



VALIDAÇÃO DO STK11 COMO BIOMARCADOR DE RESPOSTA TERAPÊUTICA EM CÂNCER

*VALIDATION OF STK11 AS A THERAPEUTIC RESPONSE BIOMARKER IN
CANCER*

Lara Vimercati Silva e Souza¹, Bruno Neves Fragoso Leite¹, Julia Gatti Batista¹,
Clairton Marcolongo-Pereira², Rafael Mazioli Barcelos³, Sarah Fernandes Teixeira⁴

¹Graduada(o) em Farmácia pelo Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC. ²Médico-veterinário (UVV); residência em Medicina Veterinária; mestre e doutor em Sanidade Animal (UFPel); pós-doutorado pela UFPel e UFRGS; professor do UNESC. ³Bacharel e licenciado em Ciências Biológicas; mestre e doutor em Bioquímica Aplicada pela Universidade Federal de Viçosa; professor e pesquisador do UNESC. ⁴Doutora (2020) e Mestra (2016) em Ciências (farmacologia) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Bacharel em Farmácia (2013) pela Universidade Federal do Espírito Santo (2013). Atualmente é professora adjunta do Centro Universitário do Espírito Santo UNESC.

RESUMO

O gene *STK11*, que produz a proteína LKB1, é reconhecido como um supressor tumoral de grande relevância, desempenhando papel fundamental na regulação do crescimento celular, do metabolismo energético e no controle da proliferação celular. Desta forma, o objetivo do trabalho foi avaliar o papel do *STK11* como potencial biomarcador para o tratamento do câncer. Trata-se uma revisão integrativa utilizando artigos publicados de 2014 a 2024 nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Em sua forma funcional, o *STK11* atua na prevenção do crescimento celular desordenado e da formação de tumores. No entanto, mutações nesse gene estão intimamente ligadas ao desenvolvimento de diversos tipos de câncer e resistência à imunoterapia. Portanto, o entendimento dessas mutações é crucial para a personalização de terapias e para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes no tratamento de diversos tipos de câncer.

Palavras-chave: “*STK11*”, “LKB1”, “câncer”, “supressor tumoral”

ABSTRACT

The STK11 gene, which produces the LKB1 protein, is recognized as a highly relevant tumor suppressor, playing a fundamental role in regulating cell growth, energy metabolism, and controlling cell proliferation. Thus, the objective of this study was to evaluate the role of STK11 as a potential biomarker for cancer treatment. This is an integrative review using articles published from 2014 to 2024 in the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases. In its functional form, STK11 acts to prevent



disordered cell growth and tumor formation. However, mutations in this gene are closely linked to the development of various types of cancer and resistance to immunotherapy. Therefore, understanding these mutations is crucial for personalizing therapies and developing more effective approaches in the treatment of various types of cancer.

Keywords: “*STK11*”, “*LKB1*”, “*cancer*”, “*tumor supressor*”

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Sung *et al.* (2021), o câncer é um problema de saúde pública global. Atualmente, as imunoterapias e os inibidores de tirosinocinase tem um papel importante no tratamento de câncer, porém são caros, e muitos tumores são resistentes. Portanto, descobrir novas moléculas preditoras de resposta terapêutica para estes impactaria na qualidade de vida dos pacientes e no uso dos recursos públicos. Assim, surgiu a oncologia de precisão, que usa exames moleculares e dados clínicos para garantir o tratamento adequado, melhorando resultados, reduzindo efeitos adversos e custos (Mulero-Sánchez; Pogacar; Vecchione, 2019).

Neste contexto, o gene *STK11* (serina/treonina cinase 11) vem se destacando como biomarcador. Ele codifica uma proteína supressora tumoral relacionada ao metabolismo e crescimento celular, e sua mutação é frequente em adenocarcinomas pulmonares (Sanchez-Cespedes *et al.*, 2002; Imielinski *et al.*, 2012; Gillette *et al.*, 2020). A inativação de *STK11* está associada a um microambiente tumoral tolerogênico, reduzindo a resposta a quimioterapia e imunoterapia (Koyama *et al.*, 2016; Kadara *et al.*, 2017; Gillette *et al.*, 2020). Em contrapartida, fármacos que inibem autofagia e induzem estresse do retículo endoplasmático eliminam eficientemente tumores com *STK11* mutante (Inge *et al.*, 2014). Portanto, estudar o *STK11* como preditor de resposta pode direcionar a escolha do tratamento mais adequado, garantindo melhor resposta e economia. O objetivo do trabalho foi avaliar o papel do *STK11* como potencial biomarcador para o tratamento do câncer.

2 METODOLOGIA

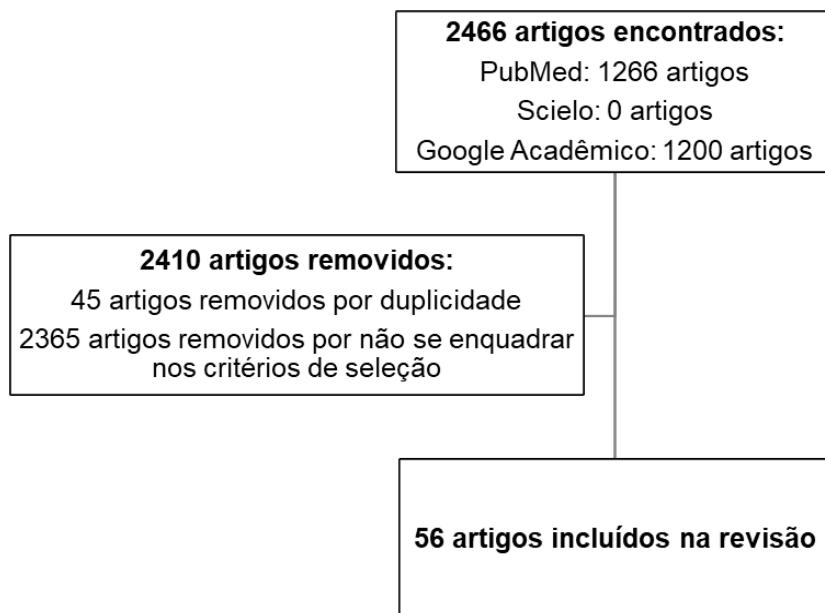
Realizou-se uma revisão integrativa nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, com a identificação de 1.266 artigos na base PubMed, nenhum

artigo na SciELO e 1.200 artigos no Google Acadêmico. Foram incluídos estudos publicados em diversos idiomas, com destaque para os idiomas português e inglês. As buscas utilizaram as palavras-chave "STK11" e "CANCER", sendo os resultados restrinidos ao período de 2014 a 2024. Aplicaram-se critérios de exclusão com o objetivo de refinar a seleção dos estudos, restringindo-a a artigos originais. A seleção final dos estudos foi conduzida mediante leitura criteriosa, com ênfase naqueles que abordavam o biomarcador STK11 e suas implicações no câncer.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final desta revisão foi composta por 56 artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos elegíveis para o estudo.



Fonte: Os Autores (2025).

A Tabela 1 apresenta os artigos selecionados.

Tabela 1 - Distribuição dos estudos segundo o autor e ano.

Autores	Ano	Câncer Estudado	Técnica Utilizada	Resultado Principal
Best <i>et al.</i>	2022	Adenocarcinoma de pulmão (KRAS e STK11/LKB1)	Análise metabólica e imunológica; inibição de glutaminase (CB-839)	Redução da ativação das células T CD8 impactando a resposta imunoterápica
Zhang <i>et al.</i>	2024	Câncer de pâncreas (STK11/LKB1)	Knockout de genes, modelo CAM de frango, modelo ortotópico em camundongos	Roflumilast reduziu o crescimento e migração tumoral em células STK11
Lipsa; Kowtal; Sarin	2019	Câncer de mama e gastrointestinal	Sequenciamento genético, IHC	4 variantes do STK11, 3 novas. Tumores de mama ER+ e Her2-
Malhotra <i>et al.</i>	2022	Câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC)	NGS, perfil imunológico, carga mutacional	Mutações STK11 associadas a piores respostas à imunoterapia e sobrevida mais curta
Zheng <i>et al.</i>	2024	Câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC)	Imuno-histoquímica, bioinformática, TCGA	Baixa expressão de STK11 associada a pior prognóstico e menor sobrevida
Julian <i>et al.</i>	2023	Câncer de pulmão (NSCLC)	Kaplan-Meier (KM)	Mutações STK11 e KEAP1 associadas a sobrevida mais curta em NSCLC
Figueroa-González <i>et al.</i>	2020	Câncer de cabeça e pescoço (CCP)	PCR, Western blot	STK11 e miR-100-3p e -5p regulam a progressão de tumores CCP associados a HPV-16
Alkaf <i>et al.</i>	2017	Câncer de mama	RT-PCR, luciferase	STK11 mostra maior atividade em células cancerígenas (MCF-7), sugerindo seu papel como supressor tumoral
Öfverholm <i>et al.</i>	2023	Câncer de mama e ovário	Testes Genéticos (BRCA1 e BRCA2), SPSS	16.6% das mulheres apresentavam variantes patogênicas nos genes BRCA1/BRCA2
Bange <i>et al.</i>	2019	Câncer de pulmão (NSCLC)	Kaplan-Meier	Mutações STK11 em 6% dos casos associados a alta taxa de metástase pulmonar
Rakaee <i>et al.</i>	2023	Câncer de pulmão ressecado (I-IIIA)	Sequenciamento de DNA/RNA, aprendizado de máquina	Fenótipo imune inflamado associado a melhor prognóstico e sobrevida
Ataei-Kachouei <i>et al.</i>	2015	Câncer de mama	Sequenciamento do exoma	Detectação de mutação BRCA2 e variante benigna STK11 em pacientes familiares com câncer de mama
Xie <i>et al.</i>	2018	Adenocarcinoma de pulmão	RNA e PCR em Tempo Real, Western Blotting, Transfecção Lentiviral, RNA-Seq	PIWIL1 superexpresso promove proliferação, migração e invasão celular
Sirithawat <i>et al.</i>	2023	Colangiocarcinoma (CCA)	Análise de mutações, qRT-PCR	Mutações STK11 associadas a pior prognóstico e menor sobrevida
Chen <i>et al.</i>	2020	Câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC)	RT-PCR, Western Blot, ensaios de proliferação	Ablation de circHIPK3 inibe proliferação e induz autofagia
Huffman <i>et al.</i>	2023	Câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC)	Glucocorticoides, Xenotransplantes, CRISPR	Inibição do crescimento celular com dexametasona e parada no ciclo celular
Li <i>et al.</i>	2014	Câncer de mama	Imuno-histoquímica, cultura 3D	Perda de LKB1 associada à progressão e invasão do câncer de mama
Wang <i>et al.</i>	2022	Câncer de pulmão	Viabilidade celular, ensaio de colônias	Metformina aumenta eficácia antitumoral de inibidor de PD-1 em células STK11-
Zhou <i>et al.</i>	2024	Câncer de vias biliares	NGS, IHC	Combinação de anlotinibe e toripalimabe apresentou taxa de controle de 87,6% e sobrevida mediana de 14,53 meses
Lenahan <i>et al.</i>	2024	Adenocarcinoma de pulmão	Knock-out, Western Blot, qRT-PCR	Perda de STK11 leva à ativação transcripcional mediada por YAP1
Zhu <i>et al.</i>	2019	Câncer de pulmão (NSCLC)	IHC, Western Blot, CRISPR-Cas9	FBXO22 promove crescimento de células ao inativar LKB1
Grossi <i>et al.</i>	2015	Câncer de próstata	Imuno-histoquímica, Western Blot	Perda de STK11 correlaciona-se com a progressão do câncer e resposta a inibidores de MAPK/p38
Kariv <i>et al.</i>	2022	Câncer colorretal e gástrico	WGS	Identificadas variações estruturais inéditas nos genes BMPR1A e STK11

Rho <i>et al.</i>	2023	Tumores cervicais	Cultivo celular, ensaios de migração	LKB1 interage com VEGFR-2 e modula angiogênese
Tan <i>et al.</i>	2016	Pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers (PJS)	Sequenciamento Sanger, MLPA, PolyPhen-2	Foram identificadas seis mutações patogênicas no gene <i>STK11</i> , associadas à predisposição ao desenvolvimento de pólipos hamartomatosos e câncer
Liao <i>et al.</i>	2021	Câncer de pulmão	NGS, IHC	Mutações em genes como EGFR resultaram em melhor prognóstico, enquanto mutações em TP53 associadas a piores resultados
Khayati <i>et al.</i>	2020	Intestino, fígado, baço, rim, cérebro, pulmão, pâncreas	Western Blotting	A autofagia pode compensar a perda de LKB1, permitindo a homeostase e a sobrevivência celular
Zhang <i>et al.</i>	2017	Adenocarcinoma de pulmão	Citometria de fluxo	A deleção de LKB1 leva à transição para carcinoma de células escamosas, influenciada pelo complexo Polycomb
Meraz <i>et al.</i>	2022	Câncer de pulmão (NSCLC)	Terapia imunogênica com TUSC2	Combinação de TUSC2 com quimio-imunoterapia mostrou ser eficaz na erradicação de tumores
Peart <i>et al.</i>	2015	Câncer de ovário epitelial metastático	Western Blot, imunofluorescência	LKB1-AMPK regula a dormência e resistência ao tratamento em esferoides de câncer de ovário
Jiang <i>et al.</i>	2016	Câncer de ovário	Imuno-histoquímica	A deleção de LKB1 causa ativação precoce dos folículos primordiais, esgotamento folicular e falência ovariana prematura
Na <i>et al.</i>	2019	Carcinoma secretor da glândula salivar	Sequenciamento profundo direcionado	Identificação de novas mutações, incluindo no gene <i>STK11</i> , informando estratégias diagnósticas e terapêuticas
Xi <i>et al.</i>	2023	Cânceres endometrial, cervical, e de ovário	Painel FoundationOne® CDx	Mutações genômicas frequentes em TP53 e PIK3CA com alta carga mutacional em alguns subtipos
Li <i>et al.</i>	2023	Adenocarcinoma pulmonar	Imuno-histoquímica (IHC)	Genes como STEAP1 e STEAP2 associados a um prognóstico desfavorável para adenocarcinomas pulmonares
Chen <i>et al.</i>	2016	Síndrome de Peutz-Jeghers	PCR, sequenciamento direto, MLPA	Identificação de 12 mutações germinativas no gene LKB1, com implicações malignas devido à metilação do promotor
Raja <i>et al.</i>	2016	Câncer de células não pequenas (NSCLC)	Imuno-histoquímica, Western Blot	Perda de LKB1 aumenta a expressão de BMP2, contribuindo para a progressão tumoral
Machino <i>et al.</i>	2022	Carcinoma seroso de ovário de alto grau	RNA-seq, ATAC-seq, Imuno-histoquímica	LKB1-MARK3 atua como supressor tumoral, sendo desregulado em tumores agressivos
Yang <i>et al.</i>	2015	Colangiocarcinoma intra-hepático	qPCR, citometria de fluxo, ensaio de migração	Lovastatina inibiu proliferação e migração celular regulando expressão de integrinas e via TGF-β1
Li <i>et al.</i>	2016	Câncer de mama	Ensaio de luciferase, Western Blot, PCR em tempo real	Ativação de AMPK por metformina inibe TGF-β1, suprimindo migração celular e EMT
Esteve-Puig <i>et al.</i>	2014	Câncer de pele	Imuno-histoquímica, Western Blot	Deficiência de LKB1 compromete reparo de DNA, promovendo CDKN1A e progressão.
Whitsett <i>et al.</i>	2018	Adenocarcinoma esofágico	Imuno-histoquímica, sequenciamento de DNA e PCR, modelos de xenoenxertos	Inativação de LKB1 em adenocarcinomas esofágicos promove proliferação tumoral e aumento da agressividade
Kan <i>et al.</i>	2016	Câncer de cólon	Western Blot, PCR, imunofluorescência	Nesfatin-1/NUCB-2 promove migração, invasão e transição epitelio-mesenquimal, aumentando a agressividade tumoral
Murray <i>et al.</i>	2022	Adenocarcinoma de pulmão	Imuno-histoquímica, RNA-seq	Restauração de LKB1 promove estase tumoral e diferenciação para fenótipo alveolar tipo II, limitando o crescimento tumoral
Deb <i>et al.</i>	2014	Câncer de mama masculino (MBC)	TruSeq Cancer Panel	Mutações somáticas no gene PIK3CA são comuns; diferenças nos perfis de mutação BRCA2 e BRCA1
Gleeson <i>et al.</i>	2014	Metástase de câncer de pulmão	Sequenciamento de próxima geração (NGS)	37 alterações patogênicas em 10 genes foram identificadas, sugerindo viabilidade do NGS em citologia

Tanwar <i>et al.</i>	2014	Câncer seroso papilífero de ovário	Deleção condicional de genes, IHC, imunofluorescência	A perda de LKB1 e PTEN leva ao desenvolvimento de câncer seroso com 100% de penetração em camundongos
Kaufman <i>et al.</i>	2014	Câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC)	Perfis de expressão gênica	Perda de LKB1 associada à ativação de NRF2 e atenuação de PI3K/AKT; classificador de 16 genes derivado
Pradella <i>et al.</i>	2014	Tecidos tumorais	Western Blot, ensaios de invasores	A perda de LKB1 em células de melanoma aumenta a invasão e a migração direcional em resposta à matriz extracelular
Zulato <i>et al.</i>	2014	Câncer colorretal metastático (mCRC)	IHC, Quick Score	Níveis elevados de pAMPK correlacionam-se com melhor sobrevida em pacientes tratados com quimioterapia e bevacizumab
Wang <i>et al.</i>	2014	Câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC)	Western Blot, sub-G1, ensaios de viabilidade celular	SC-1 inibiu STAT3 e genes associados à proliferação, mediando apoptose pela ativação de SHP-1
Kanagal-Shamanna <i>et al.</i>	2014	Tumores sólidos variados	NGS, Ion Personal Genome Machine (PGM)	O NGS detectou mutações em 61% das amostras que não foram identificadas por métodos tradicionais, mostrando eficácia para diagnósticos clínicos
Linher-Melville <i>et al.</i>	2018	Câncer de mama	Western Blot, co-imunoprecipitações (IPs)	A prolactina regula a expressão de LKB1 via proteínas STAT, destacando a relevância dessa interação na sinalização do câncer de mama
Hawley <i>et al.</i>	2014	Câncer de mama e melanoma	Ensaio de atividade de AMPK, Western Blot	Akt fosforila a AMPK-α1, inibindo sua ativação e favorecendo o crescimento celular e a glicólise rápida em células tumorais
Wang <i>et al.</i>	2014	Câncer esofágico	qPCR, Western Blot	A supressão de LKB1 promove a ativação de Stat3, levando à proliferação celular; superexpressão de LKB1 inibiu o crescimento tumoral
Jiang <i>et al.</i>	2014	Câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC)	PCR-qRT, Western Blot	Redução de LKB1 e Beclin1 correlaciona-se com maior agressividade tumoral e menor sobrevida
Bhaumik <i>et al.</i>	2014	Câncer colorretal	MirSNP, expressões de sequências de estirpe (EST)	34 genes com SNPs em locais de ligação de miRNA podem alterar a repressão mediada por miRNA, impactando a expressão gênica e a patogênese do câncer colorretal

Fonte: Os Autores (2025).

Mutações no *STK11* estão associadas à síndrome de Peutz-Jeghers, doença hereditária autossômica dominante, caracterizada pela presença de múltiplos pólipos hamartomatosos em todo o trato gastrintestinal, acompanhada de pigmentação melanótica e que aumenta o risco de desenvolvimento de vários tipos de câncer, incluindo os de mama, pâncreas, pulmão, intestino e ovário (Tan *et al.*, 2016).

Dentre os motivos para o desenvolvimento dessa síndrome, está o fato da proteína codificada pelo *STK11*, a LKB1, ser fundamental para o controle do metabolismo energético celular. Ela ativa um conjunto de outras proteínas chamadas AMPK (proteína quinase ativada por AMP), que são responsáveis por monitorar e ajustar a produção e o consumo de energia dentro da célula (Hawley *et al.*, 2014; Peart *et al.*, 2015).

A perda da função do gene *STK11* é frequentemente associada a um prognóstico mais desfavorável e à resistência aos tratamentos imunoterápicos em casos de câncer de pulmão (Malhotra *et al.*, 2022). Ao passo que o fenótipo imune

inflamado está associado a melhor prognóstico e sobrevida (Rakaee *et al.*, 2023). Entre os possíveis motivos associados a este perfil está a redução da ativação das células T CD8 (*Best et al.*, 2022).

Estudos clínicos recentes têm investigado novas abordagens terapêuticas para lidar com essas mutações. Conforme apontado por Gleeson *et al.* (2014), o gene *STK11* se destaca como o terceiro mais comumente mutado em adenocarcinomas pulmonares, ficando atrás apenas dos genes *TP53* e *KRAS*, com mutações identificadas em até 33% dos casos de adenocarcinomas pulmonares primários.

Segundo a autora Figueroa-González, G. *et al.*, (2020), o miR-100 é um regulador negativo do *STK11*, pois sua expressão elevada resulta na diminuição dos níveis de *STK11* nas células de câncer de cabeça e pescoço. Essa regulação negativa contribui para a desativação das funções protetoras do *STK11*, promovendo um ambiente favorável à progressão do tumor. Assim, o aumento do miR-100 não apenas inicia o *STK11*, mas também facilita a capacidade das células cancerosas de se proliferarem e invadirem tecidos adjacente. Esse artigo propôs uma interação crítica entre o miR-100 e o *STK11* na biologia do câncer de cabeça e pescoço, sugerindo que a modulação dessa via pode ter um impacto significativo na progressão tumoral e nas estratégias de tratamento. A identificação e a compreensão dos fatores que influenciam a expressão do *STK11* são essenciais para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas.

Além disso, a perda da função de *STK11* está implicada na progressão e agressividade tumoral em outros cânceres, como de pâncreas, próstata, mama e colangiocarcinoma, influenciando vias metabólicas e de sinalização celular (Grossi *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2024; Sirithawat *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2014).

4 CONCLUSÃO

As evidências estudadas demonstram que as mutações que ocorrem no *STK11* estão intimamente ligadas ao prognóstico do paciente à resposta do sistema imunológico, afetando a eficácia principalmente da imunoterapia. A caracterização detalhada das mutações no gene *STK11* pode ainda ser chave para o desenvolvimento de tratamentos personalizados. Em suma, compreender as

mutações do *STK11*, é de extrema relevância para compreender o comportamento tumoral e a resposta ao tratamento, a qual é crucial para o avanço das terapias oncológicas. A integração desse conhecimento nas práticas clínicas é vital para promover melhores desfechos, sublinhando a necessidade de uma abordagem holística e personalizada no tratamento do câncer.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) pelo financiamento, número de projeto 767/2024 - P: 2024-LZGGL.

REFERÊNCIAS

- ALKAF, A. *et al.* Expression of STK11 gene and its promoter activity in MCF control and cancer cells. **3 Biotech.**, v. 7, n. 6, p. 362, 2017. DOI: 10.1007/s13205-017-1000-6.
- ATAEI-KACHOUEI, M. *et al.* Double Heterozygosity of BRCA2 and STK11 in Familial Breast Cancer Detected by Exome Sequencing. **Iran J Public Health.**, v. 44, n. 10, p. 1348-52, 2015.
- BANGE, E. *et al.* Impact of KRAS and TP53 Co-Mutations on Outcomes After First-Line Systemic Therapy Among Patients With STK11-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **JCO Precis Oncol.**, v. 3, p. PO.18.00326, 2019. DOI: 10.1200/PO.18.00326.
- BEST, S.A. *et al.* Glutaminase inhibition impairs CD8 T cell activation in STK11-/Lkb1-deficient lung cancer. **Cell Metab.**, v. 34, n. 6, p. 874-887.e6, 2022. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.04.003.
- BHAUMIK, P. *et al.* Single nucleotide polymorphisms in microRNA binding sites: implications in colorectal cancer. **ScientificWorldJournal.**, v. 2014, p. 547154, 2014. DOI: 10.1155/2014/547154.
- CHEN, C. *et al.* Genetic Screening and Analysis of LKB1 Gene in Chinese Patients with Peutz-Jeghers Syndrome. **Med Sci Monit.**, v. 22, p. 3628-3640, 2016. DOI: 10.12659/msm.897498.
- CHEN, X. *et al.* Circular RNA circHIPK3 modulates autophagy via MIR124-3p-STAT3-PRKAA/AMPK α signaling in STK11 mutant lung cancer. **Autophagy.**, v. 16, n. 4, p. 659-671, 2020. DOI: 10.1080/15548627.2019.

DEB, S., *et al.* Mutational profiling of familial male breast cancers reveals similarities with luminal A female breast cancer with rare TP53 mutations. **Br J Cancer.**, v. 111, n. 12, p. 2351–2360, 2014. DOI: 10.1038/bjc.2014.511.

ESTEVE-PUIG, R. *et al.* A mouse model uncovers LKB1 as an UVB-induced DNA damage sensor mediating CDKN1A (p21WAF1/CIP1) degradation. **PLoS Genet.**, v. 10, n. 10, p. e1004721, 2014. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004721.

FIGUEROA-GONZÁLEZ, G. *et al.* Negative Regulation of Serine Threonine Kinase 11 (STK11) through miR-100 in Head and Neck Cancer. **Genes (Basel)**, v. 11, n. 9, p. 1058, 2020. DOI: 10.3390/genes11091058.

GILLETTE, M.A. *et al.* Proteogenomic Characterization Reveals Therapeutic Vulnerabilities in Lung Adenocarcinoma. **Cell.**, v. 182, n. 1, p. 200-225.e35, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.013.

GLEESON, F.C., *et al.* Lung cancer adrenal gland metastasis: optimal fine-needle aspirate and touch preparation smear cellularity characteristics for successful theranostic next-generation sequencing. **Cancer Cytopathology**, v. 122, n. 11, p. 822–832, 2014. DOI: 10.1002/cncy.21464.

GROSSI, V. *et al.* Loss of STK11 expression is an early event in prostate carcinogenesis and predicts therapeutic response to targeted therapy against MAPK/P38. **Autophagy**, v. 11, n. 11, p. 2102–2113, 2015. DOI: 10.1080/15548627.2015.1091910.

HAWLEY, A.S. *et al.* Phosphorylation by Akt within the ST loop of AMPK- α 1 down-regulates its activation in tumour cells. **Biochem J.**, v. 459, n. 2, p. 275-87, 2014. DOI: 10.1042/BJ20131344.

HUFFMAN, K.E. *et al.* Glucocorticoid mediated inhibition of LKB1 mutant non-small cell lung cancers. **Front Oncol.**, v. 13, p. 1025443, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1025443.

IMIELINSKI, M. *et al.* Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. **Cell.**, v. 150, n. 6, p. 1107-1120, 2012. DOI: 10.1016/j.cell.2012.08.029.

INGE, L.J. *et al.* LKB1 inactivation sensitizes non-small cell lung cancer to pharmacological aggravation of ER stress. **Cancer Lett.**, v. 352, p. 187–195, 2014. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.06.011.

JIANG, L. *et al.* Reduced expression of liver kinase B1 and Beclin1 is associated with the poor survival of patients with non-small cell lung cancer. **Oncol Rep.**, v. 32, n. 5, p. 1931-8, 2014. DOI: 10.3892/or.2014.3432.

JIANG, Z.Z. *et al.* LKB1 acts as a critical gatekeeper of ovarian primordial follicle pool. **Oncotarget.**, v. 7, n. 5, p. 5738-53, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.6792.

JULIAN, C. *et al.* Overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation with or without *STK11* and/or *KEAP1* mutations in a real-world setting. **BMC Cancer**, v. 23, n. 1, p. 352, 2023. DOI: 10.1186/s12885-023-10778-6.

KADARA, H. *et al.* Whole-exome sequencing and immune profiling of early-stage lung adenocarcinoma with fully annotated clinical follow-up. **Ann Oncol.**, v. 8, n. 1, p. 75–82, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdw436.

KAN, J.Y. *et al.* Nesfatin-1/Nucleobindin-2 enhances cell migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition via LKB1/AMPK/TORC1/ZEB1 pathways in colon cancer. **Oncotarget.**, v. 7, n. 21, p. 31336-49, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.9140.

KANAGAL-SHAMANNA, R. *et al.* Next-generation sequencing-based multi-gene mutation profiling of solid tumors using fine needle aspiration samples: promises and challenges for routine clinical diagnostics. **Mod Pathol.**, v. 27, n. 2, p. 314–327, 2014. DOI: 10.1038/modpathol.2013.122.

KARIV, R. *et al.* Whole genome sequencing applied in familial hamartomatous polyposis identifies novel structural variations. **Genes**, v. 13, n. 8, p. 1408, 2022. DOI: 10.3390/genes13081408.

KAUFMAN, J.M. *et al.* LKB1 Loss induces characteristic patterns of gene expression in human tumors associated with NRF2 activation and attenuation of PI3K-AKT. **J Thorac Oncol.**, v. 9, n. 6, p. 794-804, 2014. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000173.

KHAYATI, K. *et al.* Autophagy compensates for Lkb1 loss to maintain adult mice homeostasis and survival. **eLife**, v. 9, p. e62377, 2020. DOI: 10.7554/eLife.62377.

KOYAMA, S. *et al.* *STK11/LKB1* Deficiency Promotes Neutrophil Recruitment and Proinflammatory Cytokine Production to Suppress T-cell Activity in the Lung Tumor Microenvironment. **Cancer Res.**, v. 76, n. 5, v. 999–1008, 2016. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1439.

LENAHAN, S.M. *et al.* *STK11* loss leads to YAP1-mediated transcriptional activation in human KRAS-driven lung adenocarcinoma cell lines. **Cancer Gene Ther.**, v. 31, n. 1, p. 1-8, 2024. DOI: 10.1038/s41417-023-00687-y.

LI, J. *et al.* Loss of LKB1 disrupts breast epithelial cell polarity and promotes breast cancer metastasis and invasion. **J Exp Clin Cancer Res.**, v. 33, n. 1, p. 70, 2014. DOI: 10.1186/s13046-014-0070-0.

LI, N.S. *et al.* LKB1/AMPK inhibits TGF- β 1 production and the TGF- β signaling pathway in breast cancer cells. **Tumour Biol.**, v. 37, n. 6, p. 8249-58, 2016. DOI: 10.1007/s13277-015-4639-9.

LI, P. *et al.* Prognostic Significance of Iron Metabolism Related Genes in Human Lung Adenocarcinoma. **Cancer Manag Res.**, v. 15, p. 203-216, 2023. DOI: 10.2147/CMAR.S398982.

LIAO, H. *et al.* Mutational status of main driver genes influences the prognosis of stage I-III lung adenocarcinoma patients underwent radical surgery. **Transl Cancer Res.**, v. 10, n. 7, p. 3286-3298, 2021. DOI: 10.21037/tcr-21-240.

LINHER-MELVILLE, K.; SINGH, G. JAK2/STAT and LKB1: an interaction linking PRL-mediated metabolic changes and structural integrity in MDA-MB-231 human breast cancer cells. **J Cell Biochem.**, v. 119, n. 1, 2018, p. 1465-1476. DOI: 10.1002/jcb.26208.

LIPSA, A.; KOWTAL, P.; SARIN, R. Novel germline STK11 variants and breast cancer phenotype identified in an Indian cohort of Peutz-Jeghers syndrome. **Hum Mol Genet.**, v. 28, n. 11, p. 1885-1893, 2019. DOI: 10.1093/hmg/ddz027.

MACHINO, H. *et al.* The metabolic stress-activated checkpoint LKB1-MARK3 axis acts as a tumor suppressor in high-grade serous ovarian carcinoma. **Commun Biol.**, v. 5, n. 1, p. 39, 2022. DOI: 10.1038/s42003-021-02992-4.

MALHOTRA, J. *et al.* Clinical outcomes and immune phenotypes associated with STK11 co-occurring mutations in non-small cell lung cancer. **J Thorac Dis.**, v. 14, n. 6, p. 1772-1783, 2022. DOI: 10.21037/jtd-21-1377.

MERAZ, I.M. *et al.* TUSC2 immunogene enhances efficacy of chemo-immuno combination on KRAS/LKB1 mutant NSCLC in humanized mouse model. **Commun Biol.**, v. 5, n. 1, p. 167, 2022. DOI: 10.1038/s42003-022-03103-7.

MULERO-SÁNCHEZ, A.; POGACAR, Z.; VECCHIONE, L. Importance of genetic screens in precision oncology. **ESMO Open.**, v. 4, n. 3, p. e000505, 2019. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000505.

MURRAY, C.W. *et al.* LKB1 drives stasis and C/EBP-mediated reprogramming to an alveolar type II fate in lung cancer. **Nat Commun.**, v. 13, n. 1, p. 1090, 2022. DOI: 10.1038/s41467-022-28619-8.

NA, K. *et al.* Characterization of novel genetic alterations in salivary gland secretory carcinoma. **Mod Pathol.**, v. 33, n. 4, p. 541-550, 2020. DOI: 10.1038/s41379-019-0427-1.

ÖFVERHOLM, A. *et al.* Extended genetic analysis and tumor characteristics in over 4600 women with suspected hereditary breast and ovarian cancer. **BMC Cancer.**, v. 23, n. 1, p. 738, 2023. DOI: 10.1186/s12885-023-11229-y.

PEART, T. *et al.* Intact LKB1 activity is required for survival of dormant ovarian cancer spheroids. **Oncotarget.**, v. 6, n. 26, p. 22424-38, 2015. DOI: 10.18632/oncotarget.4211.

PRADELLA, L.M. *et al.* A novel deleterious PTEN mutation in a patient with early-onset bilateral breast cancer. **BMC Cancer.**, v. 14, p. 70, 2014. DOI: 10.1186/1471-2407-14-70.

RAJA, E. *et al.* The protein kinase LKB1 negatively regulates bone morphogenetic protein receptor signaling. **Oncotarget.**, v. 7, n. 2, p. 1120-43, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.6683.

RAKAE, M. *et al.* Machine learning-based immune phenotypes correlate with *STK11/KEAP1* co-mutations and prognosis in resectable NSCLC: A sub-study of the TNM-I trial. **Ann Oncol.**, v. 34, n. 7, p. 578–588, 2023. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.04.005.

RHO, S.B. *et al.* LKB1/STK11 Tumor Suppressor Reduces Angiogenesis by Directly Interacting with VEGFR2 in Tumorigenesis. **Biomol Ther (Seoul)**, v. 31, n. 4, p. 456-465, 2023. DOI: 10.4062/biomolther.2023.106.

SANCHEZ-CESPEDES, M. *et al.* Inactivation of LKB1/*STK11* is a common event in adenocarcinomas of the lung. **Cancer Res.**, v. 62, n. 13, p. 3659-3662, 2002.

SIRITHAWAT, P. *et al.* Alteration of *STK11* expression associated with cholangiocarcinoma progression. **In Vivo**, v. 37, n. 4, p. 1638–1648, 2023. DOI: 10.21873/invivo.13249.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin.**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

TAN, H. *et al.* Three novel mutations of *STK11* gene in Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome. **BMC Med Genet.**, v. 17, n. 1, p. 77, 2016. DOI: 10.1186/s12881-016-0339-6.

TANWAR, P.S. *et al.* Loss of LKB1 and PTEN tumor suppressor genes in the ovarian surface epithelium induces papillary serous ovarian cancer. **Carcinogenesis**, v. 35, n. 3, p. 546-53, 2014. DOI: 10.1093/carcin/bgt357.

WANG, C.Y. *et al.* Signal transducer and activator of transcription 3 as molecular therapy for non-small-cell lung cancer. **J Thorac Oncol.**, v. 9, n. 4, p. 488-96, 2014. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000107.

WANG, Y.Q. *et al.* Downregulation of LKB1 suppresses Stat3 activity to promote the proliferation of esophageal carcinoma cells. **Mol Med Rep.**, v. 9, n. 6, p. 2400-4, 2014. DOI: 10.3892/mmr.2014.2071.

WANG, Z. *et al.* Metformin Combining PD-1 Inhibitor Enhanced Anti-Tumor Efficacy in *STK11* Mutant Lung Cancer Through AXIN-1-Dependent Inhibition of STING Ubiquitination. **Front Mol Biosci.**, v. 9, p. 780200, 2022. DOI: 10.3389/fmoleb.2022.780200.

WHITSETT, T.G. *et al.* LKB1 inactivation occurs in a subset of esophageal adenocarcinomas and is sufficient to drive tumor cell proliferation. **J Thorac Cardiovasc Surg.**, v. 155, n. 4, p. 1891-1899, 2018. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.11.067.

XI, Q. *et al.* Genomic Landscape of Endometrial, Ovarian, and Cervical Cancers in Japan from the Database in the Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics. **Cancers (Basel).**, v. 16, n. 1, p. 136, 2023. DOI: 10.3390/cancers16010136.

XIE, K. *et al.* Cancer-testis gene PIWIL1 promotes cell proliferation, migration, and invasion in lung adenocarcinoma. **Cancer Med.**, v. 7, n. 1, p. 157-166, 2018. DOI: 10.1002/cam4.1248.

YANG, S.H. *et al.* Lovastatin overcomes gefitinib resistance through TNF- α signaling in human cholangiocarcinomas with different LKB1 statuses in vitro and in vivo. **Oncotarget.**, v. 6, n. 27, p. 23857-73, 2015. DOI: 10.18632/oncotarget.4408.

ZHANG, H. *et al.* Lkb1 inactivation drives lung cancer lineage switching governed by Polycomb Repressive Complex 2. **Nat Commun.**, v. 8, p. 14922, 2017. DOI: 10.1038/ncomms14922.

ZHANG, S. *et al.* Roflumilast inhibits tumor growth and migration in STK11/LKB1 deficient pancreatic cancer. **Cell Death Discov.**, v. 10, n. 1, p. 124, 2024. DOI: 10.1038/s41420-024-01890-y.

ZHENG, J. *et al.* Prognostic implications of STK11 with different mutation status and its relationship with tumor-infiltrating immune cells in non-small cell lung cancer. **Front Immunol.**, v. 15, p. 1387896, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1387896.

ZHOU, M. *et al.* A phase II study to evaluate the safety and efficacy of anlotinib combined with toripalimab for advanced biliary tract cancer. **Clin Transl Immunology.**, v. 13, n. 1, p. e1483, 2024. DOI: 10.1002/cti2.1483.

ZHU, X.N. *et al.* FBXO22 mediates polyubiquitination and inactivation of LKB1 to promote lung cancer cell growth. **Cell Death Dis.**, v. 10, n. 7, p. 486, 2019. DOI: 10.1038/s41419-019-1732-9.

ZULATO, E. *et al.* Prognostic significance of AMPK activation in advanced stage colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab. **Br J Cancer.**, v. 111, n. 1, p. 25-32, 2014. DOI: 10.1038/bjc.2014.274.