



CASPASE NO PROCESSO DA APOPTOSE

Thiago Bosetti Santiago¹, Thales Mol Wolff², Victor Ramos Oliveira³, Jorge Henrique Bittar de Moraes Alexandrino Nogueira⁴

¹ Acadêmico de Medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, thiagobosetti@hotmail.com

² Acadêmico de Medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, thalescivilambiental@gmail.com

³ Acadêmico de Medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, victorramos152@hotmail.com

⁴ Acadêmico de Medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, jorgehbm@gmail.com

Resumo: A apoptose, também conhecida como suicídio celular, ocorre de forma similar nas mais diversas situações fisiológicas devido a ação em cascata das pró-enzimas caspases. O presente estudo busca elencar o mecanismo de ação das caspases durante o processo de morte celular programada e seu envolvimento em patologias, através de uma revisão sistemática de artigos publicados em revistas científicas indexadas, com busca nas bases de dados por meio dos descritores: “apoptose” e “caspases”. As principais vias da apoptose são: via intrínseca, iniciada por sinais de estresse que são detectados pelas mitocôndrias, liberam citocromo C e outras proteínas, ativa a caspase-9 e depois ativa a caspase-3, levando a apoptose; via extrínseca, receptores de morte, como TNFRI, são estimulados, recrutam proteínas adaptadores, como FADD, associa-se com as caspases -8 ou -10 e geram sinais que e irão se acoplar a via intrínseca, levando a apoptose; granzima B, se liga a membrana da célula, cliva seus substratos através de resíduos de asp, processa BID e as caspases -3 e -7, levando a apoptose. Sendo assim, as caspases possuem papel crucial na manutenção da homeostase do organismo e diante do apresentado, pode-se dizer que a desregulação da ação das caspases pode resultar em severos problemas à saúde humana. Próximos estudos podem averiguar em como seria possível regular a ação dessas enzimas.

Palavras-chave: Apoptose; Caspase; Suicídio Celular.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde.

CASPASE IN THE APOPTOSIS PROCESS

Abstract: Apoptosis, also known as cell suicide, occurs similarly in the most diverse physiological situations due to the cascade action of the caspase pro-enzymes. The present study seeks to list the mechanism of action of caspases during the programmed cell death process and its involvement in pathologies, through a systematic review of articles published in indexed scientific journals, searching the databases through the descriptors: “apoptosis” and “caspases”. The main pathways of apoptosis are: intrinsic pathway, initiated by stress signals that are detected by mitochondria, release cytochrome C and other proteins, activate caspase-9 and then activate caspase-3, leading to apoptosis; extrinsic pathways, death receptors, such as TNFRI, are stimulated, recruit adapter proteins, such as FADD, associate with caspases -8 or -10 and generate signals that will couple to the intrinsic pathway, leading to apoptosis; granzyme B, binds to the cell membrane, cleaves its substrates through asp residues, processes BID and caspases -3 and -7, leading to apoptosis. Thus, caspases play a crucial role in maintaining the organism's homeostasis and given what has been presented, it can be said that deregulation of the action of caspases can result in severe problems to human health. Future studies may investigate how it would be possible to regulate the action of these enzymes.

Keywords: Apoptosis; Caspase; Cellular Suicide.

INTRODUÇÃO

A apoptose, também conhecida como suicídio celular, ocorre quando a cromatina da célula é condensada, o DNA genômico é degradado em fragmentos oligonucleossomais, o volume celular

diminui, a granulidade celular aumenta, há formação de “pregas” na membrana plasmáticas e concomitantemente a fragmentação celular em corpos apoptóticos (ANAZETTI; MELO, 2007).

Este processo de morte celular ocorre nas mais diversas situações, como na organogênese e hematopoiese normal e patológica, na reposição fisiológica de certos tecidos maduros, na atrofia dos órgãos, na resposta inflamatória e na eliminação de células após dano celular por agentes genotóxicos.

O fenótipo da apoptose é similar nessas mais diversas situações fisiológicas, como as citadas acima, devido, em especial, a ação em cascata de membros de uma família peculiar de cisteíno-aspartato proteases denominada Caspases (ANAZETTI; MELO, 2007).

O presente estudo busca elencar o mecanismo de ação das caspases e seu envolvimento durante o processo molecular programada que estas desenvolvem durante o processo de morte celular programada e seu envolvimento em patologias.

METODOLOGIA

A fim de atingir os objetivos propostos por este trabalho, realizou-se uma revisão bibliográfica de artigos publicados em revistas científicas indexadas, com busca nas bases de dados Google Acadêmico, SciELO, MEDLINE, LILACS, DeCS, Nature, NCBI, BVS e KEGG.

Com o propósito de verificar os artigos que discutiam acerca da apoptose e das caspases, os seguintes descritores foram utilizados para a busca no Google Acadêmico “apoptose” e “caspases”. E no site KEGG buscou-se pela via metabólica da apoptose.

Este estudo integrou quarenta artigos encontrados nos periódicos indexados publicados entre 2000 a 2020. Foram incluídos trabalhos publicados em português e inglês, independente da modalidade de estudo: revisão sistemática, overview, ensaio clínico controlado, estudo coorte. E excluídos àqueles que não estavam entre o período da busca, em línguas diferentes das já citadas e que não correlacionavam diretamente as caspases com o processo de apoptose.

Os trabalhos selecionados para construir a amostra do estudo foram acessados no texto completo, com leitura e avaliação posteriormente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

São conhecidas 14 caspases humanas, sendo que seis (caspases -3, -6, -7, -8, -9, -10) participam da apoptose. Já as caspases -1, -4, -5, -11, -12, -13, -14 estão envolvidas na maturação de citocinas, e sua contribuição na apoptose permanece não esclarecida (Grivicich, Regner, Rocha 2007).

A apoptose pode ocorrer por uma via intrínseca, uma extrínseca ou por meio da Granzima B. A via intrínseca é iniciada pelo aparecimento de “sinais de estresse” provenientes do interior da própria célula. Agentes quimioterápicos, radiação ultravioleta, falta de fatores de crescimento, choque térmico, baixa quantidade de nutrientes, níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio e concentrações elevadas de corticosteróides são alguns dos mecanismos que podem desencadear estes sinais de estresse. Estes sinais acabam sendo detectados pelas mitocôndrias que se tornaram o centro responsável por decidir se a célula entrará ou não em um processo de morte celular. Caso isto ocorra, as mitocôndrias sofrem um desacoplamento da cadeia respiratória e liberam para o citosol, citocromo c, além das proteínas SMAC/Diablo (“Second Mitochondria- derived Activator of Caspases/Direct IAP-Binding protein with a LOw isoelectric point”) e AIF (“Apoptosis-Inducing Factor”). Por um lado, o citocromo c citoplasmático se liga a APAF-1 (molécula homóloga a CED-4) e este complexo, na presença de ATP, ativa a caspase-9 que, por sua vez, ativará a caspase 3, levando a segmentação do substrato da caspase que concluirá na apoptose da célula. O complexo multimolecular, composto por citocromo c, APAF-1, ATP e caspase 9 é chamado apoptossomo executor (PEREIRA; AMARANTE-MENDES, 2011).

Já a via extrínseca, é desencatilhada pela ligação de receptores localizados na superfície celular, denominados “Receptores de Morte”, cuja família é composta pelas moléculas Fas (CD95), TNFR1, DR3, DR4, DR5 e DR6. Estes receptores, quando estimulados, recrutam proteínas adaptadoras, como por exemplo FADD, a qual associa a estes receptores, as caspases-8 ou -10. Este complexo formado por um determinado receptor de morte, moléculas adaptadoras e caspases-8 e/ou -10 é conhecido como apoptossomo iniciador. Neste ambiente molecular, estas caspases iniciadoras irão ser ativadas e, por sua vez, poderão acionar diretamente as caspases executoras ou

gerar sinais que irão acoplar-se à via intrínseca atingindo bioquimicamente o conjunto de mitocôndrias (PEREIRA; AMARANTE-MENDES, 2011).

A rota pela Granzima B envolve a entrega desta protease na célula alvo através de um fragmento especializado que é liberado pelos linfócitos T citotóxicos (CTL) ou por células exterminadas naturais (NK). Os CTL e as NK fragmentos contêm numerosas granzimas assim como perforina, a qual se liga a membrana das células alvo para permitir a entrada das granzimas. A Granzima B, similarmemente as caspases, cliva seus substratos através de resíduos de Asp e assim pode processar BID (membro pró-apoptótico), bem como a caspase -3 e -7 e assim consumir na apoptose (TAYLOR; CULLEN; MARTIN, 2008).

* Caspase - 3: Entre outras funções a caspase-3 fragmenta a subunidade inibitória do DFF (“DNA fragmentation factor”), também chamada iCAD, liberando a subunidade ativa desta molécula (CAD; “caspase-activated DNase”), cuja função é migrar para o núcleo e fragmentar o DNA, gerando os fragmentos oligonucleossomais característicos da apoptose (PEREIRA; AMARANTE-MENDES, 2011).

A falha de apoptose é uma das marcas do câncer. Como uma caspase-fase de execução, a caspase-3 desempenha um papel crucial durante a apoptose. Através de estudos foi analisado que as alterações no gene que codifica a CASP3 pode promover a tumorigênese humana. Um estudo concluiu que a caspase-3 codifica em 944 tumores de 14 tipos diferentes em comparação com o tecido adjacente saudável. Apesar disso, apenas 14 tumores (1,48%) apresentou mutações somáticas da CASP3 (SOUNG et al., 2004).

* Caspase – 6: é a única protease solúvel em citocromo C ativando os extratos celulares Jurkat que tem a caspase-8, caracterizando uma atividade significativa de clivagem. Além disso a inibição da atividade da caspase-6 em células inibiu significativamente a clivagem da caspase-8 e apoptose, sendo assim, estabelecendo a caspase-6 como um importante ativador de caspase-8 *in vivo* e confirmando que esta via pode ter um papel crítico na promoção de apoptose (COWLING, V; DOWNWARD, J, 2002).

No que tange as doenças a caspase-6 foi encontrada abundantemente em lesões neuropatológicas como Alzheimer (GUO et al., 2004; ALBRECHT et al., 2007) e apresenta significativo papel na perturbação do citoesqueleto neuronal (NIKOLAEV et al., 2009).

* Caspase – 7: faz parte do conjunto de caspases de proteínas, sendo uma proteína executora da apoptose. As caspases desempenham um papel central na fase de execução da apoptose celular. Os precursores desta caspase são a: caspase 3, caspase 10, e caspase 9. Ela é ativada por estímulos de morte celular e induz a apoptose. Resultados de splicing alternativo em quatro variantes de transcrição, que codificam três isoformas distintas. (SHIN et al., 2001)

Em uma análise feita em vários tipos de câncer, foram detectadas mutações somáticas no CASP7, 2 dos 98 tumores de cólon, 1 dos 50 tumores de esôfago, e 1 dos 33 tumores do pescoço, no entanto, não foram encontradas mutações no estômago, na bexiga urinária ou nos cânceres do pulmão. Quando os derivados do tumor da caspase-7 mutantes foram sobre expressos em células de rim humano 293T, as células apresentam redução da apoptose (SOUNG et al., 2003). Em um estudo de 1028 pacientes com câncer de endométrio e 1003 controles saudáveis, foram examinadas as relações potenciais entre alelos variantes da caspase-3, -7, e risco de câncer endometrial. De 35 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) selecionados, quatro em CASP7 estavam em alto desequilíbrio de ligação e associada ao aumento do risco de cancro do endométrio; dois SNPs CASP7 foram associados com um risco reduzido; e dois SNPs CASP7 foram associados com risco aumentado em comparação com os indivíduos homozigotos para os alelos principais CASP7. Estes resultados sugerem que as mutações que alteram a função da caspase-7, afetam também a patogênese de alguns cânceres humanos. (XU et al., 2009).

* Caspase - 8: As mutações inativadoras CASP8 têm sido relatadas em vários tipos de câncer, incluindo neuroblastoma na infância. Assim, as mutações conduzem à perda da função da caspase-8 e processam linhas celulares de neuroblastoma resistentes a apoptose. (HOPKINS-DONALDSON et al 2000; TEITZ et al., 2000).

Em um estudo de 180 tumores colorretais humanos (98 carcinomas invasivos e 82 adenomas), as mutações somáticas CASP8 foram detectadas em 5% dos carcinomas invasivos, mas em nenhum dos adenomas. Pelo menos três das mutações foram confirmadas para diminuir a apoptose da caspase-8, mediada por atuar de uma forma dominante negativa (KIM et al., 2003). Estas mutações levaram a uma diminuição da morte celular, marcadamente dependente da caspase-8-*in vitro* (SOUNG et al., 2005).

Uma ligação interessante ocorre entre CASP8 e cancro, por herança do polimorfismo D302H em CASP8, que substitui o ácido aspártico para histidina e está associada com o risco de cancro da mama reduzida. Supõe-se que essas alterações na caspase-8 possam melhorar os seus efeitos pró-apoptóticos e evitar a persistência de células tumorais, embora tal relação tem ainda de ser demonstrado. (MACPHERSON et al., 2004; FRANK et al., 2005).

* Caspase - 9: Está envolvida na cascata de ativação de caspases responsável pela execução apoptose. A ligação de caspase-9 para Apaf-1 conduz à ativação da protease que então, cliva e ativa a caspase-3. Promove a fragmentação induzida do DNA e induz a apoptose pela via de ABL1/c-Abl dependente (UNIPROT1).

A variação da linhagem germinativa da CASP 9 tem sido associada ao linfoma de não-Hodgkin (KELLY et al. 2010). A NHL é a classificação que se dá a um grupo de linfomas, excluindo o de Hodgkin – a diferença é que suas massas tumorais são formadas por grupos repletos de células cancerosas (o de Hodgkin tem menos células doentes misturadas a grupos de células saudáveis) (TABACOF, 2015). Os Linfomas não Hodgkin incluem mais de 20 tipos diferentes. As neoplasias de não Hodgkin podem ser classificadas como: indolentes e agressivos: os indolentes se desenvolvem ao longo de anos, têm crescimento lento e, em muitos casos, pode-se esperar e acompanhar sem terapia para se entender o ritmo de crescimento até chegar a hora de tratar. Já os agressivos têm crescimento muito acelerado, podem dobrar de tamanho em semanas, e pedem que o início do tratamento seja imediato (TABACOF, 2015). Em um estudo realizado, foram analisados 36 genes e tanto as alterações no CASP9, tanto no gene e nos níveis de SNP (polimorfismo de nucleotídeo) foram associadas com o risco de NHL (KELLY et al. 2010).

* Caspase -10: Seu papel na cascata apoptótica extrínseca ainda não é clara, mas sabe-se que ela é homóloga à caspase-8 (SPRICK et al., 2002). Esta caspase é recrutada pelos receptores FAS- e TNFR-1 no tipo apoptótico dependente do FADD e pode participar na via metabólica da apoptose dependente da granzima B (UNIPROT2). Estudos tem se debatido acerca do requerimento da caspase -10 na apoptose pelo mediador CD95 na ausência da caspase -8 (KISCHKEL et al. 2001). Ainda que não esteja inserida como receptor de morte celular, previamente ela está associada à síndrome auto-imune linfoproliferativa (HORN et. al., 2017).

CONCLUSÃO

As caspases tem capacidade de clivar substratos com resíduos de ácido aspártico em sequências específicas e também possuem em seu sítio ativo um resíduo de cisteína. Essa especificidade dos substratos é controlada por quatro resíduos amino-terminal presentes no sítio de clivagem.

Sua classificação é feita a partir do seu papel na apoptose e do pró-domínio. As caspases de início, estão ligadas ao “start” da da cascata proteolítica e apresentam pró-domínios longos, já as caspases efetoras atuam na clivagem de substratos protéicos e tem pró-domínios curtos.

A ativação promove o aparecimento das alterações celulares que caracterizam a apoptose, como desmontagem da membrana nuclear e do arcabouço de lâminas, hipercondensação da cromatina e degradação proteolítica das estruturas nucleares e citoplasmáticas. Estas alterações são comuns a todas as células em apoptose explícita, independentemente do agente indutor do processo. Isso significa que a ação destas caspases representa uma via final comum que opera em todas as células programadas para morrer.

Como elas possuem papel crucial na manutenção da homeostase do organismo e diante do apresentado, pode-se dizer que a desregulação da ação das caspases pode resultar em severos problemas à saúde humana.

REFERÊNCIAS

ALBRECHT et al. Activation of Caspase-6 in Aging and Mild Cognitive Impairment. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1829454/>> Acesso em: 20 de set. de 2020.

ANAZETTI, M. C.; MELO, P. S. Morte Celular por Apoptose: uma visão bioquímica e molecular. Metrocamp Pesquisa, v. 1, n. 1, p. 37-58, jan./jun. 2007. Disponível em: <http://www.colegiogregormendel.com.br/gm_colegio/pdf/2012/textos/3ano/biologia/65.pdf> Acesso em: 20 de set. de 2020.

COWLING, V.; DOWNWARD, J. Caspase-6 is the direct activator of caspase-8 in the cytochrome c-induced apoptosis pathway: absolute requirement for removal of caspase-6 prodomain. *Cell Death e Differentiation*. Vol 9. 2002. Disponível em: <<http://www.nature.com/cdd/journal/v9/n10/full/4401065a.html>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

FRANK, B. et al, 2005. Re: Association of a common variant of the CASP8 gene with reduced risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* v. 97: p. 1012–1013. 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15601643/>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

GRIVICICH, I, REGNER A, ROCHA AB. Morte Celular por Apoptose. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53(3): 335-343. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_53/v03/pdf/revisao4.pdf>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

GUO. et al. Active Caspase-6 and Caspase-6-Cleaved Tau in Neuropil Threads, Neuritic Plaques, and Neurofibrillary Tangles of Alzheimer's Disease. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618555/>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

HOPKINS-DONALDSON, S. et al. 2000. Loss of caspase-8 expression in highly malignant human neuroblastoma cells correlates with resistance to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis. *Cancer Res* v. 60: p. 4315–4319. Disponível em: <<https://cancerres.aacrjournals.org/content/60/16/4315>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

HORN, Jebastian et al. Caspase-10 Negatively Regulates Caspase-8-Mediated Cell Death, Switching the Response to CD95L in Favor of NF-κB Activation and Cell Survival. Volume 19, capítulo 4, Pág. 785-797. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124717304850>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

KELLY, Jennifer. et al. Germline variation in apoptosis pathway genes and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. v. 19, p. 2847-2858. 2010. Disponível em: <<http://cebp.aacrjournals.org/content/19/11/2847.full.pdf+html>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

KIM H. S. et al, 2003. Inactivating mutations of caspase-8 gene in colorectal carcinomas. *Gastroenterology* v. 125: p. 708–715. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(03\)01059-X/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(03)01059-X/fulltext)>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

KISCHKE, Frank C. et al. Death Receptor Recruitment of Endogenous Caspase-10 and Apoptosis Initiation in the Absence of Caspase-8. 2001. Acesso em: <http://www.jbc.org/content/276/49/46639.abstract?ijkey=54ba5dc61a61a06e60f08b6074a53897cab061b&keytype2=tf_ipsecsha>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

MACPHERSON, G. et al. 2004. Association of a common variant of the CASP8 gene with reduced risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **96**: 1866–1869. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15601643/>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

NIKOLAEV. et al. APP binds DR6 to cause axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature*. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677572/>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

PEREIRA, W O; AMARANTE-MENDES, G P. Apoptosis: a program of cell death or cell disposal? *Scand J Immunol*. 73:401-407, (2011). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21223349/>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

RUPNARAIN, C. et al. Colon cancer: genetics and apoptotic events. *Bill Chem*, v.385, p.449-64, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11061565/>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

SHIN, S. et al. "An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and -7". *Biochemistry* 40. 1117–23. 2001. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi001603q>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

SOUNG, Y.H. et al. Mutações inativadoras de caspase-7 gene em cancro humano. *Oncogene* 22: 8048 - 8052. 2003. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi0016153q>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

SOUNG, Y. H., et al. Somatic mutations of CASP-3 gene in human cancers. *Hum Genet* 115: 112–115. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15127291/>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

SOUNG, Y. H. et al, 2005b. Caspase-8 gene is frequently inactivated by the frameshift somatic mutation 1225_1226delTG in hepatocellular carcinomas. *Oncogene* v. 24: p. 141–147. 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531912/>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

SPRICK, Martin R. et al. Caspase-10 is recruited to and activated at the native TRAIL and CD95 death-inducing signalling complexes in a FADD-dependent manner but can not functionally substitute caspase-8. 2002. Disponível em: <http://emboj.embopress.org/content/21/17/4520.abstract?ijkey=33050098876fe9a2f65a9f52fba87fe3fc48aeec&keytype=tf_ipsecsha>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

TABACOF, Jacques. Linfoma não-Hodgkin (LNH). Associação Brasileira de linfoma e leucemia. Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/pagina/linfoma-nao-hodgkin-lnh>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

TAYLOR, Rebecca C.; CULLEN, Sean P.; MARTIN, Seamus J. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nature reviews Molecular cell biology*, v. 9, n. 3, p. 231-241, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073771/>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

TEITZ, T. et al. Caspase 8 is deleted or silenced preferentially in childhood neuroblastomas with amplification of MYCN. *Nat Med* 6. 529–535. 2000. Disponível em: <<https://go.gale.com/ps/anonymouse?id=GALE%7CA194208332&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=10788956&p=HRCA&sw=w>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

UNIPROT1. Caspase-9. P55211 (CASP9_HUMAN). Disponível em: <<http://www.uniprot.org/uniprot/P55211>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

UNIPROT2. Caspase-10. Q92851 (CASP10_HUMAN). Disponível em: <<http://www.uniprot.org/uniprot/Q92851>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

XU, H.L. et al. 2009. Polimorfismos e haplótipos nos caspase-3, caspase-7, e caspase 8-genes e de risco para o câncer endometrial: Um estudo caso-controle de base populacional na população chinesa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Anterior* 18: 2114 – 2122. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1055632635/>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

ZHANG, W. H. et al. Fundamental role of the Rip2/caspase-1 pathway in hypoxia and ischemia-induced neuronal cell death. *Proc Natl Acad Sci*, v.100, p.16012–16017, 2003. Disponível em: <<http://www.uniprot.org/uniprot/Q92857751>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.