

## Câncer de pele não melanoma: revisão integrativa

*Non-melanoma skin cancer: an integrative review*

Cristiane Regina **GRUBER**<sup>1</sup>, Allan Fernando Giovanini **GIOVANINI**<sup>1</sup>, Thelma Larocca **SKARE**<sup>1</sup>, Graziela Junges Crescente **RASTELLI**<sup>1</sup>, Luiz Fernando **KUBRUSLY**<sup>1</sup>, Marcos Fabiano **SIGWALT**<sup>1</sup>, Fernando Issamu **TABUSHI**<sup>1</sup>, Jose Eduardo Ferreira **MANSO**<sup>2</sup>, Rafael Dib **POSSIEDI**<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O câncer de pele não melanoma compõe grupo de neoplasias com alta incidência na população mundial. É dividido em carcinoma basocelular e de células escamosas. Por ser de grande prevalência, entender o processo de oncogênese e a relação com íons, proteínas e receptores celulares no câncer de pele não melanoma pode contribuir para que novas terapêuticas sejam avaliadas.

**Objetivo:** Entender o processo da oncogênese dos tumores de pele não melanomas e sua relação com a imunolocalização do IP3R.

**Métodos:** Revisão integrativa da literatura com síntese de evidências. A base de dados foi o PubMed; a estratégia de busca: "carcinoma espinocelular, AND/OR carcinoma basocelular, AND/OR IP3R, AND/OR imunistoquímica". Foram considerados para revisão os trabalhos publicados entre 2018 e 2023. Foram incluídos 40 trabalhos, integralmente lidos e resumidos.

**Resultados:** Câncer de pele não melanoma são os tumores malignos mais comuns em todo o mundo, sendo 75-80% o carcinoma basocelular, e até 25% o de células escamosas. As interações moleculares de forma geral, envolvem grande participação de moléculas supressoras tumorais, assim como de procto-oncogenes. Além disso, canais iônicos voltagem dependente controlam o fluxo citosólico de íons, dentre eles o cálcio. O IP3R (receptor do fosfatidil inositol-3) permite a saída de cálcio do retículo endoplasmático para que seja utilizado pela célula para atividades fisiológicas como proliferação, angiogênese, motilidade e capacidade de invasão.

**Conclusão:** O IP3R, pelas características de expressão imunistoquímica, parece estar relacionado também, à fisiopatologia do câncer de pele não melanoma.

**PALAVRAS-CHAVE:** Carcinoma espinocelular. Carcinoma basocelular. IP3R. Imunistoquímica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Non-melanoma skin cancer comprises a group of neoplasms with a high incidence in the world population. It is divided into basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. As it is highly prevalent, understanding the process of oncogenesis and the relationship with ions, proteins and cellular receptors in non-melanoma skin cancer can contribute to the evaluation of new therapies.

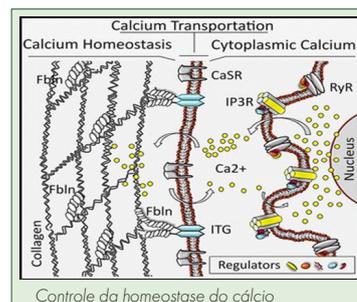
**Objective:** To understand the oncogenesis process of non-melanoma skin tumors and its relationship with the immunolocalization of IP3R.

**Methods:** Integrative literature review with evidence synthesis. The database was PubMed; the search strategy: "squamous cell carcinoma, AND/OR basal cell carcinoma, AND/OR IP3R, AND/OR immunohistochemistry". Works published between 2018 and 2023 were considered for review; 40 works were included, fully read and summarized.

**Results:** Non-melanoma skin cancer is the most common malignant tumor worldwide, with 75-80% being basal cell carcinoma, and up to 25% being cell carcinoma. Molecular interactions in general involve a large participation of tumor suppressor molecules, as well as procto-oncogenes. Furthermore, voltage-dependent ion channels control the cytosolic flow of ions, including calcium. The IP3R (phosphatidylinositol-3 receptor) allows the exit of calcium from the endoplasmic reticulum so that it can be used by the cell for physiological activities such as proliferation, angiogenesis, motility and invasion capacity.

**Conclusion:** The IP3R, due to its immunohistochemical expression characteristics, appears may also be related to the pathophysiology of non-melanoma skin cancer.

**KEYWORDS:** Squamous cell carcinoma. Squamous cell carcinoma. IP3R. Immunohistochemistry.



### Mensagem Central

As neoplasias de pele não melanoma (carcinoma basocelular e espinocelular) formam o grupo mais comum de todos os tipos de neoplasias. Embora ainda não estejam sendo pautado como canalopatias, tem sido sugerido que bombas e canais iônicos contribuem para a sua progressão por afetar a autofagia. Contudo, IP3R parece estar associado à fisiopatologia do câncer de pele não melanoma, mas a sua expressão não parece estar associada à agressividade tumoral.

### Perspectiva

Para que se possa entender de forma abrangente o mecanismo celular e molecular de todos os componentes envolvidos no câncer de pele não melanoma, se faz necessário o entendimento do seu processo de oncogênese e a correlação entre as características tumorais, a intensidade da marcação imunistoquímica e da interação do IP3R. Tais apontamentos deverão ser objeto de estudos futuros.

## INTRODUÇÃO

A transformação maligna é caracterizada pelo acúmulo de alterações genéticas, sendo a carcinogênese o processo pelo qual o câncer é gerado. Este processo inclui uma série de mutações e eventos epigenéticos nas vias de controle da divisão celular, apoptose, senescência, interações celulares e morte celular. As células constituintes do tumor apresentam índice de mutação mais alto quando comparado com células normais vizinhas. Associado a isso, há eficácia reduzida do sistema reparador de DNA. A perda de função dos genes responsáveis pela supressão tumoral resulta em proliferação descontrolada de telomerasas ativas que podem gerar replicação ilimitada. A produção de fatores de crescimento endotelial vascular promove angiogênese e inativação de moléculas de adesão, por exemplo E-caderinas, o que facilita migração celular e metástase. Mudanças no DNA, associados ao desenvolvimento do tumor, foram inicialmente descritas no câncer colorretal. As formas mais comuns de mutação têm origem em células somáticas, sendo predominantemente nas de origem epitelial (pele, mama, cólon, pulmão).<sup>1</sup>

O objetivo desta revisão foi entender o processo da oncogênese dos tumores de pele não melanomas e sua relação com a imunolocalização do IP3R.

## MÉTODOS

Trata-se de revisão integrativa da literatura com síntese de evidências. A base de dados escolhida foi o PubMed, utilizando a seguinte estratégia de busca: "carcinoma espinocelular, AND/OR carcinoma de células escamosas, AND/OR IP3R, AND/OR imunoistoquímica". Foram considerados para revisão os trabalhos publicados entre os anos de 2018 e 2023. Qualquer trabalho que discutisse o tema proposto foi inicialmente incluído na amostra. Após a leitura dos títulos e resumos, os que não abordaram a abrangência foram excluídos. Inicialmente foram identificados 58 trabalhos que atenderam à estratégia de busca previamente estabelecida. Após a leitura dos títulos e resumos, 18 textos foram excluídos por não tratarem adequadamente do tema proposto. Os 40 trabalhos restantes foram integralmente lidos e resumidos, e incluídos nesta revisão.

## RESULTADOS

O câncer de pele não melanoma, especificamente o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC), são os tumores malignos mais comuns em todo o mundo. Eles são mais frequentes entre os caucasianos, sendo 75-80% o CBC, e até 25% o CEC. Apresenta baixa taxa de mortalidade e de metástase. Tem como fatores de risco a radiação imunizante, a radiação UV e a imunossupressão (pacientes transplantados) apresentam aumento de sua incidência, principalmente CEC, sendo 40-250 vezes maior que na população geral, enquanto que o risco de CBC é 5-10 vezes maior. Além desses fatores, há risco associado a fatores genéticos, ou seja, predisposição por características fenotípicas como fototipo baixo.<sup>2</sup> Algumas síndromes também se associam

ao risco de câncer de pele não melanoma (CPNM), como xeroderma pigmentoso, albinismo oculocutâneo, epidermodisplasia verruciforme, epidermólise bolhosa distrófica, síndrome do carcinoma basocelular nevoide, síndrome de Bazex e de Rombo.

### Carcinoma basocelular (CBC)

O CBC é tumor constituído por células morfológicamente semelhantes às basais da epiderme, localmente invasivo, de crescimento lento associado a processo inflamatório crônico local e morbidade, incidindo preferencialmente na idade adulta e em mulheres<sup>3</sup>, e mais após os 40 anos de idade.<sup>4</sup> Ele é tumor epitelial que se desenvolve a partir de células tronco dentro do folículo piloso, sendo restrito à pele contendo unidade pilossebácea, originando-se na epiderme interfolicular ou infundíbulo folicular.<sup>5</sup>

Em relação à localização anatômica, acomete predominantemente áreas expostas ao sol, principalmente a cabeça (64%), particularmente a região nasal. Os diferentes subtipos histológicos têm predileção por diferentes áreas, sendo o CBC superficial de comum aparecimento no tronco enquanto o nodular na cabeça e pescoço.<sup>6</sup>

Caracteristicamente, ele quase nunca desenvolve metástase; cresce por anos no sítio de exposição contínua à radiação UV. As formas não agressivas - superficial e nodular - se desenvolvem de novo e mantêm crescimento sem se transformarem em formas mais agressivas - como morfeiforme - que tem crescimento invasivo localizado e destruição tecidual, mas sem progressão metastática.<sup>2</sup>

O desenvolvimento de CBC é muito relacionado à exposição solar exagerada e intermitente, que ocorre desde a infância. Queimaduras solares na infância, histórico familiar, uso de medicamentos fotossensibilizantes, exposição à radiação ionizante e a câmaras de bronzamento, imunossupressão e exposição a substâncias como arsênico, são fatores de risco.<sup>4</sup>

O diagnóstico diferencial inclui outros tumores derivados da unidade folicular como o tricoepitelioma. Imunoistoquimicamente, CBC se distingue do tricoepitelioma por ter maior expressão de BCL2 e CD10. CBC esclerodermiforme mostra maior expressão de receptor androgênico e menor células CK20 positivas.<sup>6</sup>

Os CBCs são classificados histologicamente em 6 subtipos: nodular, superficial, esclerodermiforme, infiltrativo, micronodular e metatípico. Se mais de um está presente na lesão é chamado de misto.<sup>7</sup> Os subtipos de baixo risco são: superficial, nodular, pigmentado, enquanto CBC esclerodermiforme, infiltrativo, micronodulares e basoescamoso são de alto risco e têm maior probabilidade de recorrência.<sup>8</sup>

### CBC nodular

É o subtipo mais comum, representando 60-80% de todos os CBCs.<sup>4</sup> A lesão típica é uma pápula perolada brilhante ou um nódulo com superfície lisa e presença de telangiectasias arboriformes, podendo apresentar ulceração. Suas variantes incluem: CBC ceratótico, CBC cístico ou nódulo-cístico e CBC adenoide.<sup>6</sup>

### CBC superficial

É responsável por aproximadamente 20% dos CBCs e acomete preferencialmente o tronco e extremidades, com padrão de crescimento horizontal, estando confinados à derme papilar, com menos de 1 mm de espessura.<sup>4,6</sup> Apresenta-se como mácula, pápula, placa eritematosa com ou sem escamas/crostas, quantidades variáveis de melanina, áreas de regressão. Como diagnóstico diferencial tem-se a queratose liquenoide e a doença de Bowen, além de doenças inflamatórias (dermatite, psoríase, lúpus). A positividade de BerEP4 ajuda a distinguir CBC de ceratose actínica.<sup>6</sup>

### CBC esclerodermiforme

É o subtipo menos comum e se assemelha a cicatriz ou placa de morfeia, visto na face e no pescoço, corresponde a 5-10% dos CBCs.<sup>4</sup> A superfície da lesão geralmente é lisa, com borda rosa ou esbranquiçada mal delimitada. Tem comportamento agressivo com destruição tecidual local, sendo altamente recidivante.<sup>9</sup>

### CBC fibroepitelial

Também chamado de fibroepitelioma de Pinkus ou tumor de Pinkus, é variante incomum; apresenta-se como placa séssil normocrômica ou rósea ou lesões papulonodulares pedunculadas com superfície lisa, que acomete tronco, comumente a região lombar, e geralmente ocorre em paciente com múltiplos CBCs superficiais. Tem estroma frouxo e é composto por filamentos finos de células basaloides.<sup>4</sup>

### Subtipos histopatológicos adicionais de CBC

O carcinoma basoescamoso, também chamado de CBC metaplásico, representa 1% de todos os CPNM; tem características histológicas basaloides e escamosas eosinofílicas de CEC, e pode se comportar como CEC ou CBC; porém, sugere-se que tenha capacidade metastática mais semelhante ao CEC.<sup>9</sup> CBC com característica pigmentar devido às células basais produtoras de melanina são os CBCs pigmentados e podem estar presentes em todos os subtipos.<sup>4</sup>

### Carcinoma de células escamosas - CEC

Ele exibe vários graus de diferenciação, podendo ser *in situ* ou invasor com potencial para metástase.<sup>10</sup> É câncer de pele não melanoma, o segundo mais comum.<sup>11,12</sup> Tem causa multifatorial e a radiação UV ou a dose de radiação UV acumulada, é o fator de risco mais comum para o desenvolvimento de CEC.<sup>13</sup> Caracteristicamente apresenta lesões precursoras (queratose actínica e doença de Bowen), progressão tumoral e potencial para desenvolver doença metastática.

O CEC é derivado de uma única célula de linhagem queratinocítica transformada, sendo os eventos genéticos precisos e o número e mutações necessárias para a malignização desconhecidos. Clones de p53 epidérmicos são precursores da displasia de células escamosas, sendo que a displasia leve antecede a moderada e a alta (CEC *in situ*), e o CEC invasivo se desenvolve a partir do carcinoma *in situ*.<sup>14</sup>

O prognóstico tem relação direta com o espessura, localização, diferenciação e capacidade de disseminação do tumor. Aqueles com espessura entre 2-6 mm têm risco de 6% de metastatização, enquanto que em tumores maiores é de 16%. Orelha externa e parte inferior do lábio são locais de alto risco com maior chance de metástase. A recorrência do tumor associa-se ao maior risco de metástase e com maior agressividade, sendo que CEC desmoplásicos tem maior taxa de recorrência.<sup>15</sup> Pior prognóstico ocorre nas variantes histopatológicas CEC acantolítico e adenoescamoso. Marcadores como EGFR, D2-40 e de transição epitelial para mesenquimal têm sido associados a prognóstico desfavorável. A expressão de PG-L1 tem sido associada a maior risco de metástase linfonodal.<sup>16</sup>

Os tumores invasivos podem ter diferentes graus de diferenciação. Os altamente diferenciados têm traços de queratinização e frequentemente invadem a epiderme apresentando margens bem delimitadas; além disso, extensões e cordões papilomatosos de epitélio escamoso levemente atípico crescem invadindo a derme. O verrucoso é variante de CEC altamente diferenciado e raramente metastatiza. CEC localmente invasivo, cerca de 5% dos casos, pode levar à metástase de linfonodos regionais e de órgãos à distância, com crescimento incontrolável e desfiguração substancial.<sup>12</sup>

Os tumores pouco diferenciados têm aspecto citológico mais anaplásico e o fenótipo de células escamosas pode, algumas vezes, ser identificado somente por imunistoquímica.<sup>10</sup> Já, o CEC desmoplásico pouco diferenciado tem maior grau de malignidade. Tumores pouco diferenciados têm risco de recorrência maior que os bem. Estágio da doença, modalidade de tratamento, tumor decorrente de tecido cicatricial e grau histopatológico são fatores de risco para recorrência.<sup>17</sup>

### Carcinoma espinocelular *in situ*

Também chamado de doença de Bowen, apresenta queratinócitos atípicos em toda a espessura da epiderme, além de pleomorfismo nuclear, apoptose e mitose. Apresenta a variante pagetoide e a pigmentada, em geral, como placa eritematosa descamativa ou placa levemente elevada (infiltrada), podendo surgir de uma lesão nova ou de queratose actínica pré-existente. Cabeça e pescoço são as localizações mais comuns, seguida pelo tronco e extremidades. Papulose bowenoide é variante que ocorre em verrugas genitais geralmente devido a infecção com cepa oncogênica (HPV 16 e 18).<sup>17</sup>

### Carcinoma invasivo de células escamosas

Em geral, surge em área cutânea danificada com o grau de atipia nuclear e celular variando entre e dentro dos tumores. Apresenta crescimento lento a rápido, podendo ter dor, parestesia local. Acomete frequentemente couro cabeludo calvo, rosto, pescoço, antebraços e dorso das mãos, além das pernas. São papulonodulares, mas podem ser em placas, papilomatosos ou exofíticos. Escamas, hiperkeratose, crostas, erosões, ulcerações podem estar presentes. O CEC bem diferenciado aparece em áreas da epiderme com alterações, como

em queratose actínica, por exemplo. CEC pouco diferenciado tem caráter progressivo e culmina em tumores altamente infiltrativos.<sup>2,10</sup> O estadiamento do CEC baseia-se no tamanho do tumor (diâmetro) e na profundidade invasiva.<sup>9</sup>

### **Carcinoma verrucoso**

É uma variante clinicopatológica bem diferenciada de CEC. Pode estar associado ao HPV, tende a ocorrer em adultos de meia idade e mais velhos. É doença maligna de baixo grau e tem 3 subtipos: epiteloma cuniculatum (planta do pé), condiloma acuminado gigante da genitália (tumor de Buschke-Lowenstein) e papilomatose oral florida (mucosa oral). Clinicamente apresenta-se como grandes tumores exofíticos, papilomatosos ou com superfícies verrucosas.<sup>2</sup>

### **Diagnóstico e tratamento do CPNM**

Para diagnóstico utiliza-se a dermatoscopia. Ao se deparar com lesão suspeita, utiliza-se o aparelho dermatoscópio, que consiste em método não invasivo, através do qual, por meio de uma janela óptica, é possível a visualização de estruturas da epiderme, da junção dermoepidérmica e da derme papilar. Outros métodos, como a microscopia confocal e tomografia óptica também podem ser utilizados. Tanto CBC, quanto CEC são estratificados em tumores de baixo ou alto risco de recorrência e, com base nesta classificação, diretrizes da National Comprehensive Cancer Network orientam o tratamento da neoplasia.<sup>15</sup> Dentre as opções de tratamento, para ambas as neoplasias, encontram-se: o tratamento cirúrgico precoce<sup>12</sup>, que compreende na exérese da lesão tumoral com margem de segurança a fim de que se possa garantir a retirada completa do tumor, prevenindo recidivas locais; a criocirurgia, terapias tópicas, quimioterapias intralesionais, terapia fotodinâmica e radioterapia. Imunomoduladores são utilizados com o intuito de estimular o sistema imunológico a controlar o processo de carcinogênese.<sup>12</sup>

Tanto em infiltrados tumorais de CBC, quanto de CEC, células T reguladoras são identificadas, o que pode ser explicado pelo recrutamento de células imunossupressoras pelas tumorais, favorecendo o desenvolvimento do câncer.<sup>18</sup>

Nesse sentido, terapias-alvo direcionadas a ligantes superexpressos no tecido tumoral tem sido desenvolvidos. Dentre eles, tem-se inibidores CTLA-4, ipilimumabe, que resulta em ativação dos linfócitos T efetores; bloqueador da PD-1 ou do PD-L1, nivolumabe, que promove a inibição da apoptose dos linfócitos T efetores; inibidor do EGFR, cetuximabe, que leva à indução de respostas imunes inatas e adaptativas em tumores que dependem dessa via no processo de oncogênese.<sup>1,2,19,20</sup>

### **Autofagia**

A autofagia é processo celular no qual a célula degrada e recicla seus próprios constituintes, sendo considerada como processo biológico que desempenha papel pró-sobrevivência celular. É via intracelular para a degradação de proteínas de vida longa e organelas danificadas, sendo, em essência, processo de reciclagem que permite às células sobreviverem à depleção de

oxigênio e nutrientes. De fato, em condições fisiológicas basais, a autofagia é deflagrada por algum estresse oxidativo, e participa da manutenção da homeostase celular normal, agindo pela eliminação de proteínas defeituosas, agregados de proteínas e organelas danificadas. No estresse, a autofagia mobiliza várias fontes de energia, fornece nutrientes e remove elementos potencialmente danosos à célula. Vários tipos de autofagia foram descritos em mamíferos, incluindo a mediada por chaperonas (tipo de autofagia exclusivo de proteína), a microautofagia e a macroautofagia, que é conhecida classicamente como autofagia, podendo ser seletiva ou não seletiva, dependendo do fator indutor. Respostas autofágicas adaptativas podem ser conduzidas por maior disponibilidade de substratos ("oferta") ou por uma necessidade acumulada de funções autofágicas ("demanda"). Situações de aumento da oferta surgem em resposta a perturbações da homeostase, resultando em degradação autofágica de entidades intracelulares selecionadas. Por outro lado, situações de maior demanda refletem o estabelecimento de condições de estresse (de natureza metabólica, física ou química), ao qual as células se adaptam.<sup>21</sup>

A macroautofagia ocorre com sequestro de substratos em autofagossomos, diferentemente da autofagia por chaperonas, enquanto a microautofagia envolve o sequestro de material celular diretamente por meio de invaginações membranosas formadas na superfície de endossomos ou lisossomos. A autofagia inicia com a formação de um fagóforo, que se expande em um autofagossomo de dupla membrana enquanto envolve uma porção do citoplasma. O autofagossomo pode se fundir com endossomo (produto da endocitose) formando o anfissomo. Autofagossomo ou anfissomo se fundem com lisossomo que fornece enzimas. Estas, no interior do autolisossomo, promovem degradação do conteúdo sequestrado.<sup>22</sup>

É importante ressaltar que as respostas autofágicas adaptativas não são processos isolados, ocorrendo no contexto de mecanismos que visam a manutenção das funções celulares e orgânicas em resposta ao estresse. Nesse sentido, sabe-se que o processo da autofagia é dividido em 3 etapas: iniciação, alongamento, fechamento do autofagossomo.

A produção de inositol trifosfato (IP3) por meio da ativação de fosfolipase C (PLC), causa liberação de Ca<sup>2+</sup> do retículo sarcoplasmático (RS) mediado pelo receptor de inositol trifosfato (IP3R), e esse aumento na concentração intracelular é responsável pela ativação de mTOR, proteína chave na síntese proteica. Não obstante, a autofagia tem sido implicada em vários processos fisiológicos, os quais inclui desenvolvimento embrionário, diferenciação celular, imunidade inata e adaptativa, senescência, extensão do tempo de vida. Portanto, não é inferência incitar que a desregulação da autofagia também possa estar associada a diversas entidades patológicas, incluindo o câncer.<sup>22</sup>

Como citado anteriormente, a autofagia é processo caracterizado pela degradação lisossômica de componentes intracelulares. O processo depende de grande rede de moléculas e muitas proteínas regulem a

autofagia, dentre elas, beclina-1, IP3, v-ATPase.<sup>23</sup> Esta, envolvida em funções fisiológicas e patológicas, pode ter efeitos supressores e promotores na tumorigênese, como promover sobrevivência de células tumorais, progressão e recorrência tumoral.<sup>24</sup>

Embora a autofagia possa ter implicações negativas no crescimento do tumor, parece que a principal ação deste processo biológico ajuda as células neoplásicas a suportar o estresse ambiental. Nesse sentido, durante a hipóxia, a autofagia demonstrou ser essencial para a sobrevivência de vários tipos de células, incluindo o enterócito do cólon humano e linhagens de carcinoma da próstata.<sup>25</sup>

O processo é o cerne de processo de degradação catabólica, em que macromoléculas citoplasmáticas, proteínas agregadas, organelas danificadas ou tecidos e células em que são degradadas no ambiente extracelular, são fagocitadas, entregues aos lisossomas intracelular, digeridos por hidrolases lisossomais, tendo-se como resultado a geração de nucleotídeos, aminoácidos, ácidos graxos, açúcares e ATP.<sup>26</sup> Essa autodigestão celular sustenta o metabolismo celular de célula tumoral e a sua sobrevivência durante a inanição e o estresse.<sup>27,28</sup>

A motilidade celular é baseada em alterações dinâmicas na forma envolvendo ciclos contínuos de formação de pseudópodes com polimerização de citoesqueleto intracelular e formação de filamentos de actina, que, quando contrátil, estimula a migração por estímulo. A entrada de  $Ca^{2+}$  é necessária para a ativação deste processo, com a criação de ambiente de eletrovoltagem dependente e favorecimento de contrações celulares e por consequência movimentações celulares.<sup>29</sup>

É importante salientar que os metabólitos derivados do lisossoma e os produtos de degradação não são reciclados apenas para dar suporte à senescência celular e para sustentar a sua biossíntese durante o estresse celular, mas também para impactar na migração e infiltração celular, uma vez que em tumores, esses fenômenos parecem participar do processo de infiltração e metástase, favorecendo polimerização de proteínas que criam pseudopodia.<sup>30</sup>

### Regulação da autofagia

Está bem estabelecido que as organelas de armazenamento de cálcio intracelular desempenham papel na iniciação e progressão da autofagia basal. Este fenômeno está relacionado à energização dependente de  $Ca^{2+}$  das mitocôndrias por meio de eventos basais e constitutivos de liberação de  $Ca^{2+}$  do retículo endoplasmático. Este é evento mediado por canais denominados receptor fosfatidil Inositol-3 (IP3R), os quais permitem a entrada da demanda de cálcio no ambiente intracelular e que também estão envolvidos na sustentação da bioenergética mitocondrial. Esses canais conduzem a produção de NADH e a síntese de ATP subsequente, fornecendo continuamente  $Ca^{2+}$  para a mitocôndria.<sup>31</sup> Simultaneamente, tanto a entrada de  $Ca^{2+}$  quanto a exocitose de moléculas ácidas em face a degradar o ambiente extracelular para que sirva de substrato à autofagia são importantes no câncer.

Os íons cálcio regulam muitos processos celulares, pois qualquer estímulo resulta em liberação de cálcio do retículo endoplasmático. A regulação fisiológica por canais iônicos da membrana plasmática é rigidamente regulada por seus mecanismos de passagem intrínsecos, que por sua vez são controlados pela presença de fatores físicos ou químicos endógenos ou exógenos específicos. Quando abertos, os canais iônicos passam seletivamente através de certas espécies de íons em seu gradiente eletroquímico, o que afeta características celulares básicas como: 1) potencial de membrana devido à geração de corrente iônica transmembrana; 2) volume celular devido ao movimento transmembrana acoplado a água para compensar a alteração intracelular tonicidade; e 3) o estado das vias de sinalização intracelular devido a mudanças na(s) interação(ões) íon-molécula(s) efetora(s). Dependendo do número total de canais iônicos por célula e da densidade de sua distribuição na membrana da superfície celular, os fluxos iônicos associados à sua ativação podem produzir mudanças globais ou locais restritas. Além dos mecanismos do citoesqueleto, migrações celulares são suportadas pela perturbação do volume local conduzida por fluxo transmembrana de outros íons osmoticamente ativos. Uma série de canais iônicos foram implicados nos comportamentos migratórios de vários tipos de células cancerosas por meio da facilitação específica da forma celular e das perturbações do volume celular. A ativação desses canais é frequentemente secundária às mudanças de concentração de  $Ca^{2+}$ , que são intrínsecas às células migratórias e envolve intermediários dependentes de  $Ca^{2+}$  que traduzem o sinal de  $Ca^{2+}$  intracelular em atividade de canal.<sup>32</sup>

Conforme citado previamente, a autofagia depende de uma grande rede de moléculas e muitas proteínas regulam o processo, dentre elas, IP3.

### Canais de cálcio e IP3R

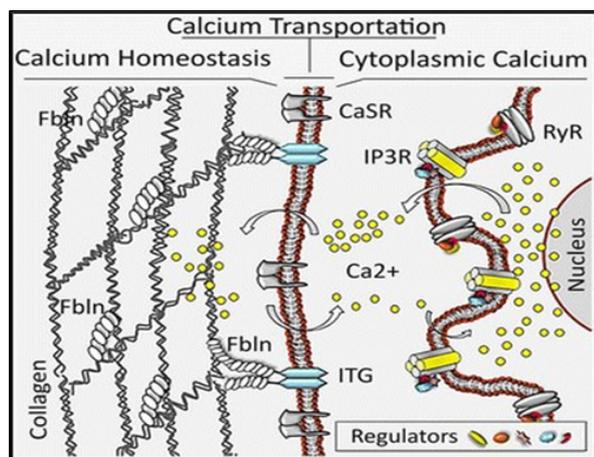
O  $Ca^{2+}$  é regulador e cofator de vários processos celulares, incluindo os de curta duração, como contração e secreção, bem como respostas de longa duração, como transcrição gênica, secreção, apoptose, autofagia, diferenciação celular. Na célula é armazenado em organelas, principalmente no retículo endoplasmático, que libera  $Ca^{2+}$  para o citoplasma e para outras organelas por receptores de rianodina (RyRs) e receptores inositol 1,4,5- trifosfato (IP3R).<sup>33</sup>

Até o momento, a maioria dos relatos considerando os canais iônicos como reguladores da autofagia concentra-se nos permeáveis ao cálcio. Isso não é um fato surpreendente quando se leva em conta a importância particular desse íon para a célula. O  $Ca^{2+}$  é mensageiro intracelular que influencia quase todos os aspectos da vida celular. É mantido em concentração muito baixa no citosol (oscila entre 0,1 e 10  $\mu M$ ) e existe um gradiente acentuado de  $Ca^{2+}$  através da membrana plasmática. Apesar deste gradiente eletroquímico transmembrana favorável, o  $Ca^{2+}$  tem a sua entrada na célula restringida, pois é mediada por canais e transportadores específicos. Nenhum outro íon pode ostentar tais características. Aumentos da concentração citosólica de  $Ca^{2+}$  afetam

uma variedade de processos celulares, incluindo transcrição gênica, proliferação celular, diferenciação, excitose, excitabilidade e até morte celular.<sup>34</sup>

Para garantir a sinalização adequada, os sinais de cálcio são gerenciados por um conjunto complexo de elementos reguladores conhecido como “complexo de ferramentas de sinalização de Ca<sup>2+</sup>”, fornecendo vias de entrada do íon, modulando a força motriz para a processo e também fornecendo vias intracelulares para captação/liberação em organelas celulares. Dessa forma, os canais permeáveis ao cálcio controlam indiretamente uma variedade de processos celulares dependentes, como proliferação celular, apoptose e autofagia.<sup>33</sup>

A sinalização de Ca<sup>2+</sup>, que modula o fluxo autofágico basal como alvo mecanicista do fluxo autofágico, é controlado indiretamente pela depleção do armazenamento de Ca<sup>2+</sup> no retículo endoplasmático (RE) por meio do vazamento basal, que comumente ocorre por falha de um dos canais, denominado receptor fosfatidil inositol-3 (IP3R). O Ca<sup>2+</sup> sérico é regulado pelo CaSR gene e os reguladores da homeostase do íon incluem o próprio receptor, que ajusta o nível de cálcio citoplasmático com base em concentrações extracelulares, e os receptores de inositol 1,4,5-trifosfato (IP3R), responsáveis pelo equilíbrio do retículo citoplasmático, mitocondrial e endoplasmático (Figura).<sup>35</sup>



Fonte: Wang, et al. (2018)

**FIGURA** - Controle da homeostase do cálcio

IP3R é complexo glicoproteico de membrana que atua como canais intracelulares capazes de liberar Ca<sup>2+</sup> dos estoques mediante ativação por IP3 e modulação por Ca<sup>2+</sup>.<sup>36</sup> O receptor de IP3 é uma família de canais controlados por ligantes: tipo 1 (IP3R1), tipo 2 (IP3R2) e tipo 3 (IP3R3), com cerca de 30kDa. As isoformas têm a propriedade de se agrupar em homo ou heterotetrâmeros para formar canais funcionais e se localizam no retículo endoplasmático, Golgi, envelope nuclear e retículo nucleoplasmático.<sup>33</sup>

A estrutura do IP3R pode ser dividida em 3 domínios: 1) supressor que reduz a afinidade do IP3R para IP3, porém é necessária a abertura do canal; 2) regulatório citosólico central; 3) gatekeeper, também chamado de domínio de acoplamento C-terminal, que é fundamental

para a atividade do canal, pois mutações no domínio ou sua interação com anticorpos resulta em um cálcio não funcional. As diferentes isoformas exibem propriedades diferentes e padrões de expressão específicos de tecido e célula, com ampla distribuição tecidual, sendo especialmente abundante no cerebelo e na maior parte do sistema nervoso central, enquanto IP3R2 é expresso tanto em células musculares lisas vasculares, tireoide, útero, linfócitos, quanto no músculo cardíaco, no fígado, nos rins e nos tecidos epiteliais. Já IP3R3, é marcado em células endoteliais, testículos, pâncreas, baço, trato gastrointestinal e timo.<sup>33</sup>

Em resposta a estímulos extracelulares como hormônios, fatores de crescimento e neurotransmissores, que se ligam a receptores acoplados a proteínas com a proteína G ou a tirosina cinase, há recrutamento de diversos mensageiros celulares, incluindo a fosfolipase C que, uma vez ativada, induz a hidrólise do fosfatidilinositol 4,5-bifosfato em diacilglicerol e inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), ligante do IP3R.<sup>33</sup> IP3 então difunde-se ao longo da célula e se liga ao receptor específico, promovendo a liberação de cálcio do armazenamento no retículo endoplasmático e em algumas células do sistema imunológico, na membrana plasmática. Com isso, pode haver proliferação, diferenciação e morte celular, podendo ser, por isso, alvo terapêutico para modular resposta imune no câncer, assim como na autoimunidade.<sup>25</sup>

Além da apoptose, o IP3R também regula a autofagia, proliferação celular, fertilização e desenvolvimento. Antagonistas de IP3R induzem a autofagia ao interromper complexo molecular formado pela interação de IP3R e beclina-1.<sup>25</sup>

Geralmente os IP3Rs afetam a morte celular e a sobrevivência mediando a liberação de Ca<sup>2+</sup> do retículo endoplasmático e subsequentemente afetando os processos regulados pelas mitocôndrias, incluindo processos bioenergéticos e apoptose. Além disso, várias isoformas IP3R podem ter funções distintas, dependentes não apenas de suas propriedades funcionais, mas também de sua localização subcelular. As células cancerígenas se tornam dependentes em cálcio mediado por IP3R, sendo essencial para a sobrevivência do tumor.<sup>33</sup> Muitas proteínas, como BCL2, são essenciais para os processos oncogênicos e funcionam como reguladores de IP3R.

Muitas características do câncer, como migração, invasão, proliferação excessiva, evasão da apoptose e angiogênese, entre outras, são sustentadas por metabolismo alterado. Alterações podem ser evidenciadas como mudanças no consumo de nutrientes (aumento da utilização de glutamina), mudanças nas mitocôndrias para favorecer a síntese de lipídios e nucleotídeos para apoiar o crescimento e geração de oncometabólitos que favorecem a proliferação e invasão de células cancerígenas.<sup>33</sup> Vários oncogenes podem suprimir eventos pró-apoptóticos de liberação de Ca<sup>2+</sup> mediados por IP3Rs e isso pode ocorrer por meio de diferentes mecanismos. Primeiro, oncogenes podem interagir diretamente com IP3Rs. Por exemplo, o Bcl-2 anti-apoptótico tem como alvo o domínio modulador central dos IP3Rs, suprimindo assim a atividade excessiva

de IP3R e protegendo as células contra eventos pró-apoptóticos de liberação de Ca<sup>2+</sup>. Alternativamente, os oncogenes podem exercer modificações pós-transducionais de IP3Rs.

Não apenas os oncogenes, mas também os supressores tumorais regulam os IP3Rs. O produto do gene BRCA1, por exemplo, se liga e promove a atividade do IP3R. Isso fundamenta a sensibilidade adequada à apoptose das células que expressam o gene, enquanto as mutações oncogênicas falham em envolver os IP3Rs e, assim, promovem a resistência à apoptose. Nesses casos há modificações no fluxo de Ca<sup>2+</sup>. Foi descrito que no pâncreas, no carcinoma de mama, no câncer de colorretal, glioblastoma, no câncer gástrico e no câncer de pulmão há aumento nos níveis da isoforma IP3R, sendo IP3R3 a isoforma predominante, seguido por IP3R2. Pode-se especular que essas células tenham melhor aptidão do metabolismo mitocondrial e função lisossômica que lhes fornecem vantagem proliferativa e de sobrevivência, sendo essencial para a sobrevivência das células cancerosas.<sup>33</sup>

Curiosamente, beclina-1 foi identificada como proteína que interage com IP3R, diretamente, por almejar o domínio de ligação N-terminal de IP3R. Esta associação parece se correlacionar com a regulação negativa da autofagia por canais IP3R alimentando Ca<sup>2+</sup> na mitocôndria. Tal evento é necessário para a produção de ATP havendo supressão de beclina-1 e por consequência inibição da proteína enzimática, denominada de quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) o que supre a autofagia a jusante.<sup>37,38</sup> No entanto, além de papel supressor de autofagia para IP3Rs, parece ser absolutamente necessária para a regulação positiva da autofagia em resposta à fome.<sup>37</sup>

## CONCLUSÃO

Como já definido em outras neoplasias, o IP3R, pelas características de expressão imunohistoquímica, parece estar relacionado também, à fisiopatologia do CPNM. A expressão de IP3R em câncer de pele não melanoma pode se relacionar a uma nova ferramenta de abordagem terapêutica conservadora. Apesar da indicação para o tratamento de CPNM em áreas de alto risco ser, até o momento, principalmente a cirurgia, acredita-se que, futuramente, assim como já acontece para outras neoplasias e também com câncer de pele no âmbito de desenvolvimento de imunomoduladores, com o entendimento das relações moleculares na fisiopatologia e capacidade invasora de tais neoplasias, seja possível a utilização de abordagens mais conservadoras. Além disso, tal compreensão pode se estender para a abordagem de lesões pré-cancerosas, como as queratoses actínicas, com o intuito de prevenir a evolução para o CPNM.

### Afilição dos autores:

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>3</sup>Ross Tilley Burn Centre, Sunnybrook Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada

### Correspondência:

Cristiane Regina Gruber

Email: cristiane\_gruber@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Como citar:

Gruber CR, Giovanini AFG, Skare TL, Rastelli GJC, Kubrusly LF, Sigwalt MF, Tabushi FI, Manso JEF, Possiedi RD. Câncer de pele não melanoma: revisão integrativa. *BioSCIENCE* 2023; 81(2):80-87

### Contribuição dos autores

Conceituação: Cristiane Regina Gruber

Análise formal: Allan Fernando Giovanini, Thelma Larocca Skare

Investigação: Cristiane Regina Gruber

Metodologia: Allan Fernando Giovanini

Supervisão: Thelma Larocca Skare, Graziela Junges Crescente Rastelli

Redação (esboço original): Marcos Fabiano Sigwalt, Jose Eduardo Ferreira Manso, Rafael Dib Possiedi

Redação (revisão e edição): Fernando Issamu Tabushi, Luiz Fernando Kubrusly

Recebido em: 04/06/2023

Aceito em: 10/08/2023

## REFERÊNCIAS

1. INCA (Instituto Nacional de Câncer - Brasil). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>. Capturado em maio de 2023.
2. Pimentel ER, Pereira GA, Alves ACF. Neoplasias malignas da epiderme. In: Belda Junior, W.; Di Chiacchio, N.; Criado, P.R. Tratado de Dermatologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2018. p. 1929-1943.
3. Cameron MC, et al. Basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(2): 303-17.
4. Naik PP, Desai MB. Basal cell carcinoma: A narrative review on contemporary diagnosis and management. *Oncol Ther*. 2022; 10: 317–335.
5. Seidl-Philipp M, et al. Known and new facts on basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021; 19(7): 1021-41.
6. Messina J, et al. Basal cell carcinoma. In: Elder, D.E., Massi, D.M., Scolyer, R.A., Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. WHO 2018. 4ª ed. 11:26-34.
7. Cerci FB, Kubo EM, Werner B. Comparação entre os subtipos de carcinomas basocelulares observados na biópsia pré-operatória e na cirurgia micrográfica de Mohs. *An Bras Dermatol*. 2020; 95(5): 594-601.
8. Kim DP, Kim DP, Kus KJ, et al. Basal cell carcinoma review. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2019; 33:13–24.
9. NCCN-Guidelines Basal Cell Skin Cancer 2022. Disponível em: <https://www.nccn.org/home>. Acessado em 10.02.2023.
10. Murphy GF, et al. Squamous cell carcinoma. In: Elder, D.E., Massi, D.M., Scolyer, R.A., Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. WHO. 2018. 4ª ed. 11: 35-45.
11. Cunha AL, Lena T, Giachero V. Atualização do estadiamento de carcinomas cutâneos: Revisão bibliográfica. *Rev. Bras. Cir. Plast*. 2019; 34(S1): 107-111.
12. Weber MB, et al. Carcinoma espinocelular avançado e imunoterápicos: novas perspectivas terapêuticas. *Surg Cosmet Dermatol*. 2021; 13: e20210023.
13. Pinto EB, et al. Carcinoma de células escamosas cutâneo-invasivo - Relato de caso. *Surg Cosmet Dermatol*. 2018; 10(3): 276-279.
14. Pulitzer MM, et al. Squamous cell carcinoma. In: Elder, D.E., Massi, D.M., Scolyer, R.A., Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. WHO. 2018; 4ª ed. 11: 35-45.
15. Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019; 33(1): 1-12.
16. Cañueto J, et al. A review of terms used to define cutaneous squamous cell carcinoma with a poor prognosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 111(4): 281-290.
17. Chang MS, Azim M, Demehri S. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: The Frontier of Cancer Immunoprevention. *Annu Rev Pathol*. 2022; 24(17): 101-119.
18. Hall ET, et al. Immunologic characteristics of nonmelanoma skin cancers: implications for immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020; 40: 1-10.

- 
- 19.** Ferris RL, et al. Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety in checkmate 141 by prior cetuximab use. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(17): 5221-30.
- 20.** Lee A, Duggan S, Deeks ED. Cemiplimab: a review in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Drugs.* 2020; 80(8): 813-9.
- 21.** Silva GC, et al. Autofagia e câncer: uma revisão da literatura. *Res. Soc. Dev.* 2020; 9(9): e584997493.
- 22.** Klionsky D, et al. Autophagy in major human diseases. *The EMBO Journal.* 2021; 40(19): e108863.
- 23.** Tran S, Farlie WD, Lee EF. BECLIN1: Protein Structure, Function and Regulation. *Cells.* 2021; 10(6): 1522.
- 24.** Bi C, et al. High Beclin-1 and ARID1A expression correlates with poor survival and high recurrence in intrahepatic cholangiocarcinoma: a histopathological retrospective study. *BMC Cancer.* 2019; 19: 213.
- 25.** Wang Y, Wu N, Jiang N. Autophagy provides a conceptual therapeutic framework for bone metastasis from prostate cancer. *Cell Death and Disease.* 2021; 12: 909.
- 26.** Li X, He S, Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer. *Mol Cancer.* 2020 Jan 22; 19(1): 12. doi: 10.1186/s12943-020-1138-4.
- 27.** Huang T, et al. Autophagy and hallmarks of cancer. *Crit Rev Oncog.* 2018; 23(5-6): 247-267.
- 28.** Singh SS, et al., Dual role of autophagy in hallmarks of cancer. *Oncogene.* 2018; 37(9): 1142-1158.
- 29.** Bong AHL, Monteith GR. Calcium signaling and the therapeutic targeting of cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2018; 1865(11): 1786-1794.
- 30.** Antunes F, et al. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? *Clinics.* 2018; 73(S,1): e814s.
- 31.** Giovanini AF, et al. Immunolocalization of IP3R and V-ATPase in Ameloblastomas. *Head Neck Pathol.* 2020; 14(2): 392-398.
- 32.** Carbone E, Mori Y. Ion channelopathies to bridge molecular lesions, channel function, and clinical therapies. *Pflugers Arch.* 2020; 472(7): 733-738.
- 33.** Ahumada-Castro U, et al. In the right place at the right time: Regulation of cell metabolism by IP3R-mediated inter-organelle Ca<sup>2+</sup> fluxes. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 629522.
- 34.** Wang L, et al. Calcium and CaSR/IP3R in prostate cancer development. *Cell Biosci.* 2023; 8(16).
- 35.** Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signaling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2000; 1(1): 11–21.
- 36.** Rezuchova I, et al. Type 3 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor has antiapoptotic and proliferative role in cancer cells. *Cell Death Dis.* 2019; 10(3): 186.
- 37.** Li P, et al. Beclin 1/Bcl-2 complex-dependent autophagy activity modulates renal susceptibility to ischemia-reperfusion injury and mediates renoprotection by Klotho. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 318(3): F772-F792.
- 38.** Xu H., Qin Z. Beclin 1, Bcl-2 and autophagy. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1206: 109-126.