



## CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO: ASSOCIAÇÃO DAS CÉLULAS PRION CELULAR POSITIVAS COM VARIÁVEIS CLÍNICAS, PATOLÓGICAS E EPIDEMIOLÓGICAS

*Pablo Vinicyus Ferreira Chaga, Lucyana Conceição Farias, Alfredo Maurício Batista de Paula, Carlos Gabriel Martins Pereira,*

### Introdução

O câncer de cabeça e pescoço, em especial o carcinoma de células escamosas (CCECP), representa o principal problema de saúde pública em muitas partes do mundo [1]. Entre os principais agentes causadores estão incluídos o álcool e o tabaco, além de outros fatores de risco como a predisposição genética [2,3]. A proteína príon celular (PrPC) é uma glicoproteína altamente conservada que se liga à membrana celular através de uma ancora de glicosilfosfatidilinositol (GPI) e é expressa em diversos tecidos, especialmente em tecidos do sistema nervoso central. Estudos têm relatado a associação entre a proteína PrPC e o desenvolvimento de tumores. A resistência tumoral a TNF  $\alpha$  tem sido associada ao aumento nos níveis de expressão da PrPC. Foi demonstrada uma correlação positiva entre a expressão da PrPC e proteínas do ciclo em amostras de tumores gástricos, demonstrado pelo aumento proliferativo das células via sinalização P13K/AKT/ Ciclina D1. Metástases são as principais causas de mortes em todo o mundo e eventos relacionados ao desenvolvimento de vasos sanguíneos e linfáticos influenciam na disseminação das células neoplásicas malignas. Os eventos vasculares tanto de crescimento endotelial quanto da angiogênese bem como aqueles envolvidos no nicho pré-metástático são de grande importância na disseminação e desenvolvimento de metástases. Ambos os eventos propiciam o crescimento e desenvolvimento tumoral, auxiliando na migração das células tumorais para os linfonodos. A associação entre a proteína PrPC e os parâmetros clínico-patológicos da doença poderão estar associados ao comportamento da doença, destacando o estímulo à angiogênese, a invasão e progressão metastática. Diante da escassez de trabalhos científicos direcionados para o estudo dessas proteínas no CCECP, o estudo tem como objetivo contribuir para um melhor entendimento acerca dos eventos relacionados à função da proteína PrPC, à angiogênese e à ocorrência de metástases linfonodais no CCECP e, indiretamente, para a análise da patogenia da doença.

### Material e métodos

O trabalho envolveu a coleta de amostras de biópsia de 123 pacientes portadores de CCECP. As informações clínicas foram obtidas a partir dos prontuários dos pacientes. Todas as informações pertinentes aos fatores de risco, aspectos epidemiológicos de interesse, e aspectos clínicos e morfológicos foram devidamente coletadas.

As lesões de arquivo foram submetidas a cortes microscópicos 3 a 6 $\mu$ m num micrótomo semi-automático e estendidos sobre lâminas de vidro previamente tratadas com a substância adesiva 3-aminopropiltriétoxissilano (SIGMA). O método estreptavidina-biotina-peroxidase foi empregado nas reações de imunistoquímica para identificação do antígeno príon celular.

Quanto à abordagem quantitativa, os procedimentos de contagem de células positivas foram realizados por 2 observadores sob microscopia de luz no aumento de 400X para estudo quantitativo. Para a análise qualitativa de perfil, foi considerado o resultado “baixo” e “alta” contagem, após ser estabelecida média da contagem de células príon positivas imunodetectadas. Todos esses dados foram digitalizados no programa de estatística SPSS®, versão 17.0 para Windows® e posteriormente submetidos a análises específicas. Os testes empregados foram  $\chi^2$ , regressão logística binária, Kaplan Meier e análise de regressão de Cox. O nível de significância considerado nos mesmos foi fixado em 95% ( $p < 0,05$ ).

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes (parecer 983/CEPEX2008).

### Resultados e Discussão

Os dados clínico-patológicos e sua correlação com a contagem de células príon positivas estão demonstrados na Tabela 1. Os resultados demonstraram que tecidos com altas contagens de NK ocorreram em pacientes que apresentaram metástase cervical e que apresentavam lesões de maiores tamanhos clínicos. Na análise de sobrevida, apenas pacientes que apresentavam lesões de tamanho T3/T4 apresentaram pior prognóstico (Gráfico 1). O estado físico



dos pacientes portadores do CCECP apresenta associação com parâmetros clínicos de prognóstico e pode indicar comportamentos mais agressivos para a doença. Estudos vêm sugerindo um papel relevante de PrPC na biologia de células tumorais. Como exemplo, pode-se mencionar o aumento da expressão de PrPC em cânceres de estômago, apresentando efeitos positivos na proliferação [6], inibitórios sobre a apoptose [7] e promotores de invasão e de metástase [5].

Embora nossos resultados não demonstraram associação estatisticamente significativa entre a proteína príon celular e o CCECP, estudos in vivo e in vitro podem indicar que a proteína PrPC pode ter um papel relevante no desenvolvimento de tumores e na formação de metástases e que isso pode ser específico para alguns tipos tumorais. A possibilidade do uso destas moléculas como alvos terapêuticos incentiva a continuação de estudos que avaliem sua contribuição na biologia tumoral.

## Conclusão

Os dados apresentados demonstraram nenhuma associação estatisticamente significativa entre a presença da proteína príon celular e os parâmetros clínico-biológicos do CCECP. A sobrevida dos pacientes com CCECP é determinada de forma significativa pela presença de lesões de maiores tamanhos clínicos e de doença metastática.

## Agradecimentos (opcional)

Devem ser mencionados nos agradecimentos nomes de pessoas que prestaram colaboração intelectual ao trabalho, desde que não preencham os requisitos para participar da autoria. Também podem constar desta parte agradecimentos a instituições quanto ao apoio financeiro ou logístico.

## I. Referências

- [1] ALMEIDA, F. C. S.; VACCAREZZA, G. F.; CAZAL, C. 2004. Dental management of the oral cancer patients before and after radiation therapy: a protocol purpose. Pesquisa Brasileira Odontopediatria Clínica Integrada, n.1, p. 25-31.
- [2] PARKIN, D. M.; PISANI, P.; FERLAY, J. 1993. Estimative of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer, n. 54, p. 594-606.
- [3] MACFARLANE, G.; BOYLE, P.; EVSTIFEEVA, T.; ROBERTSON, C.; SCULLY, C. 1994. Rising trends of oral cancer mortality among maes worldwide; the return of an old public health problem. Cancer Causer Control, n.5, p.259-265.
- [4] Pan Y, Zhao L, Liang J, et al. Cellular prion protein promotes invasion and metastasis of gastric cancer. FASEB J 2006; 20:1886-8.
- [5] Liang J, Pan Y, Zhang D, et al. Cellular prion protein promotes proliferation and G1/S transition of human gastric cancer cells SGC7901 and AGS. FASEB J 2007; 21:2247-56.
- [6] Liang J, Pan YL, Ning XX, et al. Overexpression of PrPC and its antiapoptosis function in gastric cancer. Tumour Biol 2006; 27:84-91.



**Tabela 1.** Relação entre a células prion celular positivas e parâmetros clinicopatológico do CCECP.

Parâmetros	Celulas prion celular positivas		p value
	Negativo	Positivo	
<b>Idade</b>			
Jovem (n= 23)	40	24	0.266
Idoso (n= 47)	41	18	
<b>Gênero</b>			
Feminino (n= 09)	14	7	0.573
Masculino (n= 61)	67	35	
<b>Tamanho tumoral</b>			
T1/T2 (n= 19)	15	6	0.516
T3/T4 (n= 51)	64	36	
<b>Presença de metástases linfonodais</b>			
Ausente (n= 27)	32	21	0.316
Presente (n= 43)	47	21	
<b>TNM</b>			
I/II (n= 12)	15	6	0.351
III/IV (n= 58)	64	36	
<b>Gradação OMS</b>			
I (n= 20)	33	14	0.509
II (n= 20)	21	15	
III (n= 30)	27	13	

**Gráfico 1.** Análise de sobrevida dos pacientes com CCECP de acordo com o parâmetro tamanho tumoral. Análise estatística avaliada por teste log-rank. Diferença estatisticamente significativa ( $p=0.015$ ). 4583 dias.

