

Moléculas de Adesão e Câncer Oral: Revisão de Literatura

Adhesion Molecules In Oral Cancer: Review

GORDÓN-NUÑEZ, Manuel Antonio*
 LOPRES, Fernanda Ferreira*
 CAVALCANTE, Roberta Barroso*
 SOUZA, Lélia Batista de**
 FREITAS, Roseana de Almeida**
 PINTO, Leão Pereira**

RESUMO

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura onde se evidencia que as moléculas de adesão desempenham um importante papel nos processos fisiológicos celulares, através das interações célula-célula, célula-matriz extracelular. Sua expressão alterada pode estar associada aos diversos e complexos mecanismos envolvidos no comportamento biológico do câncer oral, podendo aumentar o potencial metastático de células tumorais.

PALAVRAS-CHAVE:

Câncer. Moléculas de adesão. Cavidade oral.

INTRODUÇÃO

O entendimento do comportamento biológico das neoplasias malignas da cavidade oral tem sido alvo de vários estudos (BANKFALVI et al., 2002; CONACCI-SORRELL et al., 2002), pois as decisões terapêuticas baseadas no sistema tumor-nódulo linfático-metástase (TNM) associado com a gradação histológica convencional (OMS) tem se mostrado insatisfatório como indicador prognóstico (BANKFALVI et al., 2000).

A adesão celular está envolvida nos quatro eventos mais importantes da célula: proliferação, migração, diferenciação e morte, assim qualquer alteração gera consequências para o seu comportamento (THOMAS et al., 1997). Trabalhos recentes evidenciam que a metástase é o parâmetro clínico mais significativo para prever sobrevida após 5 anos, de pacientes com carcinoma epidermóide oral (CEO) e a combinação de aspectos histológicos e fenótipos de moléculas de adesão constitui um modelo de avaliação do potencial metastático de CEO (YANAMOTO et al., 2002).

O câncer representa uma das principais causas de morte em seres humanos em todo o mundo, caracterizando-se por apresentar crescimento agressivo e alta capacidade de disseminação das células neoplásicas através do estroma tumoral, ganhando os tecidos circunvizinhos e promovendo metástase à distância. O câncer oral embora não seja tão prevalente, também apresenta estas mesmas características do câncer geral.

Proteínas de superfície celular estão envolvidas na adesão de uma célula a outra e entre célula e matriz extracelular. Suas estruturas e funções levaram à classificação dessas moléculas de adesão em diversos gru-

pos: integrinas, caderinas, selectinas e membros da superfamília das imunoglobulinas (PETRUZZELLI; TAKAM; HUMES, 1999). O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura, que tem por objetivo contribuir para o melhor conhecimento do papel das moléculas de adesão e sua relação com o câncer oral.

REVISÃO DE LITERATURA

Integrinas

As integrinas constituem uma família de receptores da superfície celular que mediam as interações célula-célula, célula – matriz extracelular (MEC). Cada integrina é constituída por uma subunidade α e uma subunidade β , ligadas não covalentemente, dependentes de cátions divalentes de Ca^{++} e Mg^{++} (JONES; WATT; SPEIGHT, 1997; TOYOSHIMA et al., 1999). As interações adesivas célula-célula e célula-MEC constituem funções essenciais no controle da morfogênese e reparo tecidual, migração celular controlada e formação de barreiras epiteliais, sendo esses processos mediados pelas integrinas (MIZE-JEWSKI, 1999).

Atualmente, o foco dos estudos tem sido direcionado à pesquisa das integrinas e seu papel fundamental no crescimento tumoral e na metástase, uma vez que, alterações na topografia, expressão e/ou função dessas moléculas podem representar um mecanismo potencial para a adesão perturbada e/ou reorganização citoesquelética das células transformadas (KAWANO et al., 2001), as quais levam a uma proliferação e desdiferenciação descontroladas, promovendo o surgimento de células malignas com capacidade de invadir os tecidos subjacentes e até promover metástase a distância (ALBELDA, 1993).

Alguns autores observaram a expressão alterada de integrinas em neoplasias malignas da mucosa oral, variando entre os tumores e até, entre diferentes áreas de um mesmo tumor, podendo, a subregulação da expressão ou extensa perda focal, geralmente, estar associada com perda de diferenciação celular, enquanto que a expressão aumentada de outras integrinas como a $\alpha_5\beta_1$ pode ser associada à perda de diferenciação e pobre prognóstico (HUANG; ZHANG; PARK, 2000; JONES; WATT; SPEIGHT, 1997).

As integrinas $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$ são geralmente expressas nos epitélios estratificados escamosos, mediando adesões célula-célula, célula-MEC, enquanto que a $\alpha_6\beta_4$ é conhecida como um componente dos hemidesmossomos, mediando a ancoragem estável das células da camada basal à membrana basal. Diversos estudos têm associado a perda de expressão de integrinas, principalmente de $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$ e $\alpha_6\beta_4$ em CEOs exibindo pobre diferenciação celular (KOIVISTO et al., 2000; MARAGOU et al., 1999; THORUP et al., 1998).

Thorup et al. (1998) realizaram um estudo para avaliar se a expressão das integrinas $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$ e $\alpha_6\beta_4$ e da laminina 5 poderia ser usada como marcador de transformação maligna em 18 CEOs, 21 leucoplasias e 11 espécimes de gengiva livre com inflamação crônica. Foi observada perda focal da integrina $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_4$ e da laminina 5 no *front* de invasão de CEOs pobremente diferenciados, embora, tenha-se observado uma tendência a forte expressão da integrina $\alpha_2\beta_1$. Nos outros espécimes, observou-se alteração na expressão da laminina 5 e das integrinas $\alpha_3\beta_1$ e $\alpha_6\beta_4$ nas células da camada basal, além de perda de expressão da integrina $\alpha_3\beta_1$ nas células suprabasais das leucoplasias. Assim, concluíram que

* Doutorandos do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral - Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

** Professores Doutores do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

nas lesões por eles avaliadas, a expressão das integrinas e laminina 5 não pode ser usada como marcador de malignidade.

Maragou et al. (1999) observaram que uma reduzida intensidade de expressão de integrinas nos CEOs, mas que a perda da integrina $\alpha_2\beta_1$ foi fortemente correlacionada com essas lesões podendo isto ter algum valor prognóstico no comportamento do CEO.

A integrina $\alpha_5\beta_1$ é relatada como receptor para fibronectina/tenascina, encontrada no tecido normal e sua expressão tem sido relacionada no reparo tecidual. Sua expressão é reduzida em estudos com carcinomas epidermóides, sendo sugerido que possa exercer um papel na migração tumoral através da MEC rica em fibronectina e tenascina (KOIVISTO et al., 2000).

Estudos *in vitro* sugerem que células de CEOs podem usar cooperativamente as integrinas $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$ e $\alpha_1\beta_1$ na interação com fibronectina da MEC; a integrina $\alpha_6\beta_4$ é relatada como um receptor alternativo para fibronectina. Segundo Koivisto et al. (2000) isto pode ser relevante *in vivo*, uma vez que tanto a expressão de $\alpha_5\beta_1$ quanto de $\alpha_3\beta_1$ parecem ser observadas em CEO primários.

Recentemente, Nelson et al (2007) observaram, em modelo experimental *in vitro* de carcinoma epidermóide oral, que a transcrição da integrina α_1 é reduzida sob o efeito de estradiol e seu antagonista tamoxifeno, assim como a expressão em superfície celular da integrina α_3 sob a ação do tamoxifeno.

Caderinas

As caderinas são uma grande família de moléculas de adesão célula-célula, através de interações homofílicas, cálcio dependente, sendo divididas em subtipos clássico e desmossomal (RAMBURAN; GOVENDER, 2002). Estas moléculas de adesão desempenham papel crucial em diversos processos tais como, desenvolvimento embrionário, formação de axions no sistema nervoso e de camadas epiteliais em pele e intestino, mantendo sua integridade e correta formação arquitetural (PETRUZZELLI; TAKAMI; HUMES, 1999).

Foram identificadas 23 caderinas clássicas, sendo que as mais representativas e estudadas são E-, N- e P-caderinas (RAMBURAN; GOVENDER, 2002). A função adesiva das caderinas depende da associação com proteínas citoplasmáticas, denominadas cateninas (α -, β -, γ -catenina), que ligam o domínio terminal citoplasmático da caderina ao citoesqueleto de actina (BANKFALVI et al., 2002; BEHRENS, 1999).

A expressão normal e função de E-caderina são essenciais para a indução e manutenção de epitélio polarizado e diferenciado, durante o desenvolvimento embrionário e manutenção do epitélio (RAMBURAN; GO-

VENDER, 2002). No entanto, a perda de E-caderina causa distúrbio na polaridade e adesão celular facilitando a metástase de células tumorais e favorecendo a translocação de β -catenina para dentro do núcleo, evento necessário para induzir a expressão de genes que promovem a proliferação celular (CONACCI-SORRELL; ZHURINSKY, BEN-ZE'EV, 2002).

O desenvolvimento de tumores invasivos de tecidos epiteliais geralmente, envolve a conversão de células epiteliais a um fenótipo mesenquimal (transição epitelial-mesenquimal EMT), que é caracterizado pela baixa regulação de E-caderina (GEORGE; DWIVEDI, 2004). A expressão negativa de E-caderina induz invasão e metástase precoces, demonstrando que a perda de E-caderina, mediando a adesão celular, é um sinal limítrofe na progressão do adenoma para o carcinoma *in vivo* (CHRISTOFORI; SEMB, 1999). Curiosamente, em alguns tipos de tumores, a E-caderina estava ausente em tumor primário, mas re-expresso em metástase do mesmo paciente, sugerindo que a baixa regulação nesses casos foi um evento transitório (BEHRENS, 1999).

Graziano et al. (2004) mencionam que o gene E-caderina (CDH1) é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 16q22.1, sendo que a hipermetilização do promotor CDH1 estava mais significativamente freqüente nos casos de câncer E-caderina negativos ou parcialmente reduzidos. Os autores ainda mencionam a existência de ensaios clínicos com agentes desmetilantes para terapia anti-câncer.

Em carcinoma adenóide cístico de glândula salivar tem sido estudada a correlação do decréscimo da expressão da E-caderina com a metilação da região promotora de seu gene. Zhang et al (2007), estudando 60 tu-

mores, observaram tal metilação em 57% dos casos. Além disso, os tumores com esta alteração epigenética apresentaram menor diferenciação histopatológica e maior invasão perineural.

Lo Muzio et al (2006) avaliaram a expressão da P-caderina em 37 casos de carcinoma de cabeça e pescoço e encontraram uma correlação entre a ausência de expressão desta molécula e uma pior taxa de sobrevida global. Além disso, dentre os casos com expressão positiva de P-caderina, foi observada um melhor prognóstico nos casos de marcação membranar em comparação com a marcação citoplasmática.

Outros membros da superfamília de caderinas incluem as caderinas desmossomais (componentes de proteínas transmembrana de desmossomos), sendo os principais as desmogleínas e desmocolinas, cujos domínios citoplasmáticos se ligam a desmoplacina, placcoglobina e placofilina que estão associadas aos filamentos intermediários de queratina. Diferentemente das caderinas clássicas, interações heterofílicas entre desmocolinas e desmogleínas foram demonstradas em ensaios de adesão celular (BEHRENS, 1999; THIERY, 2003), no entanto, *in vitro*, os desmossomos mostraram desempenhar papel similar a E-caderina na supressão tumoral (RAMBURAN; GOVENDER, 2002).

Super família das imunoglobulinas

A superfamília das imunoglobulinas constitui um grupo de proteínas envolvidas na adesão intercelular relacionadas com os processos imunes e inflamatórios (VILLARROEL-DORREGO, 1999) assim como, com o desenvolvimento embrionário e do sistema nervoso (QIAN; HANAHAN; WEISSMAN, 2001).

Quadro 1 - Componentes da superfamília das imunoglobulinas.

Nomenclatura	Distribuição	Ligante
ICAM-1 (CD54)	Leucócitos, endotélio, queratinócitos, fibroblastos, células mesenquimais, músculo liso.	LFA-1, Mac-1
VCAM-1 (CD106)	Endotélio, queratinócitos, macrófagos, células dentríticas.	VLA-4 (á4â1)
ICAM-2(CD102)	Endotélio, monócitos, alguns linfócitos e células dentríticas	LFA-1
ICAM-3	Todos os leucócitos, células de Langerhans	LFA-1
PECAM-1 (CD31)	Endotélio, alguns linfócitos, monócitos, leucócitos neutrófilos e células tronco da medula óssea.	União homóloga
LFA2 (CD2)	Linfócitos e tímócitos	LFA-3
LFA3 (CD58)	Células hematopoiéticas, endotélio, linfócitos	LFA-2

Fonte: VILLARROEL-DORREGO (1999).

A classificação dessas proteínas baseia-se nas suas características estruturais comuns. Os diferentes membros dessa família possuem uma ou mais repetições do tipo imunoglobulina, caracterizadas por duas cisteínas separadas por 55 a 75 aminoácidos, as quais são encontradas no domínio extracelular (PETRUZZELLI; TAKAMI; HUMES, 1999). Os componentes da superfamília das imunoglobulinas, são descritos no quadro 1 e o seu papel nos processos neoplásicos tem sido apenas recentemente estudado.

A molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1 ou CD54) é o componente desta família mais freqüentemente estudado em cânceres de modo geral e especificamente nos carcinomas epidermóides orais (CEOs). Sua expressão em células tumorais aparentemente parece ser um fator de proteção ao hospedeiro, visto seu papel fisiológico pró-inflamatório. Entretanto, sua transcrição é regulada pelos mesmos fatores de transcrição implicados na síntese de enzimas fundamentais na degradação da MEC e conseqüente invasão e metástase (SATO; SEIKI, 1993).

A regulação positiva da expressão da ICAM-1 pelo óxido nítrico em linhagem de células de carcinoma epidermóide de língua foi verificada por Toyoshima et al. (1999). Huang, Zhang, Park (2000) observaram expressão significativa de ICAM-1 em linhagem de células transformadas e em quatro de seis linhagens neoplásicas. Funcionalmente, a expressão da ICAM-1 resultou na adesão de células mononucleares do sangue periférico na superfície das células epiteliais.

Li et al. (1997) observaram a expressão da ICAM-1 em tumores primários e metastáticos resultantes do implante, em mucosa oral de ratos, de linhagens de CEOs. As células do tumor primário mostraram forte expressão da ICAM-1 enquanto as lesões metastáticas expressaram apenas fraca marcação, inferindo-se que as células ICAM-1 negativas escapam mais facilmente do reconhecimento linfocitário e conseqüentemente de sua destruição.

Em relação ao câncer oral, Perschbacher, Jackson-Boeters, Daley (2004) demonstraram a expressão focal da PECAM-1 em apenas três das 53 neoplasias malignas de glândulas salivares. Ainda assim, sugerem que esta expressão poderia estar associada a metástase vascular e pobre prognóstico.

A expressão da ICAM-5 ou, também, denominada de telencefalina, foi verificada por Maruya et al. (2005) em 25 linhagens celulares de carcinoma de cabeça e pescoço através de RT-PCR. Os autores observaram um aumento significativo da expressão (64%) da ICAM-5 em relação à linhagem de células de epitélio oral normal. Além disso, também foi verificado que os altos níveis de ICAM-5 aumentam a incidência de invasão perineural destes carcinomas.

Seletinas

As seletinas são moléculas de adesão que participam da interação entre os leucócitos e as células endoteliais ou plaquetas, sendo os três principais membros dessa classe de proteínas a seletina E (expressa nas células endoteliais), seletina L (expressa nos leucócitos) e a seletina P (expressa nas plaquetas). As seletinas não dependem da interação entre proteínas e sim entre carboidratos, diferindo das outras famílias de moléculas de adesão (JONES et al., 1993). Seu papel contrasta com o das caderinas, uma vez que promove ligações mais fracas entre moléculas individuais, possibilitando uma adesão de intensidade variada entre células, desde uma forte até uma inexistente ou fraca adesão. Esta é obviamente uma importante qualidade para as interações durante a inflamação onde os leucócitos necessitam inicialmente aderirem às células endoteliais, mas, logo após movem-se através da camada de células endoteliais para os tecidos intersticiais (CROSS; BURY, 2003).

De modo geral, as seletinas estão relacionadas à fase metastática dos cânceres. A seletina P parece agir no início deste processo, provavelmente mediando a interação de plaquetas ativadas com as células tumorais. Atuando em passos subseqüentes, a seletina L deve participar do êmbolo de células tumorais misturadas a plaquetas e recobertas por leucócitos. Tal mecanismo poderia explicar o porquê da expressão ectópica de seletina L em células de carcinomas ser capaz de induzir metástases nodais (QIAN; HANAHAN; WEISSMAN, 2001).

CONCLUSÕES

Baseado na presente revisão de literatura verifica-se que as moléculas de adesão desempenham um importante papel nos processos fisiológicos celulares, podendo as alterações na sua expressão estarem associadas aos diversos e complexos mecanismos envolvidos no comportamento biológico do câncer oral. As moléculas de adesão exercem um papel fundamental nas interações célula-célula, célula-MEC tais como proliferação, migração, diferenciação e morte. Portanto, qualquer alteração na estrutura e função dessas moléculas pode representar um distúrbio dos processos celulares, sendo capazes de aumentar o potencial metastático de células tumorais através da regulação da adesão celular e a arquitetura tecidual. Assim constata-se que apesar de haver vários estudos sobre as moléculas de adesão, objetivando esclarecer o seu papel nos vários estágios do desenvolvimento do carcinoma epidermóide oral, ainda há muito a ser pesquisado, para que sejam identificados mecanismos moleculares alvo, no desenvolvimento de terapias anti-metastáticas.

ABSTRACT

This paper has reviewed the literature about adhesion molecules. It has showed the role of cell adhesion molecules on cellular physiology by cell-cell and cell-matrix interactions. Its altered expression can be related in many pathways involved in oral cancer biological behavior, being capable of improving the metastatic potential of neoplastic cells.

KEYWORDS

Cancer. Adhesion molecules. Mouth.

REFERÊNCIAS

ALBELDA, S. M. Role of Integrins and Other Cell Adhesion Molecules in Tumor Progression and Metastasis. **Lab. Invest.**, Baltimore, v.68, no. 1, p.4-17, Jan. 1993.

BÄNKFALVI, A. et al. Deranged Expression of the E-Cadherin/Beta-Catenin Complex and the Epidermal Growth Factor in the Clinical Evolution and Progression of Oral Squamous Cell Carcinomas. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.31, no. 8, p.450-457, Sept. 2002.

BÄNKFALVI, A.; PIFFKÒ, J. Prognostic and Predictive Factors in Oral Cancer: the Role of the Invasive Tumor Front. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.29, no. 7, p.291-298, Aug. 2000.

BEHRENS, J. Cadherins and Catenins: Role in Signal Transduction and Tumor Progression. **Cancer Metastasis Rev.**, Boston, v.18, no. 1, p.15-30, Mar.1999.

CHRISTOFORI, G.; SEMB, H. The Role of the Cell-Adhesion Molecule E-Cadherin as a Tumor-Suppressor Gene. **Trends Biochem. Sci.**, Cambridge, v.24, 2, no. p.73-76, Feb.1999.

CONACCI-SORRELL, M.; ZHURINSKY, J.; BEN-ZE'ev, A. The Cadherin-Catenin Adhesion System in Signaling and Cancer. **J. Clin. Invest.**, Ann Arbor, v.109, no. 8, p.987-991, Apr. 2002.

CORTESINA, G. et al. Integrin Expression in Head and Neck Cancers. **Acta Otolaryngol.**, Stockholm, v.115, no. 2, p.328-330, Mar. 1995.

CROSS, S. S.; BURY, J. P. Molecular Biology in Diagnostic Histopathology: Part II-Cell Adhesion Molecules. **Current Diag. Pathol.**, Edinburgh, v 9, no.5, p. 131-321, Aug. 2003.

- GEORGE, S. J.; DWIVEDI, A. MMPs, Cadherins and Cell Proliferation. **Trends Cardiovasc. Med.**, New York, v.14, no. 3, p.100-105, Apr. 2004.
- GRAZIANO, F. *et al.* Combines Analysis of E-Cadherin Gene (CDH1) Promoter Hypermethylation and E-Cadherin Protein Expression in Patients with Gastric Cancer: Implications for Treatment with Demethylating Drugs. **Ann. Oncol.**, London, v.15, no. 3, p.489-492, Mar. 2004.
- HUANG, G. T.; ZHANG, X.; PARK, N. H. Increased ICAM-1 Expression in Transformed Human Oral Epithelial Cells: Molecular Mechanism and Functional Role in Peripheral Blood Mononuclear Cell Adhesion and Lymphokine-Activated-Killer Cell Cytotoxicity. **Int. J. Oncol.**, Athens, v.17, no. 3, p.479-486, Sept. 2000.
- JONES, J. *et al.* Integrin Expression in Normal, Hyperplastic, Dysplastic and Malignant Oral Epithelium. **J. Pathol.**, London, v.169, no. 2, p.235-243, Feb. 1993.
- JONES, J.; WATT, F. M. E.; SPEIGHT, P. M. Changes in the Expression of α v Integrins in Oral Squamous Cell Carcinomas. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.26, no. 2, p.63-68, Feb. 1997.
- KAWANO, K. *et al.* Integrin α 3 β 1 Engagement Disrupts Intercellular Adhesion. **Exp. Cell Res.**, New York, v.262, no. 2, p.180-196, Jan. 2001.
- KOIVISTO, L. *et al.* Integrins α 5 β 1, α v β 1, and α v β 6 Collaborate in Squamous Carcinoma Cell Spreading and Migration on Fibronectin. **Exp. Cell Res.**, New York, v.255, no. 1, p.10-17, Feb. 2000.
- LI, X. *et al.* Expression of ICAM-1 in Implanted Primary and Metastatic Squamous Cell Carcinomas in Rats. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.26, no. 8, p.371-376, Sept.1997.
- LO MUZIO, L. *et al.* P-cadherin Expression and Survival Rate in Oral Squamous Cell Carcinoma: An Immunohistochemical Study. **B.M.C. Cancer**, London, v.5, p. 63-71, June, 2005.
- MARAGOU, P. *et al.* Alterations of Integrin Expression in Oral Squamous Cell Carcinomas. **Oral Dis.**, Copenhagen, v.5, no. 1, p.20-26, Jan. 1999.
- MARUYA, S. I. *et al.* ICAM-5 (Telencephalin) Gene Expression in Head and Neck Squamous Carcinoma Tumorigenesis and Perineural Invasion! **Oral Oncol.**, Oxford, v. 41, no. 6, p. 580-88, July, 2005.
- MIZEJEWSKI, G. J. Role of Integrins in Cancer: Survey of Expression Patterns. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, Malden, v.222, no. 2, p.124-138, Nov. 1999.
- NELSON, K. *et al.* Estradiol, Tamoxifen and ICI 182,780 Alter α 3 and β 1 Integrin Expression and Laminin-1 Adhesion in Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Cultures. **Oral Oncol.**, Oxford, v. 44, n. 1, p. 94-99, Jan. 2008.
- PERSCHBACHER, K.; JACKSON-BOTTERS, L.; DALEY, T. The Adhesion Molecules NCAM, HCAM, PECAM-1 and ICAM-1 in Normal Salivary Gland Tissues and Salivary Gland Malignancies. **J. Oral. Pathol. Med.**, Copenhagen, v.33, no. 4, p.230-236, Apr. 2004.
- PETRUZZELLI, L.; TAKAMI, M.; HUMES, D. Structure and Function of Cell Adhesion Molecules. **Am. J. Med.**, New York, v.106, no. 4, p.467-476, Apr. 1999.
- QIAN, F.; HANAHAN, D.; WEISSMAN, I. L. L-Selectin Can Facilitate Metastasis to Lymph Nodes in a Transgenic Mouse Model of Carcinogenesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, Washington, v.98, no. 7, p.3976-3981, Mar. 2001.
- RAMBURAN, A.; GOVENDER, D. Cadherins and Catenins in Pathology. **Current Diag. Pathol.**, Edinburgh, v.8, no. 5, p.305-317, Oct. 2002.
- SATO, H.; SEIKI, M. Regulatory Mechanism of a 92 kDa Type IV Collagenase Gene Expression Which is Associated With Invasiveness or Tumor Cells. **Oncogene**, Basingstoke, v.8, no. 2, p.395-405, Feb. 1993.
- THIERY, J. P. Cell Adhesion in Cancer. **C. R. Physique**, Paris, v.4, no. 2, p.289-304, Mar. 2003.
- THOMAS, G. J.; JONES, J.; SPEIGHT, M. P. Integrins and Oral Cancer. **Oral Oncol.**, Oxford, v.33, no.6, p.381-388, Nov. 1997.
- THORUP, A. K. *et al.* Can Alterations in Integrins and Laminin-5 Expression be Used as Markers of Malignancy? **APMIS**, Copenhagen, v.106, no. 12, p.1170-1180, Dec. 1998.
- TOYOSHIMA, T. *et al.* Nitric Oxide Up-regulates the Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 on Cancer Cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, San Diego, v.257, p.395-399,1999.
- VILLARROEL-DORREGO, M. Moléculas de Adhesión y Su Importancia en Odontología. **Acta Odontol. Venez.**, Caracas, v.37, no.3, p.188-192, Mar. 1999.
- YANAMOTO, S. *et al.* p53, mdm2 and p21 Expressions in Oral Squamous Cell Carcinomas: Relationship With Clinicopathologic Factors. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St Louis, v.94, no. 5, p.593-600, Nov. 2002.
- ZHANG, C.Y. *et al.* Promoter Methylation as a Common Mechanism for Inactivating E-cadherin in Human Salivary Gland Adenoid Cystic Carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v.110, no.1, p.87-95, July 2007.

Endereço para correspondência:
 Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral - UFRN
 Av. Senador Salgado Filho, 1787
 Bairro Lagoa Nova - Natal - RN - Brasil
 CEP: 59056-000
 Fone/Fax: (084) 215-4138