 191–201, 2014c.

HOWIE, H. L.; KATZENELLENBOGEN, R. A.; GALLOWAY, D. A. Papillomavirus E6 proteins. **Virology**, v. 384, n. 2, p. 324–334, 20 fev. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19081593>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

HU, Y.; CHEN, H.; DUAN, C.; LIU, D.; QIAN, L.; YANG, Z.; GUO, L.; SONG, L.; YU, M.; HU, M.; SHI, M.; GUO, N. Deficiency of Erbin induces resistance of cervical cancer cells to anoikis in a STAT3-dependent manner. **Oncogenesis**, v. 2, n. 6, p. e52, 17 jun. 2013. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/oncsis201318>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

HUANG, S.-M.; MCCANCE, D. J. Down regulation of the interleukin-8 promoter by human papillomavirus type 16 E6 and E7 through effects on CREB binding protein/p300 and P/CAF. **Journal of virology**, v. 76, n. 17, p. 8710–21, set. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163591>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Human papillomaviruses. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**, v. 90, p. 1–636, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354839>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

ITOH, Y.; NAGASE, H. Matrix metalloproteinases in cancer. **Essays in biochemistry**, v. 38, p. 21–36, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12463159>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

KAEWPRAG, J.; UMNAJVIJIT, W.; NGAMKHAM, J.; PONGLIKITMONGKOL, M. HPV16 Oncoproteins Promote Cervical Cancer Invasiveness by Upregulating Specific Matrix Metalloproteinases. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, p. 1–11, 2013.

KANAI, M.; WEI, D.; LI, Q.; JIA, Z.; AJANI, J.; LE, X.; YAO, J.; XIE, K. Loss of Krüppel-like factor 4

expression contributes to Sp1 overexpression and human gastric cancer development and progression. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 12, n. 21, p. 6395–402, 1 nov. 2006. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-06-1034>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

KAPLAN, R. N.; RIBA, R. D.; ZACHAROULIS, S.; BRAMLEY, A. H.; VINCENT, L.; COSTA, C.; MACDONALD, D. D.; JIN, D. K.; SHIDO, K.; KERNS, S. A.; ZHU, Z.; HICKLIN, D.; WU, Y.; PORT, J. L.; ALTORKI, N.; PORT, E. R.; RUGGERO, D.; SHMELKOV, S. V.; JENSEN, K. K.; RAFII, S.; LYDEN, D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. **Nature**, v. 438, n. 7069, p. 820–827, 8 dez. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16341007>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

KATO, Y.; YAMASHITA, T.; ISHIKAWA, M. Relationship between expression of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 and invasion ability of cervical cancer cells. **Oncology Reports**, v. 9, n. 3, p. 565–569, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956628>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

KESSENBROCK, K.; PLAKS, V.; WERB, Z. Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment. **Cell**, v. 141, n. 1, p. 52–67, abr. 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867410002886>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

KESSIS, T. D.; SLEBOS, R. J.; NELSON, W. G.; KASTAN, M. B.; PLUNKETT, B. S.; HAN, S. M.; LORINCZ, A. T.; HEDRICK, L.; CHO, K. R. Human papillomavirus 16 E6 expression disrupts the p53-mediated cellular response to DNA damage. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 90, n. 9, p. 3988–92, 1 maio 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8387205>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

KLINGELHUTZ, A. J.; ROMAN, A. Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. **Virology**, v. 424, n. 2, p. 77–98, 15 mar. 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0042682211005988>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

KORZENIEWSKI, N.; SPARDY, N.; DUENSING, A.; DUENSING, S. Genomic instability and cancer: Lessons learned from human papillomaviruses. **Cancer Letters**, v. 305, n. 2, p. 113–122, jun. 2011. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383510004891>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

KORZENIEWSKI, N.; TREAT, B.; DUENSING, S. The HPV-16 E7 oncoprotein induces centriole multiplication through deregulation of Polo-like kinase 4 expression. **Molecular cancer**, v. 10, n. 1, p. 61, 24 maio 2011. Disponível em: <<http://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-10-61>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

LAFLEUR, M. A.; TESTER, A. M.; THOMPSON, E. W. Selective involvement of TIMP-2 in the second activation cleavage of pro-MMP-2: refinement of the pro-MMP-2 activation mechanism. **FEBS letters**, v. 553, n. 3, p. 457–63, 23 out. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14572669>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

LAPIDOT, T.; PETIT, I. Current understanding of stem cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. **Experimental hematology**, v. 30, n. 9, p. 973–81, set. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12225788>>. Acesso em: 2 abr. 2018.

LECHNER, M. S.; MACK, D. H.; FINICLE, A. B.; CROOK, T.; VOUSDEN, K. H.; LAIMINS, L. A. Human papillomavirus E6 proteins bind p53 in vivo and abrogate p53-mediated repression of transcription. **The EMBO**

journal, v. 11, n. 8, p. 3045–52, ago. 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1379175>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

LEPIQUE, A. P.; DAGHASTANLI, K. R. P.; CUCCOVIA, I. M.; VILLA, L. L. HPV16 Tumor Associated Macrophages Suppress Antitumor T Cell Responses. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 13, p. 4391–4400, 1 jul. 2009. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-09-0489>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

LÉVESQUE, J.-P.; WINKLER, I. G.; HENDY, J.; WILLIAMS, B.; HELWANI, F.; BARBIER, V.; NOWLAN, B.; NILSSON, S. K. Hematopoietic progenitor cell mobilization results in hypoxia with increased hypoxia-inducible transcription factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor A in bone marrow. **Stem cells (Dayton, Ohio)**, v. 25, n. 8, p. 1954–65, ago. 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1634/stemcells.2006-0688>>. Acesso em: 2 abr. 2018.

LIBRA, M.; SCALISI, A.; VELLA, N.; CLEMENTI, S.; SORIO, R.; STIVALA, F.; SPANDIDOS, D. A.; MAZZARINO, C. Uterine cervical carcinoma: role of matrix metalloproteinases (review). **International journal of oncology**, v. 34, n. 4, p. 897–903, abr. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19287946>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

LIU, L.-T.; PENG, J.-P.; CHANG, H.-C.; HUNG, W.-C. RECK is a target of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. **Oncogene**, v. 22, n. 51, p. 8263–70, 13 nov. 2003. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/1207157>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

LIU, Y.; HEILMAN, S. A.; ILLANES, D.; SLUDER, G.; CHEN, J. J. p53-independent abrogation of a postmitotic checkpoint contributes to human papillomavirus E6-induced polyploidy. **Cancer research**, v. 67, n. 6, p. 2603–10, 15 mar. 2007. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-06-3436>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

LIU, Y.; LI, L.; LIU, Y.; GENG, P.; LI, G.; YANG, Y.; SONG, H. RECK inhibits cervical cancer cell migration and invasion by promoting p53 signaling pathway. **Journal of Cellular Biochemistry**, n. August 2017, p. 3058–3066, 2018.

LONG, N. K.; KATO, K.; YAMASHITA, T.; MAKITA, H.; TOIDA, M.; HATAKEYAMA, D.; HARA, A.; MORI, H.; SHIBATA, T. Hypermethylation of the RECK gene predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinomas. **Oral Oncology**, v. 44, n. 11, p. 1052–1058, nov. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485791>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

LOU, Z.; O'REILLY, S.; LIANG, H.; MAHER, V. M.; SLEIGHT, S. D.; MCCORMICK, J. J. Down-regulation of overexpressed sp1 protein in human fibrosarcoma cell lines inhibits tumor formation. **Cancer research**, v. 65, n. 3, p. 1007–17, 1 fev. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705902>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

LU, X.-X.; ZHANG, S.-M.; FANG, Y.; WANG, Z.-T.; XIE, J.-J.; ZHAN, Q.; DENG, X.-X.; CHEN, H.; JIN, J.-B.; PENG, C.-H.; LI, H.-W.; SHEN, B.-Y. Clinical significance of RECK promoter methylation in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine**, v. 34, n. 6, p. 3339–43, 8 dez. 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s13277-013-0903-z>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

LU, Y.; ZABIHULA, B.; YIBULAYIN, W.; LIU, X. Methylation and expression of RECK, P53 and RUNX genes in patients with esophageal cancer. **Oncology Letters**, v. 14, n. 5, p. 5293–5298, 31 ago. 2017. Disponível

em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29113164>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

MANTOVANI, A.; SOZZANI, S.; LOCATI, M.; ALLAVENA, P.; SICA, A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. **Trends in immunology**, v. 23, n. 11, p. 549–55, nov. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401408>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

MAREEL, M.; LEROY, A. Clinical, Cellular, and Molecular Aspects of Cancer Invasion. **Physiological Reviews**, v. 83, n. 2, p. 337–376, abr. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663862>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

MARTEL, C. De; FERLAY, J.; FRANCESCHI, S.; VIGNAT, J.; BRAY, F.; FORMAN, D.; PLUMMER, M. Chronic disease management in ageing populations. **The Lancet**, v. 379, n. 9829, p. 1851, 2012. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)>.

MASUI, T.; DOI, R.; KOSHIBA, T.; FUJIMOTO, K.; TSUJI, S.; NAKAJIMA, S.; KOIZUMI, M.; TOYODA, E.; TULACHAN, S.; ITO, D.; KAMI, K.; MORI, T.; WADA, M.; NODA, M.; IMAMURA, M. RECK expression in pancreatic cancer: its correlation with lower invasiveness and better prognosis. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 9, n. 5, p. 1779–84, maio 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738734>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

MCLAUGHLIN-DRUBIN, M. E.; MÜNGER, K. The human papillomavirus E7 oncoprotein. **Virology**, v. 384, n. 2, p. 335–344, 20 fev. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007963>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

MCMURRAY, H. R.; NGUYEN, D.; WESTBROOK, T. F.; MCANCE, D. J. Biology of human papillomaviruses. **International journal of experimental pathology**, v. 82, n. 1, p. 15–33, fev. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11422538>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

MIKI, T.; TAKEGAMI, Y.; OKAWA, K.; MURAGUCHI, T.; NODA, M.; TAKAHASHI, C. The reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) interacts with membrane type 1 matrix metalloproteinase and CD13/aminopeptidase N and modulates their endocytic pathways. **The Journal of biological chemistry**, v. 282, n. 16, p. 12341–52, 20 abr. 2007a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329256>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

MIKI, T.; TAKEGAMI, Y.; OKAWA, K.; MURAGUCHI, T.; NODA, M.; TAKAHASHI, C. The reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) interacts with membrane type 1 matrix metalloproteinase and CD13/aminopeptidase N and modulates their endocytic pathways. **The Journal of biological chemistry**, v. 282, n. 16, p. 12341–52, 20 abr. 2007b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329256>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

MIN, W.; WEN-LI, M.; ZHAO-HUI, S.; LING, L.; BAO, Z.; WEN-LING, Z. Microarray analysis identifies differentially expressed genes induced by human papillomavirus type 18 E6 silencing RNA. **International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society**, v. 19, n. 4, p. 547–63, maio 2009. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00009577-200905000-00011>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

MORI, T.; MORIUCHI, R.; OKAZAKI, E.; YAMADA, K.; KATAMINE, S. Tgcat oncoprotein functions as a inhibitor of RECK by association of the unique C-terminal region. **Biochemical and Biophysical Research**

Communications, v. 355, n. 4, p. 937–943, 20 abr. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17328864>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

MÜNGER, K.; WERNESSE, B. A.; DYSON, N.; PHELPS, W. C.; HARLOW, E.; HOWLEY, P. M. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. **The EMBO journal**, v. 8, n. 13, p. 4099–105, 20 dez. 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2556261>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

MURAGUCHI, T.; TAKEGAMI, Y.; OHTSUKA, T.; KITAJIMA, S.; CHANDANA, E. P. S.; OMURA, A.; MIKI, T.; TAKAHASHI, R.; MATSUMOTO, N.; LUDWIG, A.; NODA, M.; TAKAHASHI, C. RECK modulates Notch signaling during cortical neurogenesis by regulating ADAM10 activity. **Nature neuroscience**, v. 10, n. 7, p. 838–45, jul. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17558399>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

MURPHY, G.; NAGASE, H. Progress in matrix metalloproteinase research. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 29, n. 5, p. 290–308, out. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18619669>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

MYSLIWIEC, A. G.; ORNSTEIN, D. L. Matrix Metalloproteinases in Colorectal Cancer. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 1, n. 4, p. 208–219, fev. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12450419>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

NABESHIMA, K.; INOUE, T.; SHIMAO, Y.; SAMESHIMA, T. Matrix metalloproteinases in tumor invasion: role for cell migration. **Pathology international**, v. 52, n. 4, p. 255–64, abr. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031080>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

NAGASE, H.; VISSE, R.; MURPHY, G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. **Cardiovascular Research**, v. 69, n. 3, p. 562–573, 15 fev. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16405877>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

NAGASE, H.; WOESSNER, J. F. Matrix metalloproteinases. **The Journal of biological chemistry**, v. 274, n. 31, p. 21491–4, 30 jul. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419448>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

NAGINI, S. RECKing MMP: relevance of reversion-inducing cysteine-rich protein with kazal motifs as a prognostic marker and therapeutic target for cancer (a review). **Anti-cancer agents in medicinal chemistry**, v. 12, n. 7, p. 718–25, set. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22292753>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

NASR, M.; AYYAD, S. B.; EL-LAMIE, I. K. I.; MIKHAIL, M. Y. Expression of matrix metalloproteinase-2 in preinvasive and invasive carcinoma of the uterine cervix. **European journal of gynaecological oncology**, v. 26, n. 2, p. 199–202, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857029>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

NERVI, B.; LINK, D. C.; DIPERSIO, J. F. Cytokines and hematopoietic stem cell mobilization. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 99, n. 3, p. 690–705, 15 out. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888804>>. Acesso em: 2 abr. 2018.

NO, J. H.; JO, H.; KIM, S.-H.; PARK, I.-A.; KANG, D.; LEE, C. H.; HAN, S.-S.; KIM, J. W.; PARK, N.-H.; KANG, S.-B.; SONG, Y.-S. Expression of MMP-2, MMP-9, and Urokinase-Type Plasminogen Activator in Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1171, n. 1, p. 100–104,

ago. 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2009.04898.x>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

NODA, M.; OH, J.; TAKAHASHI, R.; KONDO, S.; KITAYAMA, H.; TAKAHASHI, C. **RECK: A novel suppressor of malignancy linking oncogenic signaling to extracellular matrix remodeling** *Cancer and Metastasis Reviews*, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12784995>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

NODA, M.; TAKAHASHI, C. Recklessness as a hallmark of aggressive cancer. *Cancer science*, v. 98, n. 11, p. 1659–65, nov. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17725805>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

NOY, R.; POLLARD, J. W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity*, v. 41, n. 1, p. 49–61, 17 jul. 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761314002301>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

OH, J.-K.; WEIDERPASS, E. Infection and Cancer: Global Distribution and Burden of Diseases. *Annals of Global Health*, v. 80, n. 5, p. 384–392, set. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512154>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

OH, J.; DIAZ, T.; WEI, B.; CHANG, H.; NODA, M.; STETLER-STEVENSON, W. G. TIMP-2 upregulates RECK expression via dephosphorylation of paxillin tyrosine residues 31 and 118. *Oncogene*, v. 25, n. 30, p. 4230–4, 13 jul. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491114>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

OH, J.; TAKAHASHI, R.; KONDO, S.; MIZOGUCHI, A.; ADACHI, E.; SASAHARA, R. M.; NISHIMURA, S.; IMAMURA, Y.; KITAYAMA, H.; ALEXANDER, D. B.; IDE, C.; HORAN, T. P.; ARAKAWA, T.; YOSHIDA, H.; NISHIKAWA, S.; ITOH, Y.; SEIKI, M.; ITOHARA, S.; TAKAHASHI, C.; NODA, M. The membrane-anchored MMP inhibitor RECK is a key regulator of extracellular matrix integrity and angiogenesis. *Cell*, v. 107, n. 6, p. 789–800, 14 dez. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11747814>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

OVERALL, C. M.; LÓPEZ-OTÍN, C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nature reviews. Cancer*, v. 2, n. 9, p. 657–72, set. 2002. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrc884>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

PARKIN, D. M.; BRAY, F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, v. 24, p. S11–S25, 31 ago. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949997>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

PESTA, M.; KULDA, V.; TOPOLCAN, O.; SAFRANEK, J.; VRZALOVA, J.; CERNY, R.; HOLUBEC, L. Significance of methylation status and the expression of RECK mRNA in lung tissue of patients with NSCLC. *Anticancer research*, v. 29, n. 11, p. 4535–9, nov. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032402>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

QIAN, B.-Z.; POLLARD, J. W. Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis. *Cell*, v. 141, n. 1, p. 39–51, abr. 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867410002874>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

RAUVALA, M.; AGLUND, K.; PUISTOLA, U.; TURPEENNIEMI-HUJANEN, T.; HORVATH, G.; WILLÉN, R.; STENDAHL, U. Matrix metalloproteinases-2 and -9 in cervical cancer: Different roles in tumor progression. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 16, n. 3, p. 1297–1302, 2006.

RIBATTI, D.; CRIVELLATO, E. "Sprouting angiogenesis", a reappraisal. **Developmental Biology**, v. 372, n. 2, p. 157–165, dez. 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012160612005362>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

RONCO, L. V.; KARPOVA, A. Y.; VIDAL, M.; HOWLEY, P. M. Human papillomavirus 16 E6 oncoprotein binds to interferon regulatory factor-3 and inhibits its transcriptional activity. **Genes & development**, v. 12, n. 13, p. 2061–72, 1 jul. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649509>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

SASAHARA, R. M.; BROCHADO, S. M.; TAKAHASHI, C.; OH, J.; MARIA-ENGLER, S. S.; GRANJEIRO, J. M.; NODA, M.; SOGAYAR, M. C. Transcriptional control of the RECK metastasis/angiogenesis suppressor gene. **Cancer detection and prevention**, v. 26, n. 6, p. 435–43, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507228>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

SASAHARA, R. M.; TAKAHASHI, C.; NODA, M. Involvement of the Sp1 site in ras-mediated downregulation of the RECK metastasis suppressor gene. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 264, n. 3, p. 668–75, 2 nov. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10543990>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

SCHEFFNER, M.; WERNES, B. A.; HUIBREGTSE, J. M.; LEVINE, A. J.; HOWLEY, P. M. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. **Cell**, v. 63, n. 6, p. 1129–36, 21 dez. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2175676>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

SCHLECHT, N. F.; KULAGA, S.; ROBITAILLE, J.; FERREIRA, S.; SANTOS, M.; MIYAMURA, R. A.; DUARTE-FRANCO, E.; ROHAN, T. E.; FERENCZY, A.; VILLA, L. L.; FRANCO, E. L. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. **JAMA**, v. 286, n. 24, p. 3106–14, 26 dez. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754676>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

SHEU, B.-C.; LIEN, H.-C.; HO, H.-N.; LIN, H.-H.; CHOW, S.-N.; HUANG, S.-C.; HSU, S.-M. Increased expression and activation of gelatinolytic matrix metalloproteinases is associated with the progression and recurrence of human cervical cancer. **Cancer research**, v. 63, n. 19, p. 6537–6542, 2003.

SHIRVAIKAR, N.; MARQUEZ-CURTIS, L. A.; SHAW, A. R.; TURNER, A. R.; JANOWSKA-WIECZOREK, A. MT1-MMP association with membrane lipid rafts facilitates G-CSF-induced hematopoietic stem/progenitor cell mobilization. **Experimental Hematology**, v. 38, n. 9, p. 823–835, set. 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301472X1000189X>>. Acesso em: 2 abr. 2018.

SICA, A.; BRONTE, V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 5, p. 1155–1166, 1 maio 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476345>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

SIEKMANN, A. F.; AFFOLTER, M.; BELTING, H.-G. The tip cell concept 10 years after: New players tune in for a common theme. **Experimental Cell Research**, v. 319, n. 9, p. 1255–1263, maio 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014482713000372>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

SIMIZU, S.; TAKAGI, S.; TAMURA, Y.; OSADA, H. RECK-mediated suppression of tumor cell invasion is regulated by glycosylation in human tumor cell lines. **Cancer research**, v. 65, n. 16, p. 7455–61, 15 ago. 2005. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.CAN-04-4446>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

SINGER, C. F.; KRONSTEINER, N.; MARTON, E.; KUBISTA, M.; CULLEN, K. J.; HIRTENLEHNER, K.; SEIFERT, M.; KUBISTA, E. MMP-2 and MMP-9 expression in breast cancer-derived human fibroblasts is differentially regulated by stromal-epithelial interactions. **Breast cancer research and treatment**, v. 72, n. 1, p. 69–77, mar. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000221>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

SONG, S. Y.; SON, H. J.; NAM, E.; RHEE, J. C.; PARK, C. Expression of reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) as a prognostic indicator in gastric cancer. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 42, n. 1, p. 101–8, jan. 2006. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804905008713>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

SPAN, P. N.; SWEEP, C. G. J.; MANDERS, P.; BEEB, L. V. A. M.; LEPPERT, D.; LINDBERG, R. L. P. Matrix metalloproteinase inhibitor reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs: a prognostic marker for good clinical outcome in human breast carcinoma. **Cancer**, v. 97, n. 11, p. 2710–5, 1 jun. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767082>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

SPARDY, N.; COVELLA, K.; CHA, E.; HOSKINS, E. E.; WELLS, S. I.; DUENSING, A.; DUENSING, S. Human papillomavirus 16 E7 oncoprotein attenuates DNA damage checkpoint control by increasing the proteolytic turnover of claspin. **Cancer research**, v. 69, n. 17, p. 7022–9, 1 set. 2009. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-09-0925>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

STEENBERGEN, R. D. M.; SNIJDERS, P. J. F.; HEIDEMAN, D. A. M.; MEIJER, C. J. L. M. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 6, p. 395–405, 1 jun. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854082>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

STERNLICHT, M. D.; WERB, Z. How Matrix Metalloproteinases Regulate Cell Behavior. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 17, n. 1, p. 463–516, nov. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687497>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

STONE, S. C.; ROSSETTI, R. A. M.; BOLPETTI, A.; BOCCARDO, E.; DE ARAUJO SOUZA, P. S.; LEPIQUE, A. P. HPV16-associated tumors control myeloid cell homeostasis in lymphoid organs, generating a suppressor environment for T cells. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 96, n. 4, p. 619–631, out. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970861>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

TAKAGI, S.; SIMIZU, S.; OSADA, H. Reck negatively regulates matrix metalloproteinase-9 transcription. **Cancer Research**, v. 69, n. 4, p. 1502–1508, 2009a.

TAKAGI, S.; SIMIZU, S.; OSADA, H. RECK Negatively Regulates Matrix Metalloproteinase-9 Transcription. **Cancer Research**, v. 69, n. 4, p. 1502–1508, 3 fev. 2009b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208844>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

TAKAHASHI, C.; SHENG, Z.; HORAN, T. P.; KITAYAMA, H.; MAKI, M.; HITOMI, K.; KITAURA, Y.; TAKAI, S.; SASAHARA, R. M.; HORIMOTO, A.; IKAWA, Y.; RATZKIN, B. J.; ARAKAWA, T.; NODA, M. Regulation of matrix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 22, p. 13221–13226, 1998a. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=23764&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

TAKAHASHI, C.; SHENG, Z.; HORAN, T. P.; KITAYAMA, H.; MAKI, M.; HITOMI, K.; KITAURA, Y.;

TAKAI, S.; SASAHARA, R. M.; HORIMOTO, A.; IKAWA, Y.; RATZKIN, B. J.; ARAKAWA, T.; NODA, M. Regulation of matrix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 22, p. 13221–6, 27 out. 1998b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9789069>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

TAKENAKA, K.; ISHIKAWA, S.; KAWANO, Y.; YANAGIHARA, K.; MIYAHARA, R.; OTAKE, Y.; MORIOKA, Y.; TAKAHASHI, C.; NODA, M.; WADA, H.; TANAKA, F. Expression of a novel matrix metalloproteinase regulator, RECK, and its clinical significance in resected non-small cell lung cancer. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 40, n. 10, p. 1617–23, jul. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196549>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

TAKEUCHI, T.; HISANAGA, M.; NAGAO, M.; IKEDA, N.; FUJII, H.; KOYAMA, F.; MUKOGAWA, T.; MATSUMOTO, H.; KONDO, S.; TAKAHASHI, C.; NODA, M.; NAKAJIMA, Y. The membrane-anchored matrix metalloproteinase (MMP) regulator RECK in combination with MMP-9 serves as an informative prognostic indicator for colorectal cancer. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 10, n. 16, p. 5572–9, 15 ago. 2004a. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-03-0656>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

TAKEUCHI, T.; HISANAGA, M.; NAGAO, M.; IKEDA, N.; FUJII, H.; KOYAMA, F.; MUKOGAWA, T.; MATSUMOTO, H.; KONDO, S.; TAKAHASHI, C.; NODA, M.; NAKAJIMA, Y. The membrane-anchored matrix metalloproteinase (MMP) regulator RECK in combination with MMP-9 serves as an informative prognostic indicator for colorectal cancer. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 10, n. 16, p. 5572–9, 15 ago. 2004b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328199>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

THOMAS, J. T.; LAIMINS, L. A. Human papillomavirus oncoproteins E6 and E7 independently abrogate the mitotic spindle checkpoint. **Journal of virology**, v. 72, n. 2, p. 1131–7, fev. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445009>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

THOMAS, M.; PIM, D.; BANKS, L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. **Oncogene**, v. 18, n. 53, p. 7690–700, 13 dez. 1999. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/1202953>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

TOMMASINO, M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. **Seminars in Cancer Biology**, v. 26, p. 13–21, jun. 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X13001235>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

TONG, X.; HOWLEY, P. M. The bovine papillomavirus E6 oncoprotein interacts with paxillin and disrupts the actin cytoskeleton. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 9, p. 4412–7, 29 abr. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9114003>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

TOTA, J. E.; CHEVARIE-DAVIS, M.; RICHARDSON, L. A.; DEVRIES, M.; FRANCO, E. L. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: Implications for prevention strategies. **Preventive Medicine**, v. 53, n. SUPPL. 1, p. S12–S21, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.08.017>>.

TROMBETTA-LIMA, M.; MARIA, S.; WINNISCHOFER, B.; ANGELO, M.; DEMASI, A.; FILHO, R. A.; OLIVEIRA CARREIRA, A. C.; WEI, B.; DE ASSIS RIBAS, T.; KONIG, M. S.; BOWMAN-COLIN, C.; OBA-

SHINJO, S. M.; KAZUE, S.; MARIE, N.; STETLER-STEVENSON, W.; SOGAYAR, M. C. Isolation and characterization of novel *RECK* tumor suppressor gene splice variants. **Oncotarget**, v. 6, n. 32, 2015. Disponível em: <<http://www.oncotarget.com/abstract/5305>>.

ULRICH, F.; CARRETERO-ORTEGA, J.; MENENDEZ, J.; NARVAEZ, C.; SUN, B.; LANCASTER, E.; PERSHAD, V.; TRZASKA, S.; VELIZ, E.; KAMEI, M.; PRENDERGAST, A.; KIDD, K. R.; SHAW, K. M.; CASTRANOVA, D. A.; PHAM, V. N.; LO, B. D.; MARTIN, B. L.; RAIBLE, D. W.; WEINSTEIN, B. M.; TORRES-VAZQUEZ, J. Reck enables cerebrovascular development by promoting canonical Wnt signaling. **Development**, v. 143, n. 6, p. 1055–1055, 2016. Disponível em: <<http://dev.biologists.org/cgi/doi/10.1242/dev.136507>>.

VAGIMA, Y.; AVIGDOR, A.; GOICHBERG, P.; SHIVTIEL, S.; TESIO, M.; KALINKOVICH, A.; GOLAN, K.; DAR, A.; KOLLET, O.; PETIT, I.; PERL, O.; ROSENTHAL, E.; RESNICK, I.; HARDAN, I.; GELLMAN, Y. N.; NAOR, D.; NAGLER, A.; LAPIDOT, T. MT1-MMP and RECK are involved in human CD34+ progenitor cell retention, egress, and mobilization. **Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 3, p. 492–503, 2 mar. 2009. Disponível em: <<http://www.jci.org/articles/view/36541>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

VAN DER JAGT, M. F. P.; SWEEP, F. C. G. J.; WAAS, E. T.; HENDRIKS, T.; RUERS, T. J. M.; MERRY, A. H. H.; WOBES, T.; SPAN, P. N. Correlation of reversion-inducing cysteine-rich protein with kazal motifs (RECK) and extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN), with MMP-2, MMP-9, and survival in colorectal cancer. **Cancer letters**, v. 237, n. 2, p. 289–97, 18 jun. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046057>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

VAN DOORSLAER, K.; LI, Z.; XIRASAGAR, S.; MAES, P.; KAMINSKY, D.; LIOU, D.; SUN, Q.; KAUR, R.; HUYEN, Y.; MCBRIDE, A. A. The Papillomavirus Episteme: A major update to the papillomavirus sequence database. **Nucleic Acids Research**, v. 45, n. D1, p. D499–D506, 2017.

VAN HINSBERGH, V. W. M.; KOOLWIJK, P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead. **Cardiovascular research**, v. 78, n. 2, p. 203–12, 1 maio 2008. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cvres/article-lookup/doi/10.1093/cvr/cvm102>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

VAN LENT, P. L. E. M.; SPAN, P. N.; SLOETJES, A. W.; RADSTAKE, T. R. D. J.; VAN LIESHOUT, A. W. T.; HEUVEL, J. J. T. M.; SWEEP, C. G. J.; VAN DEN BERG, W. B. Expression and localisation of the new metalloproteinase inhibitor RECK (reversion inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs) in inflamed synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 64, n. 3, p. 368–74, mar. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15485996>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

VILLA, L. L. Human papillomaviruses and cervical cancer. **Advances in cancer research**, v. 71, p. 321–41, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111869>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

WALSH, L. A.; ROY, D. M.; REYNGOLD, M.; GIRI, D.; SNYDER, A.; TURCAN, S.; BADWE, C. R.; LYMAN, J.; BROMBERG, J.; KING, T. A.; CHAN, T. A. RECK controls breast cancer metastasis by modulating a convergent, STAT3-dependent neoangiogenic switch. **Oncogene**, v. 34, n. 17, p. 2189–2203, 2015a.

WALSH, L. A.; ROY, D. M.; REYNGOLD, M.; GIRI, D.; SNYDER, A.; TURCAN, S.; BADWE, C. R.; LYMAN, J.; BROMBERG, J.; KING, T. A.; CHAN, T. A. RECK controls breast cancer metastasis by modulating a convergent, STAT3-dependent neoangiogenic switch. **Oncogene**, v. 34, n. 17, p. 2189–203, 23 abr. 2015b. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/onc2014175>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

WERNES, B. A.; LEVINE, A. J.; HOWLEY, P. M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. **Science (New York, N.Y.)**, v. 248, n. 4951, p. 76–9, 6 abr. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2157286>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

WILLIAMSON, R. A.; MARSTON, F. A.; ANGAL, S.; KOKLITIS, P.; PANICO, M.; MORRIS, H. R.; CARNE, A. F.; SMITH, B. J.; HARRIS, T. J.; FREEDMAN, R. B. Disulphide bond assignment in human tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP). **The Biochemical journal**, v. 268, n. 2, p. 267–74, 1 jun. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2163605>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

WOODHOUSE, E. C.; CHUAQUI, R. F.; LIOTTA, L. A. General mechanisms of metastasis. **Cancer**, v. 80, n. 8 Suppl, p. 1529–37, 15 out. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362419>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

YAMAMOTO, M.; MATSUZAKI, T.; TAKAHASHI, R.; ADACHI, E.; MAEDA, Y.; YAMAGUCHI, S.; KITAYAMA, H.; ECHIZENYA, M.; MORIOKA, Y.; ALEXANDER, D. B.; YAGI, T.; ITOHARA, S.; NAKAMURA, T.; AKIYAMA, H.; NODA, M. The transformation suppressor gene Reck is required for postaxial patterning in mouse forelimbs. **Biology Open**, v. 1, n. 5, p. 458–466, 2012. Disponível em: <<http://bio.biologists.org/cgi/doi/10.1242/bio.2012638>>.

YEH, H.-H.; TSENG, Y.-F.; HSU, Y.-C.; LAN, S.-H.; WU, S.-Y.; RAGHAVARAJU, G.; CHENG, D.-E.; LEE, Y.-R.; CHANG, T.-Y.; CHOW, N.-H.; HUNG, W.-C.; LIU, H.-S. Ras induces experimental lung metastasis through up-regulation of RbAp46 to suppress RECK promoter activity. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 172, 25 dez. 2015. Disponível em: <<http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1155-7>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

YOSHIDA, S.; KAJITANI, N.; SATSUKA, A.; NAKAMURA, H.; SAKAI, H. Ras modifies proliferation and invasiveness of cells expressing human papillomavirus oncoproteins. **Journal of virology**, v. 82, n. 17, p. 8820–7, 1 set. 2008. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.02363-07>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

ZHANG, C.; LING, Y.; ZHANG, C.; XU, Y.; GAO, L.; LI, R.; ZHU, J.; FAN, L.; WEI, L. The silencing of RECK gene is associated with promoter hypermethylation and poor survival in hepatocellular carcinoma. **International Journal of Biological Sciences**, v. 8, n. 4, p. 451–458, 2012a.

ZHANG, Y.; CHENG, S.; ZHANG, G.; MA, W.; LIU, Y.; ZHAO, R.; ZHANG, Q.; PANG, D. Low expression of RECK indicates a shorter survival for patients with invasive breast cancer. **Cancer science**, v. 103, n. 6, p. 1084–9, jun. 2012b. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1349-7006.2012.02265.x>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

ZHENG, H.; TAKAHASHI, H.; MURAI, Y.; CUI, Z.; NOMOTO, K.; NIWA, H.; TSUNEYAMA, K.; TAKANO, Y. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. **Anticancer Research**, v. 26, n. 5 A, p. 3579–3583, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17094486>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

ZHOU, X. Q.; HUANG, S. Y.; ZHANG, D. S.; ZHANG, S. Z.; LI, W. G.; CHEN, Z. W.; WU, H. W. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on RECK gene expression and tumor invasion in salivary adenoid cystic carcinoma. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 3, p. 254–260, 12 dez. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2015000300254&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 18 mar. 2018.

ZHOU, X. Q.; HUANG, S. Y.; ZHANG, D. S.; ZHANG, S. Z.; LI, W. G.; CHEN, Z. W.; WU, H. W. Effects of

5-aza-2'deoxyctidine on RECK gene expression and tumor invasion in salivary adenoid cystic carcinoma. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, v. 48, n. 3, p. 254–60, 12 mar. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2015000300254&lng=en&tlng=en>.

Acesso em: 17 mar. 2018.

ZHU, J.; LING, Y.; XU, Y.; LU, M.; LIU, Y.; ZHANG, C. Promoter hypermethylation of the RECK gene is associated with its low expression and poor survival of esophageal squamous cell carcinoma. **Oncology letters**, v. 13, n. 3, p. 1911–1918, mar. 2017. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2017.5656>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 5, p. 342–350, 1 maio 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044010>>. Acesso em: 20 mar. 2018.