

# Revisão Atual da Expressão da Beta-Catenina e suas Implicações no Estudo da Displasia Epitelial Bucal

## *Current Review of Beta-Catenin Expression and its Implications in the Oral Epithelial Dysplasia Study*

## Revisión Actual de la Expresión de Beta-Catenina y sus Implicaciones en el Estudio de la Displasia Epitelial Oral

Allan Ulisses Carvalho de Melo<sup>1</sup>, Marize Raquel Diniz da Rosa<sup>2</sup>, Flávia Caló de Aquino Xavier<sup>3</sup>, Cyntia Ferreira Ribeiro<sup>4</sup>,  
Luciana Maria Pedreira Ramalho<sup>5</sup>, Thiago de Santana Santos<sup>6</sup>

### Resumo

O surgimento do câncer bucal é frequentemente precedido pelo aparecimento de alguma desordem potencialmente maligna, que pode ser definida como alteração morfológica tecidual, na qual há maior probabilidade de surgimento de neoplasia maligna do que num tecido clinicamente normal. Sendo assim, um conjunto de alterações histopatológicas associadas com uma maior probabilidade de desenvolvimento de carcinomas definem a presença de displasia epitelial que não está relacionada com qualquer apresentação clínica específica. Diversas pesquisas têm sido realizadas com o intuito de estudar a carcinogênese na tentativa de estabelecer uma técnica laboratorial capaz de indicar quais desordens potencialmente malignas possuiriam real capacidade de transformação maligna. A  $\beta$ -catenina é uma proteína de adesão presente no epitélio. A detecção de alterações de sua expressão em células cancerosas permitiu a construção de hipóteses sobre o seu papel em desordens potencialmente malignas. Nesta revisão da literatura, os autores objetivaram reunir informações sobre a expressão imuno-histoquímica da  $\beta$ -catenina em displasias epiteliais bucais, com vistas ao melhor entendimento da carcinogênese bucal.

**Palavras-chave:** Neoplasias Buciais; Imunoistoquímica; Epitélio; Beta Catenina; Literatura de Revisão como Assunto

---

<sup>1</sup>Doutor em Estomatologia pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Professor de Estomatologia da Universidade Tiradentes (UNIT).

<sup>2</sup>Doutora em Odontologia pela Universidade de Pernambuco (UPE). Professora Associada de Patologia Bucal da UFPB.

<sup>3</sup>Doutoranda em Patologia Bucal pela Universidade de São Paulo (USP).

<sup>4</sup>Mestre em Odontologia pela Universidade de Taubaté (UNITAU).

<sup>5</sup>Doutora em Estomatologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS). Professora Adjunta de Patologia Bucal da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

<sup>6</sup>Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Mestrando em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Pernambuco (FOP/UPE).

Endereço para correspondência: Allan Ulisses Carvalho de Melo. UNIT. Av. Prof. Acrízio Cruz, 147. Apto. 401. Salgado Filho - Aracaju (SE), Brasil. CEP: 49020-210. E-mail: aucmelo@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

O surgimento do câncer bucal é frequentemente precedido pelo aparecimento de alguma desordem potencialmente maligna, que pode ser definida como alteração morfológica tecidual na qual há maior probabilidade de surgimento de neoplasia maligna do que num tecido clinicamente normal<sup>1</sup>. Dessa forma, o conhecimento sobre o comportamento biológico dessas lesões e a sua detecção precoce são fatores importantes na redução da morbi-mortalidade do câncer bucal.

Diversas pesquisas têm se voltado para o estudo da carcinogênese, inclusive na tentativa de estabelecer uma técnica laboratorial capaz de indicar quais Desordens Potencialmente Malignas (DPMs) possuiriam real capacidade de transformação maligna, sendo a perda de adesividade celular uma das características avaliadas<sup>1,2</sup>.

A adesão célula-célula e célula-matriz extracelular regulam importantes funções celulares como crescimento, diferenciação, migração, proliferação e morte celular. A  $\beta$ -catenina é uma proteína de adesão que está envolvida em pelo menos dois processos: adesão célula-célula e comunicação celular, principalmente àquela relacionada com as proteínas Wnt<sup>2,3</sup>.

Alterações na expressão desses fatores nas células cancerosas de diversos tecidos e órgãos, inclusive no carcinoma espinocelular bucal, permitiram a construção de hipóteses sobre o papel da  $\beta$ -catenina em lesões cancerizáveis<sup>4</sup>.

Diante dessas informações, o presente estudo teve como objetivo reunir informações sobre a expressão imuno-histoquímica da  $\beta$ -catenina em displasias epiteliais bucais com vistas ao melhor entendimento da carcinogênese bucal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão de artigos foi realizada através da consulta na Pubmed e SciELO. Para a busca dos artigos foram utilizadas as palavras-chave " $\beta$ -catenin", "oral" e "epithelial dysplasia". Como critério de inclusão, foram selecionados apenas os artigos nas línguas inglesa e portuguesa publicados nos últimos 12 anos em periódicos com qualificação reconhecida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Os artigos encontrados na busca nessas bases de dados que não preencheram o critério de inclusão acima foram excluídos. Excepcionalmente foram incluídos dois capítulos de livros, que são clássicos sobre a temática, para aprofundamento da discussão.

## RESULTADOS

Foram localizados 23 artigos que preencheram o critério de inclusão. Foi então elaborado um quadro, no qual consta: autoria, ano de publicação, método, resultados, valor de  $P$  (quando aplicável) e nível de evidência científica tomando-se como referência o padrão atual utilizado em revisões críticas da literatura. Desses, 22 artigos foram localizados na Pubmed e um na SciELO.

Tabela 1. Artigos selecionados para esta revisão

Autor	Ano	Método	Resultados	Valor de P	Evidência
Ishida <i>et al.</i> <sup>1</sup>	2007	Série de casos	A expressão de cateninas sugere ser o caminho para identificação da progressão da displasia epitelial nas leucoplasias orais	Não relatou	IV
Muzio <i>et al.</i> <sup>2</sup>	2009	Série de casos	O papel da expressão das cateninas como possíveis marcadores de prognóstico em lesões pré-cancerosas orais parece ser limitado	$P \leq 0,05$	IV
Bánkfalvi <i>et al.</i> <sup>3</sup>	2002	Série de casos	Houve expressão alterada de moléculas de adesão durante a carcinogênese oral adequadas para prever prognóstico e metástases	Não realizou	IV
Uraguchi <i>et al.</i> <sup>4</sup>	2004	Série de casos	A expressão do gene WNT parece acelerar a progressão de carcinomas via ativação da interação epitélio-mensênquima e da invasividade local	Não realizou	IV

Tabela 1. Cont.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Método</b>	<b>Resultados</b>	<b>Valor de P</b>	<b>Evidência</b>
Warnakulasuriya <i>et al.</i> <sup>5</sup>	2007	Revisão da literatura	Grande divergência existente sobre nomenclatura e classificação das principais desordens epiteliais, o que dificulta comparações entre estudos clínico-epidemiológicos	Não se aplica	IV
Reibel <i>et al.</i> <sup>6</sup>	2003	Revisão da literatura	Marcadores de diferenciação epitelial e, mais recentemente, marcadores genômicos podem ser bons candidatos para melhorar a avaliação prognóstica dos precursores do câncer bucal	Não se aplica	IV
INCA <sup>7</sup>	2002	Revisão de literatura	Após um resultado negativo de CEC cervical, a realização trienal do exame é tão eficiente quanto a anual, no que diz respeito à redução das taxas de incidência	Não se aplica	IV
Kujan <i>et al.</i> <sup>9</sup>	2007	Caso-controle	A classificação da displasia não é uma ciência exata; houve divergência entre os diagnósticos dos patologistas participantes da pesquisa. Logo, o diagnóstico molecular, através de marcadores, sobrepuja a avaliação apenas das características citológicas e morfológicas	P=0,05	III
Brothwell <i>et al.</i> <sup>10</sup>	2003	Série de casos	O grau de concordância da análise intra e interexaminadores da classificação histopatológica da displasia oral foi muito semelhante	P≥0,05	IV
Schweizer <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2003	Série de casos	A transdução de sinais de glicoproteínas em células depende da atividade celular	Não realizou	IV
Brasanac <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2005	Série de casos	A distribuição e o índice de marcação da $\beta$ -catenina na membrana celular e núcleo não mostraram diferença estatística entre os CEC e ceratose actínica	P≤0,05	IV
Gebeshuber <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2007	Revisão da literatura	O complexo $\beta$ -catenina/LEF-1 (fator potencializador de ligação a células linfoides) são eficazes na sinalização para verificar a ocorrência de metástases, em particular, do câncer de mama	Não se aplica	IV
Heiser <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2008	Estudo experimental	A ativação da $\beta$ -catenina é suficiente para induzir oncogênese em pâncreas de ratos	Não realizou	IV
Lin <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2004	Série de casos	A redução da expressão de caderina-E e $\beta$ -catenina; mas não das $\alpha$ -catenina, $\gamma$ -catenina e ciclina D1, esteve relacionada a comportamentos mais agressivos dos CEC e pode predizer o prognóstico de pacientes	P≥0,05	IV

Tabela 1. Cont.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Método</b>	<b>Resultados</b>	<b>Valor de P</b>	<b>Evidência</b>
Rodríguez-Sastre <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2005	Série de casos	As alterações celulares são frequentes nos tumores do colo uterino de diferentes tipos histológicos, sendo que a caderina-E e a $\beta$ -catenina atuaram de forma eficaz na identificação do câncer cervical em desenvolvimento	$P \leq 0,05$	IV
Xu <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2006	Série de casos	A redução da expressão da $\beta$ -catenina pode prever a diferenciação de neoplasias malignas pulmonares pobremente diferenciadas	Não realizou	IV
Bánkfalvi <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2002	Série de casos	Alterações nas moléculas de adesão intercelular; moléculas tiveram impacto clínico importante podendo afirmar que caderina-E e $\beta$ -catenina são importantes fatores na identificação da progressão dos CEC	Não realizou	IV
Williams <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1998	Série de casos	A expressão membranosa das caderinas e cateninas foi observada na displasia oral e CEC, porém, com redução ou perda na margem profunda em CEC invasivo de carcinomas primários e na maioria dos CEC mal-diferenciados	Não realizou	IV
Furuse <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2006	Série de casos	Carcinomas mioepiteliais apresentam alterações na expressão da $\beta$ -catenina; mas a outros tumores salivares estudados não, o que pode refletir na diferente carcinogênese é o tecido subconjunto amplo de tumores de glândulas salivares	Não realizou	IV
Miyake <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2006	Série de casos	Não há expressão frequente da $\beta$ -catenina em ameloblastoma e tumores malignos odontogênicos	Não realizou	IV
Ebrahimi <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2008	Série de casos	Os resultados mostraram um padrão de expressão mista do líquen plano oral variando daquele observado no tecido normal àquele do tecido tumoral, logo não se pode afirmar que o líquen plano oral tem um risco aumentado de desenvolvimento de malignização	$P \leq 0,05$	IV
Mignogna <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2001	Série de casos	Em pacientes com pêfigo vulgar, foi detectada pouca expressividade na membrana pelas caderinas e cateninas	$P \geq 0,05$	IV
Sato <i>et al.</i> <sup>25</sup>	2002	Série de casos	A $\beta$ -catenina demonstrou expressividade no citoplasma e núcleo sem mutação, dessa forma, na fase precoce da carcinogênese, no modelo de câncer de língua	$P \geq 0,05$	IV

## DISCUSSÃO

### DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS

Warnakulasuriya *et al.*<sup>5</sup> sugeriram que os termos pré-câncer, cancerizável, lesão precursora, neoplasia intraepitelial fossem substituídos por DPMs, com a justificativa de que nem todas as lesões e condições assim classificadas irão se transformar em câncer, mas sim de que há um maior potencial para esta transformação maligna. De acordo com esse conceito, DPM é um tecido morfológicamente alterado, no qual há maior probabilidade de surgimento de câncer do que num tecido equivalente aparentemente normal. Sabe-se que um paciente com DPMs, mesmo que possua mucosa clinicamente normal, pode apresentar displasia numa localização anatômica contralateral ou aberrações moleculares sugestivas de transformação maligna em outras localizações, demonstrando assim que o câncer pode surgir mesmo em tecidos aparentemente saudáveis.

Segundo o último *consenso* do Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para Câncer Bucal e Lesões Cancerizáveis, as lesões e condições a se considerar como DPMs são: leucoplasia, eritroplasia, líquen plano bucal, fibrose submucosa bucal, ceratose actínica, lúpus eritematoso discoide, lesão de palato causada por tabagismo reverso e distúrbios congênitos como epidermólise bolhosa e disceratose congênita<sup>5</sup>.

### DISPLASIA EPITELIAL BUCAL

O termo displasia epitelial é designado para alterações histopatológicas associadas com uma maior probabilidade de desenvolvimento de carcinomas, mais especificamente os de células escamosas. A displasia epitelial bucal não está associada com qualquer apresentação clínica específica, entretanto a leucoplasia e eritroplasia são as lesões classicamente associadas<sup>6</sup>.

Durante o desenvolvimento do câncer ocorre um acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas que, na mucosa bucal, é refletido por uma série de mudanças clínicas e histológicas, entre as quais, as lesões displásicas que podem representar um estágio dessas mudanças. A presença de áreas displásicas no trato aerodigestivo superior está associada com a progressão para câncer. Características histológicas do epitélio escamoso estratificado displásico são marcadas por atipia, perda da maturação normal e da estratificação celular. Em regra, quanto maior o grau de displasia epitelial maior a probabilidade de progressão para malignidade, apesar disso lesões não displásicas também podem se transformar num câncer<sup>6</sup>.

O diagnóstico do grau de displasia epitelial bucal é essencial para estabelecimento de uma terapêutica que pode variar entre a simples preservação do caso ou a excisão cirúrgica com margem de segurança<sup>7</sup>.

Em 2005, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou uma classificação com cinco estágios histopatológicos de lesões epiteliais precursoras de câncer (Quadro 1). De acordo com ela as displasias epiteliais podem ser classificadas conforme sua intensidade em leves, moderadas e severas. As displasias leves estão limitadas principalmente às camadas basal e parabasal. As moderadas afetam desde a camada basal até a porção média da camada espinhosa. As formas graves apresentam alterações desde a camada basal até um nível acima da porção média do epitélio<sup>8,9</sup>.

Os critérios morfológicos e citológicos usados na classificação OMS (2005) para categorizar displasia epitelial estão descritos no Quadro 2.

A classificação das displasias epiteliais bucais é dificultada pelo fato de ela tentar dividir arbitrariamente em categorias um processo que é contínuo que não possui limites naturais e claramente definidos entre suas

**Quadro 1.** Estágios histopatológicos de lesões epiteliais precursoras de câncer, de acordo com classificação da OMS (2005)<sup>8</sup>

1	Hiperplasia escamosa	Pode afetar a camada espinhosa (acantose) e/ou a camada de células basal/parabasal (hiperplasia de células basais); a morfologia apresenta estratificação regular sem atipia celular
2	Displasia leve	A alteração morfológica está limitada ao terço inferior do epitélio acompanhado de atipia citológica
3	Displasia moderada	A alteração morfológica estende-se ao terço médio do epitélio; levando-se em consideração o grau de atipia citológica poderá ser classificada na forma de displasia severa
4	Displasia severa	A alteração morfológica envolve mais de dois terços do epitélio; a alteração morfológica dentro do terço médio do epitélio com suficiente atipia citológica é classificada da forma moderada para a severa
5	Carcinoma <i>in situ</i>	Alteração morfológica em quase toda ou toda espessura das camadas de células viáveis acompanhada de pronunciada atipia citológica

**Quadro 2.** Critérios morfológicos e citológicos para classificação da displasia epitelial, de acordo com classificação da OMS (2005)<sup>8</sup>

Critérios morfológicos	Critérios citológicos
Estratificação epitelial irregular	Variação anormal do tamanho e/ou forma do núcleo
Perda da polaridade das células basais	Variação anormal do tamanho e/ou forma da célula
Projeções epiteliais em forma de gota	Aumento do tamanho do núcleo
Aumento do número de figuras mitóticas	Aumento da razão núcleo-citoplasma
Mitoses superficiais anormais	Figuras mitóticas atípicas
Ceratinização individual de células	Aumento do número e do tamanho dos nucléolos
Pérolas de ceratina na camada espinhosa	Hiper Cromatismo

diversas apresentações ao longo do tempo, sendo assim, sua classificação em tipos estanques é algo artificial<sup>9</sup>.

Em virtude dos critérios para determinação do grau de displasia bucal serem subjetivos, há considerável variação inter e intraexaminadores na determinação desse diagnóstico histopatológico. Problemas com uma baixa concordância inter e intraexaminadores na gradação de displasia também surgem entre os médicos durante a análise das citologias e biópsias do colo do útero, seja utilizando o sistema Bethesda ou o de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), sendo que o grau “moderado” de displasia invariavelmente apresenta a menor concordância<sup>9,10</sup>.

Segundo Reibel<sup>6</sup>, os principais problemas relacionados com a importância da displasia epitelial bucal em prever o desenvolvimento de malignidades são os seguintes: (1) o diagnóstico histológico de displasia é essencialmente subjetivo, apesar de os critérios estarem descritos na literatura há mais de 20 anos; (2) nem todas as displasias irão obrigatoriamente se tornar um carcinoma e algumas podem até mesmo regredir e (3) os carcinomas podem surgir mesmo em lesões não diagnosticadas com displasia.

A verificação da presença de cada um dos critérios estabelecidos pela OMS não é algo matemático em que a partir de um determinado número de fatores verificados a displasia passa de um patamar a outro. A subjetividade do examinador surge de inúmeros fatores, como, por exemplo, o tipo de treinamento recebido, levando-o a considerar, de modo diferente, quais critérios são os mais

importantes fazendo-o posicionar em pontos distintos seu limiar entre as diferentes intensidades de displasia<sup>10</sup>.

## BETA-CATENINA

As células animais são unidas umas às outras e à matriz extracelular através de proteínas de superfície chamadas de Moléculas de Adesão Celular (MAC), sendo assim tais glicoproteínas podem unir célula-célula ou célula-matriz extracelular. As principais MAC responsáveis pela adesão entre as células são as caderinas. Elas são glicoproteínas transmembrânicas, dependentes de cálcio ( $Ca^{+2}$ ), que unem as células por meio de interações homofílicas proteína-proteína através de uma grande cadeia polipeptídica extracelular<sup>11</sup>.

Mais de cem tipos de caderinas já foram identificados, sendo classificadas em clássicas e não clássicas, também chamadas desmossomais. Esses dois tipos formam a superfamília das caderinas<sup>11</sup>.

A E-caderina é composta por uma porção extracelular, transmembrânica e intracelular. No domínio citoplasmático, ou seja intracelular, a E-caderina junta-se às cateninas (latim: *catena* = cadeia) formando complexos proteicos que são a base molecular da ancoragem intracelular das caderinas ao citoesqueleto. As cateninas podem ser do tipo  $\square$ ,  $\square$  e  $\square$  (esta última também é denominada placoglobina). Os processos de invasão e metástase tumoral decorrem do rompimento do equilíbrio entre estas moléculas<sup>11</sup>.

A  $\square$ -catenina é uma proteína situada no citoplasma e codificada pelo gene CTNNB1, localizado no cromossomo 3p21. Ela é multifuncional, pois tem papel importante como proteína de adesão e como fator nas vias de sinalização, principalmente às relacionadas com a Wnt. A estrutura da  $\square$ -catenina é muito similar àquela da proteína Armadillo, presente na via de sinalização *Wingless/Wnt* da mosca de fruta chamada *Drosophila*. É composta por uma região N-terminal, uma região central de repetição Armadillo e outra C-terminal<sup>12</sup>.

Análises imuno-histoquímicas da expressão da  $\square$ -catenina já foram realizadas em relação a diversos tumores incluindo carcinomas de pele<sup>13</sup>, mama<sup>14</sup>, pâncreas<sup>15</sup>, esôfago<sup>16</sup>, colo de útero<sup>17</sup> e pulmão<sup>18</sup>.

O tipo mais comum de adesão intercelular acontece através das junções aderentes. Elas são importantes para manter a arquitetura tecidual e polaridade celular, limitando a movimentação e proliferação celular. A interação entre a porção citoplasmática das caderinas com as cateninas e a actina do citoesqueleto é fundamental para a estabilidade e funcionamento das junções aderentes. A  $\square$ -catenina fica numa posição intermediária ligada à E-caderina numa extremidade e, na outra liga-se, através da  $\square$ -catenina, aos filamentos de actina do citoesqueleto para formar as junções aderentes<sup>11</sup>.

A expressão da  $\beta$ -catenina em mucosa normal já foi relatada por diversos autores que concordaram com um padrão membranoso em todas as camadas epiteliais. Muito provavelmente tal padrão se deve à distribuição espacial da  $\beta$ -catenina na célula como descrito anteriormente<sup>1,19,20</sup>.

Ao longo das últimas décadas foram publicadas inúmeras pesquisas tentando demonstrar uma relação entre a expressão de caderinas e cateninas, mais especificamente a  $\beta$ -catenina, e inúmeras desordens bucais como neoplasias de glândulas salivares<sup>21</sup>; tumores e cistos odontogênicos<sup>22</sup>; líquen plano<sup>23</sup>; pênfigo vulgar<sup>24</sup>; eritroplasia e leucoplasia bucais, sendo que, dentre todas as alterações bucais, o carcinoma espinocelular<sup>19</sup> é a lesão mais pesquisada em relação ao papel das cateninas.

A ausência ou redução da expressão da E-caderina e cateninas na membrana de CEC bucal já foi apontada como uma característica significativamente correlacionada com o aumento da gradação do modo de invasão, sendo indicativa de metástase linfática e pobre prognóstico. Os resultados de pesquisas evidenciaram que a investigação da expressão imuno-histoquímica de E-caderinas e cateninas pode ser um parâmetro biológico eficiente na determinação do prognóstico de pacientes com CEC bucal<sup>25</sup>.

A primeira pesquisa publicada sobre a relação entre a expressão da  $\beta$ -catenina em displasia epitelial bucal foi a de Williams *et al.*<sup>20</sup>, na qual verificaram uma forte intensidade de marcação da membrana para  $\beta$ -catenina em todas as peças de displasias leves (n=2), moderadas (n=2) e severas (n=2). A mesma situação foi identificada para  $\beta$ -catenina, sendo que para  $\beta$ -catenina houve marcação da membrana com intensidade moderada.

Após indução de displasia e carcinoma na língua de ratos, Sato *et al.*<sup>25</sup> compararam a expressão da  $\beta$ -catenina e do anticorpo Ki-67 em mucosa normal, displasias epiteliais e CEC. Consideraram que o acúmulo de  $\beta$ -catenina no citoplasma e núcleo, sem a mutação do éxon 3, é um evento precoce durante a carcinogênese em câncer lingual em ratos.

Bànkfalvi *et al.*<sup>19</sup> analisaram 32 displasias epiteliais bucais (13 leves, 15 moderadas e 4 severas) presentes às margens de 93 casos de CEC. Em 26 displasias, a imunorreatividade para  $\beta$ -catenina estava aumentada em todas as camadas displásicas. Em quatro displasias moderadas, a imunorreatividade para  $\beta$ -catenina estava diminuída. Consideraram que, em tecido normal, a  $\beta$ -catenina estava associada com estágios de diferenciação específicos e que, nos carcinomas invasivos, pareceu inibir a progressão tumoral e metástase, visto que a diminuição da expressão da  $\beta$ -catenina foi um preditor de metástase em linfonodos.

Bànkfalvi *et al.*<sup>3</sup> avaliaram a expressão da  $\beta$ -catenina, E-caderina e EGFR em 75 biópsias de CEC bucal (com mucosa adjacente normal e/ou displásica), em 30 peças de metástase, e em 12 casos de CEC. Não especificaram o

tamanho da amostra referente às displasias e nem tampouco o grau de intensidade das mesmas. Verificaram que: (1) nas displasias epiteliais bucais a  $\beta$ -catenina apresentou uma expressão heterogênea (aumentada na maioria dos casos, mas reduzida em alguns poucos casos); (2) nos casos de tecido normal adjacente ao CEC, a  $\beta$ -catenina teve uma expressão de membrana nas células epiteliais das camadas basal e parabasal e no terço inferior do estrato espinhoso; e (3) a redução da expressão da  $\beta$ -catenina foi um fator preditivo da metástase em linfonodos

Ishida *et al.*<sup>1</sup> compararam a expressão da  $\beta$ -catenina em epitélio bucal normal (n=6), em leucoplasias bucais sem (n=17) e com displasia (n=12; nove leves e três severas) e em CEC bucais (n=15). A localização membranosa da  $\beta$ -catenina ocorreu no epitélio normal e na leucoplasia sem displasia, não sendo detectada na membrana de células leucoplásicas com displasia ou de CEC. A leucoplasia com displasia não apresentou expressão de membrana, tendo havido expressão nuclear em 92% dessa amostra. Na leucoplasia com displasia moderada a expressão nuclear, da  $\beta$ -catenina foi observada em 30% dos casos, sendo que esse tipo de expressão aumentou dependendo do grau de displasia, e foi significativamente diferente entre displasias leve e severa (p<0,05) e entre displasia leve e ausência de displasia (p<0,01). Em 67% dos CEC houve expressão nuclear da  $\beta$ -catenina. Segundo os autores, esses resultados sugeriam que a função dessa proteína na adesão celular e sua translocação para o núcleo estariam relacionadas com proliferação e invasividade do CEC.

Lo Muzio *et al.*<sup>2</sup> avaliaram a expressão da  $\beta$ -catenina e  $\beta$ -catenina em 49 casos de displasia epitelial bucal (21 leves, 15 moderadas e 13 severas) e dez amostras de mucosa bucal normal oriundas de pacientes que se submeteram à cirurgia ortodôntica. Todas as peças foram obtidas através de biópsias excisionais de 22 homens e 27 mulheres com média etária de 64 anos. A expressão das cateninas ocorreu em citoplasma e membrana, sendo que na maioria dos casos houve expressão de membrana exclusiva (72,5% dos casos positivos para  $\beta$ -catenina). Nos casos positivos para  $\beta$ -catenina, em que houve expressão simultânea em membrana e citoplasma (25%), os autores perceberam a prevalência da localização membranosa nas displasias leves e moderadas e da localização citoplasmática nas displasias intensas. Dessa forma, verificaram que à medida que o grau de displasia tornava-se mais severo: (1) havia uma perda e/ou redução estatisticamente significativa na expressão das cateninas; (2) perda da expressão de membrana exclusiva; e (3) uma localização citoplasmática da proteína.

## CONCLUSÃO

Apesar de ainda serem escassas as pesquisas envolvendo a  $\beta$ -catenina e as displasias epiteliais bucais, os recentes estudos convergem para a demonstração de uma diferença

de imunexpressão dessa proteína em tecido bucal sadio e displásico. Tal achado denota a mudança fenotípica das células epiteliais como parte dos eventos precursores da carcinogênese bucal. Talvez, no futuro, essa proteína possa servir como marcador laboratorial capaz de indicar o real potencial de transformação maligna das principais DPMs bucais.

**Declaração de Conflito de Interesses: Nada a declarar.**

## REFERÊNCIAS

- Ishida K, Ito S, Wada N, Deguchi H, Hata T, Hosoda M, et al. Nuclear localization of beta-catenin involved in precancerous change in oral leukoplakia. *Mol Cancer* 2007; 6:62.
- Muzio L, Russo L, Falaschini S, Ciavarella D, Pentenero M, Arduino P, et al.  $\beta$ - and  $\gamma$ -catenin expression in oral dysplasia. *Oral Oncol* 2009; 45 (6): 501-4.
- Bánkfalvi A, Krassort M, Végh A, Felszeghy E, Piffkó J. Deranged expression of the E-cadherin/ $\beta$ -catenin complex and the epidermal growth factor receptor in the clinical evolution and progression of oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2002; 31 (8): 450-7.
- Uraguchi M, Morikawa M, Shirakawa M, Sanada K, Imai K. Activation of Wnt family expression and signaling in squamous cell carcinomas of the oral cavity. *J Dent Res* 2004; 83 (4): 327-32.
- Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007; 36 (10):575-80.
- Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14 (1):47-62.
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero. *Revista brasileira de cancerologia* 2002; 48 (1):13-5.
- Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the head and neck. 9 ed. Lyon (FR): IARC Press; 2005.
- Kujan O, Khattab A, Oliver R, Roberts S, Thakker N, Sloan P. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. *Oral Oncol* 2007; 43 (3): 224-31.
- Brothwell DJ, Lewis DW, Bradley G, Leong I, Jordan RC, Mock D, et al. Observer agreement in the grading of oral epithelial dysplasia. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31(4): 300-5.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Biologia molecular da célula*. 4 ed. São Paulo (SP): Artmed; 2006.
- Schweizer L, Varmus H. Wnt/wingless signaling through  $\beta$ -catenin requires the function of both LRP/arrow and frizzled classes of receptors. *BMC Cell Biol* 2003; 4: 4.
- Brasanac D, Boricic I, Todorovic V, Tomanovic N, Radojevic S. Cyclin A and beta-catenin expression in actinic keratosis, Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2005; 153 (6): 1166-75.
- Gebeshuber CA, Sladeczek S, Grunert S. Beta-catenin/LEF-1 signalling in breast cancer--central players activated by a plethora of inputs. *Cells Tissues Organs* 2007; 185: 51-60.
- Heiser PW, Cano DA, Landsman L, Kim GE, Kench JG, Klimstra DS, et al. Stabilization of beta-catenin induces pancreas tumor formation. *Gastroenterol* 2008; 135 (4): 1288-300.
- Lin YC, Wu MY, Li DR, Wu XY, Zheng RM. Prognostic and clinicopathological features of E-cadherin,  $\beta$ -catenin,  $\gamma$ -catenin,  $\delta$ -catenin and cyclin D1 expression in human esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (22):3225-39.
- Rodríguez-Sastre MA, González-Maya L, Delgado R, Lizano M, Tsubaki G, Mohar A, et al. Abnormal distribution of E-cadherin and beta-catenin in different histologic types of cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2005; 97 (2):330-6.
- Xu HT, Wang L, Lin D, Liu Y, Liu N, Yuan XM, et al. Abnormal beta-catenin and reduced axin expression are associated with poor differentiation and progression in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Pathol* 2006; 125 (4): 534-41.
- Bánkfalvi A, Krassort M, Buchwalow IB, Végh A, Felszeghy E, Piffkó J. Gains and losses of adhesion molecules (CD44, E-cadherin, and beta-catenin) during oral carcinogenesis and tumour progression. *J Pathol* 2002; 198 (3):343-51.
- Williams HK, Sanders DS, Jankowski JA, Landini G, Brown AM. Expression of cadherins and catenins in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1998; 27 (7):308-17.
- Furuse C, Cury PR, Altemani A, Pinto Júnior DS, de Araújo NS, de Araújo VC.  $\beta$ -catenin and E-cadherin expression in salivary gland tumors. *Int J Surg Pathol* 2006; 14 (3): 212-7.
- Miyake T, Tanaka Y, Kato K, Tanaka M, Sato Y, Ijiri R, et al. Gene mutation analysis and immunohistochemical study of  $\beta$ -catenin in odontogenic tumors. *Pathol Int* 2006;56 (12): 732-7.
- Ebrahimi M, Boldrup L, Wahlin YB, Coates PJ, Nylander K. Decreased expression of the p63 related proteins  $\beta$ -catenin, E-cadherin and EGFR in oral lichen planus. *Oral Oncol* 2008; 44 (7): 634-8.

24. Mignogna MD, Pannone G, Lo Muzio L, Staibano S, Bucci E. Catenin dislocation in oral pemphigus vulgaris. *J Oral Pathol Med* 2001; 30 (5): 268-74.
25. Sato K, Okazaki Y, Tonogi M, Tanaka Y, Yamane GY. Expression of  $\beta$ -catenin in rat oral epithelial dysplasia induced by 4-nitroquinoline 1-oxide. *Oral Oncol* 2002; 38 (8): 772-8.

### **Abstract**

The rise of oral cancer is often preceded by the appearance of some potentially malignant disorder, which can be defined as morphological changes in tissue in which a malignant neoplasia is more likely to rise than in clinically normal tissue. Thus, a set of histopathological changes associated with an increased likelihood of developing carcinomas define the presence of epithelial dysplasia that is not related to any specific clinical presentation. Several studies have been conducted with the aim of studying the carcinogenesis in an attempt to establish a laboratory technique that can indicate which potentially malignant disorders would be actually able to become malignant.  $\beta$ -catenin is an adhesion protein present in the epithelium. The detection of changes in its expression in cancer cells allowed the construction of hypotheses about its role in potentially malignant disorders. In this literature review, the authors aimed to gather information on immunohistochemical expression of  $\beta$ -catenin in oral epithelial dysplasia focusing on better understand oral carcinogenesis.

**Key words:** Mouth Neoplasms; Immunohistochemistry; Epithelium; Beta Catenin; Review Literature as Topic

### **Resumen**

El surgimiento del cáncer oral es a frecuentemente precedida por la aparición de algún trastorno potencialmente maligno, que puede definirse como cambio morfológico en el tejido en que hay mayor probabilidad de surgimiento de neoplasia maligna que en un tejido clínicamente normal. Por lo tanto, un conjunto de cambios histopatológicos asociados con una mayor probabilidad de desarrollar carcinomas define la presencia de displasia epitelial que no está relacionada con ningún cuadro clínico específico. Varios estudios han sido conducidos con el objetivo de estudiar la carcinogénesis en un intento de establecer una técnica de laboratorio capaz de indicar las enfermedades potencialmente malignas tienen la capacidad real de transformación maligna. La  $\beta$ -catenina es una proteína de adhesión presente en el epitelio. La detección de cambios de su expresión en las células de cáncer llevó a la construcción de hipótesis acerca de su papel en los trastornos potencialmente malignos. En esta revisión, los autores tenían por objeto reunir informaciones sobre la expresión inmunohistoquímica de  $\beta$ -catenina en displasias epiteliales orales mirando a una mejor comprensión de la carcinogénesis oral.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Boca; Inmunohistoquímica; Epitélio; Beta Catenina; Literatura de Revisión como Asunto