

Impacto do oncogene C-MYC no câncer

Impact of the C-MYC oncogene on cancer

Mário Henrique Girão Faria¹ e Sílvia Helena Barem Rabenhorst²

Resumo

O oncogene *C-MYC* tem sido apontado como peça central no processo tumorigênico em diversos cânceres humanos. Recentes evidências reforçam as participações direta e indireta da proteína *C-MYC* na regulação do ciclo celular, diferenciação, metabolismo, crescimento celular, apoptose, instabilidade genômica, imortalidade e angiogênese. Novos esforços estão sendo direcionados no sentido da identificação dos genes-alvo regulados pelo *C-MYC* e da elucidação dos mecanismos moleculares implicados na transformação neoplásica. O maior desafio, todavia, consiste no desenvolvimento de ferramentas capazes de modular a interação entre a proteína *C-MYC* e os seus alvos moleculares, desvendando potenciais estratégias terapêuticas. A presente revisão aborda aspectos gerais e peculiaridades quanto à ativação e à regulação do *C-MYC*, bem como discute os diversos programas celulares modulados pela proteína *C-MYC*.

Palavras-chave: Proteínas Proto-oncogênicas C-Myc, Neoplasias, Literatura de revisão.

Abstract

The C-MYC oncogene has been highlighted as a key element in the tumorigenesis of various human cancers. Recent evidence reinforces the direct and indirect participation of the C-MYC protein in cell cycle regulation, differentiation, metabolism, cell growth, apoptosis, genomic instability, immortality, and angiogenesis. New efforts have focused on the identification of target genes regulated by C-MYC and explaining the molecular mechanisms involved in neoplastic cell transformation. However, the greatest challenge is the development of tools capable of modulating the interaction between the C-MYC protein and its molecular targets, thereby revealing potential therapeutic approaches. The current review discusses general aspects and peculiarities pertaining to C-MYC activation and regulation and considers various cell programs modulated by the C-MYC protein.

Key words: C-MYC, Cancer, Literature review.

¹ Médico; Mestre em Farmacologia; Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.

² Bióloga; Pós-Doutora em Biologia Molecular; Departamento de Patologia e Medicina Legal. Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.
Endereço para correspondência: Dr. Mário Henrique Girão Faria - Laboratório de Genética Molecular - LABGEM (DPML/UFC) - Av. Benjamin Brasil, 1080 4/102 - CEP: 60.712-000 - Fortaleza-Ceará-Brasil. *E-mail:* mariofaria@doctor.com.

INTRODUÇÃO

A transformação neoplásica consiste num processo multicausal no qual os controles normais da proliferação celular e da interação célula-célula são perdidos. A ativação aberrante dos proto-oncogenes em conjunto com a inibição não-regulada dos genes supressores tumorais representam os fundamentos desse processo. Mais de 100 genes já foram catalogados como pertencentes a essas categorias nos cânceres humanos, embora se estime que muitos outros ainda estão por ser identificados.¹

Usualmente, um conjunto de alterações moleculares em diferentes níveis de regulação é responsável pelo estabelecimento do câncer, de modo que uma simples modificação numa célula normal raramente é suficiente para deflagrar o processo tumorigênico. Todavia, a alteração de alguns genes com papel central em múltiplos canais regulatórios revela o potencial impacto de uma única desordem molecular para a promoção da neoplasia. Nesse contexto, destaca-se o proto-oncogene *C-MYC*.

O papel do gene *C-MYC* no câncer foi inicialmente apontado por Varmus e Bishop, ganhadores do prêmio Nobel em 1989. Entretanto, tudo começou em 1911, quando Peyton Rous evidenciou que um sarcoma típico de aves poderia ser transmitido através de extratos tumorais não-celulares, sugerindo que vírus poderiam ser os possíveis agentes etiológicos dessas neoplasias.² Baseado nesse trabalho, Sheiness e Bishop, estudando um subgrupo de retrovírus causadores da mielocitomatose em aves, identificaram o oncogene *v-Myc* (de *viral avian myelocytomatosis*).³ Subseqüentemente, o gene *C-MYC* (de *cell*) foi identificado como o homólogo celular desse oncogene retroviral, sendo sua superexpressão demonstrada em vários tumores humanos e animais.⁴

O gene *C-MYC* está localizado na região cromossômica 8q24.1, compreendendo três exons, cujos produtos (p64 e p67; de *protein*, seguidos do peso em kDa) consistem em fosfoproteínas nucleares altamente conservadas.^{5,6} Há relativa abundância da p67 em relação à p64, também conhecidas como MYC-1 e MYC-2, respectivamente, embora as quantidades das isoformas variem de acordo com os tecidos. Uma terceira isoforma da proteína C-MYC, denominada de MYC-S (do inglês *short*) ou MYC-3, foi descrita recentemente.⁷

Logo depois da descoberta do *C-MYC*, dois outros genes relacionados foram encontrados amplificados em cânceres humanos: o *N-MYC* (nos neuroblastomas) e o *L-MYC* (nos carcinomas do pulmão, do inglês *lung*). Adicionalmente, dois novos genes foram identificados, contudo somente em roedores: o *B-Myc* e o *S-Myc*. O

conjunto desses cinco genes é denominado genericamente como *família de oncogenes MYC*.⁸

A proteína C-MYC contém duas seqüências de localização nuclear (NLS) e domínios estruturais que a caracterizam como um fator de transcrição. Os primeiros 143 aminoácidos da porção N-terminal compreendem o domínio de transativação (TAD), que contém as regiões chamadas *Myc boxes* (Mb) I e II. Estas últimas são intrinsecamente ligadas às atividades biológicas exercidas pela C-MYC e altamente conservadas entre os membros da família. A porção C-terminal contempla três importantes domínios: [1] a região básica (BR), implicada no reconhecimento específico da seqüência do DNA, [2] a *helix-loop-helix* (HLH) e [3] o *zipper* de leucina (LZ), estas últimas responsáveis pela formação de heterodímeros específicos entre a C-MYC e seus ligantes (figura 1).^{9,10}

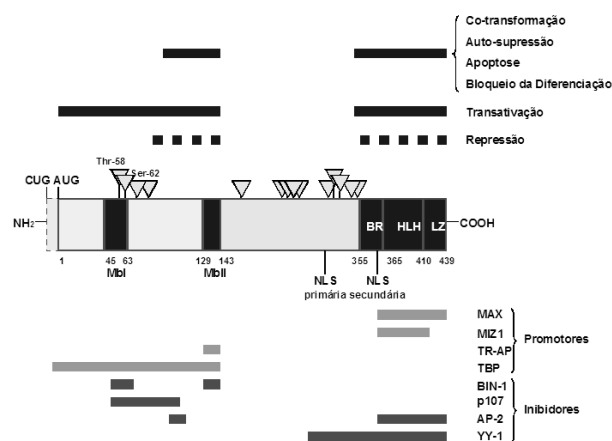


Figura 1. Estrutura, funções e ligantes da proteína C-MYC

Os maiores domínios funcionais e os sítios de forforilação estão representados na estrutura protéica central. As regiões responsáveis pelas atividades biológicas são indicadas acima da estrutura protéica, assim como as regiões envolvidas na ligação com outras proteínas. A faixa descontínua indica os domínios relacionados à repressão transcricional, ainda não completamente definidos. Exemplos de proteínas ligantes que promovem e inibem a função da proteína C-MYC são mostrados abaixo. BR, região básica; HLH, *helix-loop-helix*; LZ, *zipper* de leucina; MBI, *Myc Box I*; MBII, *Myc Box II*; NLS, seqüência de localização nuclear. Adaptado de Facchini & Penn (1998)¹⁰.

Um dos ligantes reconhecido como essencial para a maioria das atividades biológicas exercidas pela C-MYC é a proteína MAX. Esta, quando dimerizada com a proteína C-MYC, funciona como ativadora transcricional.^{11,12} Praticamente toda C-MYC celular está complexada com a proteína MAX que, ao contrário da C-MYC, é expressa constitutivamente.¹³ A MAX também interage com outras proteínas que possuem domínios HLH-LZ, como as proteínas da família MAD. O complexo MAX/MAD forma-se do mesmo modo como

o MYC/MAX, entretanto atua predominantemente como repressor transcricional.¹⁴

Várias pesquisas têm sido realizadas na tentativa de compreender o mecanismo dual de transativação pelos complexos MYC/MAX e MAX/MAD. Recentes evidências sugerem que, pelo menos em parte, MYC e MAD regulam a transcrição através do recrutamento de, respectivamente, acetilases e desacetilases de histonas.¹⁵

A expressão do *C-MYC*, bem como de outros membros da família *MYC*, é indispensável durante o desenvolvimento embrionário normal. A atividade do *C-MYC* em células normais é regulada por sinais externos, como fatores de crescimento e componentes da matriz extracelular, bem como por sinais internos, como a maquinaria de ativação do ciclo celular. Células diferenciadas normalmente expressam baixos níveis de *C-MYC*, embora possam potencialmente transcrever a proteína C-MYC quando estimuladas.¹⁶

A ativação inadequada do gene *C-MYC*, que contribui para o desenvolvimento das neoplasias humanas, pode ocorrer por diferentes mecanismos: translocações cromossômicas, como verificado no linfoma de Burkitt, através da justaposição da região promotora do gene de cadeia pesada de imunoglobulina, altamente expressa em células B, ao lado do sítio gênico do *C-MYC*; amplificação gênica, pelo aumento do número de cópias do *C-MYC* e, conseqüentemente, de sua expressão; estímulo da transcrição gênica, como observado nos carcinomas do cólon; inserção de retrovírus adjacente ao gene *C-MYC*, ativando sua expressão via seqüências regulatórias virais, entre outros.¹⁷

Embora a ligação entre *C-MYC* e câncer esteja bem estabelecida, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, os mecanismos moleculares que promovem a transformação maligna mediada pelo *C-MYC* não são completamente conhecidos. Muitos esforços têm se concentrado na identificação dos "programas genéticos" induzidos pelo *C-MYC*, através da identificação dos seus potenciais alvos diretos e indiretos.

O impacto do *C-MYC* no ciclo celular tem sido atribuído principalmente à promoção da transição G1-S através da ativação do complexo ciclina/CDK (de *cyclin-dependent kinase*), do incentivo à transcrição E2F-dependente e do fomento ao crescimento celular.¹⁸

Quanto à ativação das CDKs, especialmente do complexo ciclina E/CDK2, a proteína C-MYC atua em, pelo menos, três vias distintas: [1] inativação funcional do p27^{kip1}, através do estímulo à sua degradação ou através do seu "seqüestro" pelo complexo ciclina D2/CDK4, [2] indução da *cdc25A*, uma fosfatase de CDKs e [3] ativação indireta da expressão de ciclina E. Nesses processos, as

CDKs ativadas pelas ciclinas ficam livres para fosforilar as proteínas da família Rb, desencadeando a liberação dos fatores de transcrição E2F. Estes, por sua vez, ativam a transcrição de mais ciclinas e de outros genes promotores do ciclo celular, incentivando sobremaneira a progressão G1-S (figura 2).¹⁹

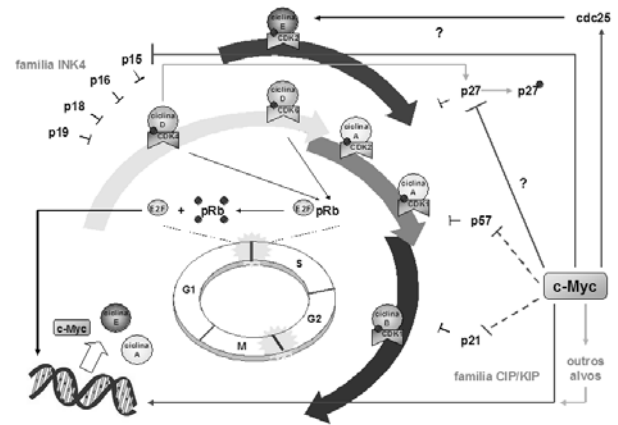


Figura 2. Representação parcial e simplificada da atuação do *C-MYC* nas vias moleculares reguladoras do ciclo celular em organismos superiores

A proteína C-MYC atua inativando os supressores tumorais, embora algumas vias ainda não tenham sido totalmente elucidadas (linhas descontínuas). O sinal de interrogação (?) ilustra a participação de mediadores ainda não estabelecidos. A inibição do p15 promove a "liberação" do complexo ciclina D/CDK4, que atua seqüestrando o p27. A ausência do p27 torna o complexo ciclina E/CDK2 mais disponível, o que por sua vez promove a transição G1-S. A disponibilidade dos complexos ciclina/CDK promove a fosforilação das proteínas da família Rb, desencadeando a liberação de E2F, que ativa a transcrição de mais ciclinas e de outros fatores transcricionais, dando impulso à ciclagem celular. O *C-MYC* também atua diretamente como fator de transcrição de ativadores do ciclo celular, como as ciclinas e a *cdc25A* ou, indiretamente, ativando outros elementos de transcrição.

Adaptado de Amati et al. (1998)¹⁹, Cotran et al. (2000)²⁰ e Lutz et al. (2002)²¹.

Especula-se que o *C-MYC* também poderia atuar em outras vias, desde a inibição da transcrição de outros supressores tumorais (como o p21^{cip1}, o p57^{kip2}, o p15^{ink4b} e o p16^{ink4}) até a cooperação com a oncoproteína transdutora de sinal Ras, atuando de modo complementar e sinérgico na ativação das CDKs por estímulos mitogênicos.²¹

O funcionamento altamente regulado do ciclo celular permite reparos a danos ao DNA antes da replicação, resultando na integridade genômica. A proliferação celular desordenada pode desencadear erros, ocasionando novas mutações e aberrações cromossômicas. A superexpressão do *C-MYC*, mesmo que transitoriamente, parece induzir instabilidade cromossômica, caracterizada por ampliações,

aneuploidias e poliploidias.²² Outros estudos sugerem que a proteína C-MYC promove a produção de radicais livres pelas mitocôndrias, acarretando em danos ao DNA e, assim, instabilidade genômica.^{16,19}

A proteína C-MYC também apresenta importante papel na diferenciação celular. Demonstrou-se que a baixa expressão de C-MYC é acompanhada de diferenciação precoce e parada permanente da ciclagem celular.²³ Por outro lado, a expressão ectópica de C-MYC é suficiente para bloquear os mecanismos de diferenciação celular.²⁴

Historicamente, observa-se uma tendência em classificar o C-MYC como um gene responsável pela imortalização celular. Tal vocação é reforçada quando se percebe o C-MYC como o gene-chave na indução da atividade da telomerase, bem como na expressão de suas subunidades catalíticas TERT (de *telomerase reverse transcriptase*).²⁵

Paradoxalmente, evidenciou-se que, em certas circunstâncias, o C-MYC poderia atuar induzindo a apoptose. Muitos genes envolvidos na morte celular programada, como o p53, p21 e BAX contêm regiões responsivas à C-MYC em seus promotores.²⁶ Entre as possíveis vias pró-apoptóticas mediadas pelo C-MYC destaca-se a ativação do p19^{arf} que, em colaboração com a proteína Ras, atua reprimindo o MDM-2 (regulador negativo do p53), induzindo a disponibilização de p53 e, assim, desencadeando a promoção dos mecanismos apoptóticos (figura 3).²¹

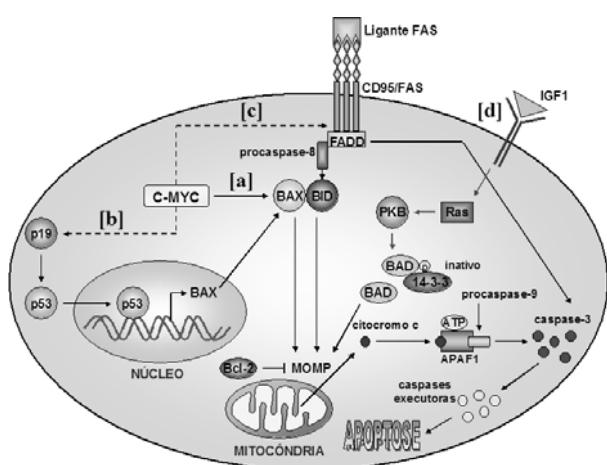


Figura 3. Vias apoptóticas mediadas pela proteína C-MYC

[a] Ativação da proteína BAX. A interação da proteína BAX ativada com a membrana da mitocôndria promove a formação de poros, resultando na permeabilização da membrana externa mitocondrial (MOMP, de *mitochondrial-outer-membrane permeabilization*). Tal fenômeno ativa a

liberação do citocromo C no citoplasma que, associado ao fator apoptótico ativador de protease 1 (APAF1) e à procaspase-9, forma o chamado apoptossomo. Na presença de ATP, a procaspase-9 é ativada, levando à promoção em cadeia das caspases executoras, incluindo a caspase 3. Estas atuam na degradação de componentes celulares, resultando na morte celular. [b] Ativação do p53. A ativação indireta do supressor tumoral p53 pela via do p19^{arf} mediada pela proteína C-MYC proporciona a transcrição de BAX. [c] Ligação com o receptor CD95/FAS. A ligação da proteína C-MYC ao receptor de membrana CD95/FAS promove o acoplamento da proteína FADD (de *FAS-associated death domain*). Esta última recruta a procaspase-8 que, após auto-ativação, desencadeia a liberação de caspases executoras. A caspase-8 também pode ativar a proteína BID, outra promotora do fenômeno MOMP. [d] Bloqueio da apoptose mediada pela proteína C-MYC. A sinalização via receptor IGF-1 e/ou a ativação da proteína Ras promovem a ativação da serina/treonina cinase PKB e, subsequentemente, fosforilação da proteína pró-apoptótica BAD. A BAD fosforilada é sequestrada e inativada pelas proteínas 14-3-3. Proteínas anti-apoptóticas, como a Bcl-2 e a Bcl-XL, bloqueiam a liberação do citocromo C, possivelmente através da inativação da proteína BAX. Adaptado de Pelengaris et al. (2002)⁹.

O aumento da proliferação celular requer insumos energéticos e disponibilidade de substratos específicos, resultando na necessidade do incremento no metabolismo celular. A regulação do volume celular é diretamente relacionada ao ciclo celular, embora a base molecular dessa regulação não seja completamente conhecida. Recentes pesquisas sugerem que superexpressão de C-MYC resultaria no aumento da expressão de genes codificadores de proteínas ribossomais que, por sua vez, contribuiriam para o crescimento celular.¹⁶ Além disso, genes importantes para o metabolismo do DNA [como os que codificam a carboximetil-fosfato sintase (CAD), a ornitina descarboxilase (ODC), a dihidrofolato redutase (DHFR) e a timidina cinase (TK)] são igualmente apontados como alvos transcripcionais da C-MYC.⁴

A proteína C-MYC também é descrita como capaz de ativar os promotores de enzimas glicolíticas frente aos sinais de hipóxia tecidual. Nos tumores, a vascularização escassa e o alto perfil proliferativo resultam num *status* hipóxico (conhecido como efeito Warburg) capaz de induzir a expressão do C-MYC, que atua promovendo o reforço energético através da glicólise.¹⁵ Nessa perspectiva, cogita-se que a C-MYC possa atuar adicionalmente na supressão de fatores anti-angiogênicos, como a trombospondina, ativando a angiogênese na tentativa de contrapor a hipóxia e promover o suprimento metabólico exigido pela neoplasia (figura 4).²⁷

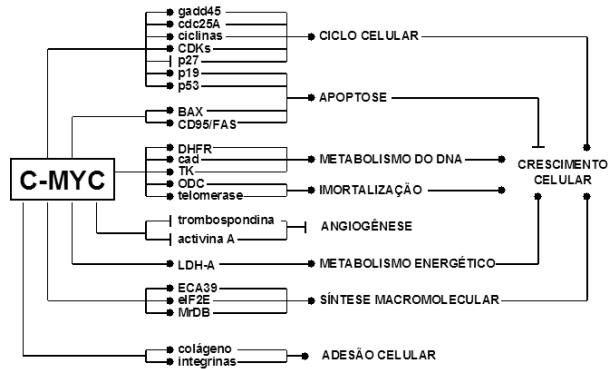


Figura 4. Exemplos dos alvos moleculares e dos "programas" celulares regulados pela proteína C-MYC

Legenda: (●) ativação; (|) inibição.

Adaptado de Dang (1999)⁴, Gardner et al. (2002)¹⁶ e Levens (2002)²².

A superexpressão de C-MYC tem sido verificada em uma grande variedade de cânceres humanos. Mais de 16.000 publicações aparecem nos índices científicos como resultado dos esforços dos pesquisadores na tentativa de melhor compreender as intrincadas vias moleculares reguladas pelo *C-MYC* e o seu possível impacto nas diferentes neoplasias (tabela 1).²⁸

Tabela 1. Expressão do oncogene C-MYC em diferentes neoplasias humanas

NEOPLASIA	EXPRESSÃO DO C-MYC
Astrocitoma ^{29,30}	5 - 78%
Carcinoma de bexiga ^{31,32}	30 - 50%
Carcinoma do colo uterino ^{33,34}	32 - 85%
Adenocarcinoma do cólon ^{35,36,37}	23 - 100%
Adenocarcinoma gástrico ^{38,39,40}	19 - 47%
Hepatocarcinoma ^{41,42}	33 - 100%
Carcinoma mamário ^{8,43,44,45}	6 - 45%
Carcinoma ovariano ^{46,47}	25 - 48%
Carcinoma da próstata ^{48,49,50}	29 - 58%
Carcinoma pulmonar ^{51,52}	28 - 62%
Melanoma ^{53,54}	33 - 96%
Linfoma de Burkitt ^{55,56}	100%

As porcentagens correspondem às variações de expressão do C-MYC observadas em diferentes estudos, de acordo com a classificação histológica primária.

Várias pesquisas têm implicado o gene *C-MYC* como fator prognóstico em uma série de neoplasias, bem como relacionado sua expressão a padrões de resposta a drogas antineoplásicas específicas.^{31,38,44,46} Entre estas, situa-se a rapamicina, um potente agente citostático inibidor específico da fase G1 do ciclo celular. Em 1998, estudos de Hosoi et al.⁵⁷ mostraram que as células resistentes a esse agente apresentavam níveis de C-MYC dez vezes maiores que as células sensíveis, sugerindo que a

resistência à rapamicina seria mediada pela superexpressão do *C-MYC*. Já em relação aos agentes alquilantes, especialmente aos compostos platínicos, a expressão do *C-MYC* é associada à quimiossensibilidade e apontada como importante fator prognóstico.^{46,58,59}

Os progressos obtidos no entendimento da regulação do gene *C-MYC* e na identificação dos seus "genes-alvo" evocam também a possibilidade da elaboração de estratégias direcionadas à manipulação das vias reguladas por esse gene em células neoplásicas.⁶⁰ Manobras moleculares realizadas *in vitro*, como o uso de RNA *antisense* em gliomas, já demonstraram a capacidade de inibição da expressão do *C-MYC*, suprimindo a atividade proliferativa dos tumores.⁶¹ Outras vias passíveis de intervenção consistem nos diferentes níveis de regulação dos mecanismos de transcrição, tradução e ativação transcricional da oncoproteína C-MYC, bem como sua interação com o DNA e com outras proteínas reguladoras associadas.⁶²

As recentes evidências acerca do intrigante oncogene *C-MYC* reforçam sua atuação como modulador da transcrição gênica e apresentam sua participação em outros mecanismos potencialmente relevantes no processo tumorigênico. A identificação dos numerosos alvos gênicos do C-MYC, assim como a compreensão de suas complexas vias regulatórias configuram o desafio final na busca da sua completa elucidação. O desvendamento deste excitante "quebra-cabeça" certamente resultará em importantes avanços nos campos diagnóstico, prognóstico e terapêutico para a oncologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Peter W, editors. Molecular biology of the cell. 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
2. Rous P. Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. JAMA. 1911;56:198.
3. Sheiness D, Bishop JM. DNA and RNA from uninfected vertebrate cells contain nucleotide sequences related to the putative transforming gene of avian myelocytomatosis virus. J Virol. 1979;31:514-21.
4. Dang CV. C-MYC target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. Mol Cell Biol. 1999;19:1-11.
5. Taub R, Kirsch I, Morton C, Lenoir G, Swan D, Tronick S, et al. Translocation of the C-MYC gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmocytoma cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1982;79:7837-41.
6. Luscher B, Eisenman RN. New light on Myc and Myb. Genes Dev. 1990, 4(Pt 1):2025-35.

7. Spotts GD, Patel SV, Xiao Q, Hann SR. Identification of downstream-initiated C-MYC proteins which are dominant-negative inhibitors of transactivation by full length C-MYC proteins. *Mol Cell Biol.* 1997; 17:1459-68.
8. Melkounian ZK, Martirosyan AR, Strobl JS. Myc protein is differentially sensitive to quinidine in tumor versus immortalized breast epithelial cell lines. *Int J Cancer.* 2002;102:60-9.
9. Pelengaris S, Khan M, Evan G. C-MYC: more than just a matter of life and death. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:764-76.
10. Facchini LM, Penn LZ. The molecular role of Myc in growth and transformation: recent discoveries lead to new insights. *FASEB J.* 1998;12:633-51.
11. Kretzner L, Blackwood EM, Eisenman RN. Myc and Max proteins possess distinct transcriptional activities. *Nature.* 1992;359:426-9.
12. Amati B, Littlewood TD, Evan GI, Land H. The C-MYC protein induces cell cycle progression and apoptosis through dimerization with Max. *EMBO J.* 1993;12:5083-7.
13. Blackwood EM, Luscher B, Eisenman RN. Myc and Max associate in vivo. *Genes Dev.* 1992;6:71-80.
14. Baudino TA, Cleveland JL. The Max network gone mad. *Mol Cell Biol.* 2001;21:691-702.
15. Frank SR, Schroeder M, Fernandez P, Taubert S, Amati B. Binding of C-MYC to chromatin mediates mitogen-induced acetylation of histone H4 and gene activation. *Genes Dev.* 2001;15:2069-82.
16. Gardner L, Lee L, Dang C. Myc oncogene. In: Bertino JR, editors. *Encyclopedia of cancer.* 2nd ed. Orlando: Academic Press; 2002.
17. Ryan KM, Birnie GD. Myc oncogenes: the enigmatic family. *Biochem J.* 1996;314:713-21.
18. Beier R, Burgin A, Kiermaier A, Fero M, Karsunky H, Saffrich R, et al. Induction of cyclin E-cdk2 kinase activity, E2F-dependent transcription and cell growth by Myc are genetically separable events. *EMBO J.* 2000;19:5813-23.
19. Amati B, Alevizopoulos K, Vlach J. Myc and the cell cycle. *Front Biosci.* 1998;3:250-68.
20. Cotran RS, Kumar V, Collins SL, editores. *Robbins-Patologia estrutural e funcional.* 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
21. Lutz W, Leon J, Eilers M. Contributions of Myc to tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1602:61-71.
22. Levens D. Disentangling the MYC web. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:5757-9.
23. Canelles M, Delgado MD, Hyland KM, Lerga A, Richard C, Dang CV, et al. Max and inhibitory C-MYC mutants induce erythroid differentiation and resistance to apoptosis in human myeloid leukemia cells. *Oncogene.* 1997;14:1315-27.
24. Onclercq R, Babinet C, Cremisi C. Exogenous C-MYC gene overexpression interferes with early events in F9 cell differentiation. *Oncogene Res.* 1989;4:293-302.
25. Wang J, Xie LY, Allan S, Beach D, Hannon GJ. Myc activates telomerase. *Genes Dev.* 1998;12:1769-74.
26. Evan GI, Wyllie AH, Gilbert CS, Littlewood TD, Land H, Brooks M, et al. Induction of apoptosis in fibroblasts by C-MYC protein. *Cell.* 1992;69:119-28.
27. Knies-Bamforth UE, Fox SB, Poulsom R, Evan GI, Harris AL. C-MYC interacts with hypoxia to induce angiogenesis in vivo by a vascular endothelial growth factor-dependent mechanism. *Cancer Res.* 2004;64:6563-70.
28. PubMed [base de dados na Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine. C2006 - [citado em 6 Out. 2005]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>.
29. Faria MHG, Patrocínio RMSV, Rabenhorst SHB. Correlation between C-MYC oncogene expression and cell proliferation in human astrocytic tumors. *Rev Med Paraná.* 2004;62:129.
30. Miracco C, De Santi MM, Luzzi P, Lalinga AV, Laurini L, De Nisi MC, et al. In situ detection of telomeres by fluorescence in situ hybridization and telomerase activity in glioblastoma multiforme: correlation with p53 status, EGFR, C-MYC, MIB1, and Topoisomerase IIalpha protein expression. *Int J Oncol.* 2003;23:1529-35.
31. Mahdy E, Pan Y, Wang N, Malmstrom PU, Ekman P, Bergerheim U. Chromosome 8 numerical aberration and C-MYC copy number gain in bladder cancer are linked to stage and grade. *Anticancer Res.* 2001;21:3167-73.
32. Christoph F, Schmidt B, Schmitz-Dräger BJ, Schulz WA. Over-expression and amplification of the C-MYC gene in human urothelial carcinoma. *Int J Cancer.* 1999;84:169-73.
33. Brychtova S, Brychta T, Sedlakova E, Kolar Z. Proto-oncogene C-MYC in uterine cervix carcinogenesis. *Neoplasma.* 2004;51:84-9.
34. Abba MC, Laguens RM, Dulout FN, Golijow CD. The C-MYC activation in cervical carcinomas and HPV 16 infections. *Mutat Res.* 2004;557:151-8.
35. Arango D, Mariadason JM, Wilson AJ, Yang W, Corner GA, Nicholas C, et al. C-MYC overexpression sensitizes colon cancer cells to camptothecin-induced apoptosis. *Br J Cancer.* 2003;89:1757-65.
36. Bondi J, Bukholm G, Nesland JM, Bukholm IR. Expression of non-membranous beta-catenin and gamma-catenin, C-MYC and cyclin D1 in relation to patient outcome in human colon adenocarcinomas. *APMIS.* 2004;112:49-56.
37. Gorrini C, Donzelli M, Torriglia A, Supino R, Brison O, Bernardi R, et al. Effect of apoptogenic stimuli on colon carcinoma cell lines with a different C-MYC expression level. *Int J Mol Med.* 2003;11:737-42.
38. Han S, Kim HY, Park K, Cho HJ, Lee MS, Kim HJ, et al. C-MYC expression is related with cell proliferation and associated with poor clinical outcome in human gastric cancer. *J Korean Med Sci* 1999;14:526-30.

39. Ishii HH, Gobe GC, Pan W, Yoneyama J, Ebihara Y. Apoptosis and cell proliferation in the development of gastric carcinomas: associations with C-MYC and p53 protein expression. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:966-72.
40. Xu AG, Li SG, Liu JH, Gan AH. Function of apoptosis and expression of the proteins Bcl-2, p53 and C-MYC in the development of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2001;7:403-6.
41. Fang CH, Zhang GQ, Zhu XY, Gong JQ. Distribution of oval cells and C-MYC mRNA expression in mouse hepatocarcinogenesis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004;3:433-9.
42. Liu YC, Chen CJ, Wu HS, Chan DC, Yu JC, Yang AH, et al. Telomerase and C-MYC expression in hepatocellular carcinomas. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:384-90.
43. Blancato J, Singh B, Liu A, Liao DJ, Dickson RB. Correlation of amplification and overexpression of the C-MYC oncogene in high-grade breast cancer: FISH, in situ hybridization and immunohistochemical analyses. *Br J Cancer.* 2004;90:1612-9.
44. Schmitt FC, Reis Filho JS. C-MYC, not her-2/neu, can predict the prognosis of breast cancer patients: how novel, how accurate, and how significant? *Breast Cancer Res.* 2003;5:188-91.
45. Naidu R, Wahab NA, Yadav M, Kutty MK. Protein expression and molecular analysis of C-MYC gene in primary breast carcinomas using immunohistochemistry and differential polymerase chain reaction. *Int J Mol Med.* 2002;9:189-96.
46. Iba T, Kigawa J, Kanamori Y, Itamochi H, Oishi T, Simada M, et al. Expression of the C-MYC gene as a predictor of chemotherapy response and a prognostic factor in patients with ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2004;95:418-23.
47. Wisman GB, Hollema H, Helder MN, Knol AJ, van der Meer GT, Krans M, et al. Telomerase in relation to expression of p53, C-MYC and estrogen receptor in ovarian tumours. *Int J Oncol.* 2003;23:1451-9.
48. Cassinelli G, Supino R, Zuco V, Lanzi C, Scovassi AL, Sempile SC, et al. Role of C-MYC protein in hormone refractory prostate carcinoma: cellular response to paclitaxel. *Biochem Pharmacol.* 2004;68:923-31.
49. Bernard D, Pourtier-Manzanedo A, Gil J, Beach DH. Myc confers androgen-independent prostate cancer cell growth. *J Clin Invest.* 2003;112:1724-31.
50. Jenkins RB, Qian J, Lieber MM, Bostwick DG. Detection of C-MYC oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res.* 1997;57:524-31.
51. Zajac-Kaye M. Myc oncogene: a key component in cell cycle regulation and its implication for lung cancer. *Lung Cancer.* 2001;34:S43-46, 2001.
52. Fields WR, Desiderio JG, Putnam KP, Bombick DW, Doolittle DJ, Volm M, et al. Quantification of changes in C-MYC mRNA levels in normal human bronchial epithelial (NHBE) and lung adenocarcinoma (A549) cells following chemical treatment. Prognostic relevance of C-MYC and caspase-3 for patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Rep.* 2000;7:95-8.
53. Seykora JT, Jih D, Elenitsas R, Horng WH, Elder DE. Gene expression profiling of melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol.* 2003;25:6-11.
54. Polsky D, Cordon-Cardo C. Oncogenes in melanoma. *Oncogene.* 2003;22:3087-91.
55. Marinkovic D, Marinkovic T, Kokai E, Barth T, Moller P, Wirth T. Identification of novel Myc target genes with a potential role in lymphomagenesis. *Nucleic Acids Res.* 2004;32:5368-78.
56. Multani PS, Tobinai K, Kakizoe T, Armitage JO, Ohno R, Sugimura T. Report of the fifteenth international symposium of the foundation for promotion of cancer research: new horizons in the diagnosis and treatment of hematological malignancies based on molecular genetic features. *Jpn J Clin Oncol.* 2002;32:371-85.
57. Hosoi H, Dilling MB, Liu LN, Danks MK, Shikata T, Sekulic A, et al. Studies on the mechanism of resistance to rapamycin in human cancer cells. *Mol Pharmacol.* 1998;54:815-24.
58. Biroccio A, Benassi B, Fiorentino F, Zupi G. Glutathione depletion induced by C-MYC downregulation triggers apoptosis on treatment with alkylating agents. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4:289-302.
59. Funato T, Kozawa K, Kaku M, Sasaki T. Modification of the sensitivity to cisplatin with C-MYC over-expression or down-regulation in colon cancer cells. *Anticancer Drugs.* 2001;12:829-34.
60. Eisenman RN. Deconstructing Myc. *Genes Dev.* 2001;15:2023-30.
61. Broaddus WC, Chen ZJ, Prabhu SS, Loudon WG, Gillies GT, Phillips LL, et al. Antiproliferative effect of C-MYC antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides in malignant glioma cells. *Neurosurgery.* 1997;41:908-15.
62. Prochownik EV. C-MYC as a therapeutic target in cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4:289-302.