

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS**

CARCINOMA BASOCELULAR

FELIPE LOHMANN AREND

Orientador: Rui Fernando Felix Lopes

BIO
BIO
360

Trabalho apresentado como um dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel no curso de Ciências Biológicas, Ênfase Molecular, Celular e Funcional

Porto Alegre, julho de 2006.

**UFRGS - BIBLIOTECA
INST. BIOCÊNCIAS**

AGRADECIMENTOS

O trabalho de revisão aqui apresentado sintetiza parte de um projeto de pesquisa sobre o carcinoma basocelular.

Aos que fizeram parte desse projeto, muito obrigado.

À Fernanda Araujo de Brito Velho, pelos ensinamentos ministrados quando ingressei no laboratório, sempre disposta a ajudar. Uma amiga por quem tenho profunda admiração. Pela sua grande capacidade, doutrina, inteligência e caráter.

Ao professor Homero Dewes pelas poucas, mas fundamentais conversas enquanto estivemos trabalhando juntos.

Ao Leandro Dewes, pela oferta de poder trabalhar nesse projeto, permitindo que convivesse com pessoas fantásticas como as do laboratório. Além, é claro, da amizade e do fornecimento de material para as pesquisas.

Ao Alexandre Tavares Duarte de Oliveira, sempre com boa vontade para ajudar, contribuindo com idéias fundamentais para o projeto. Grato pela amizade.

Ao Luís Paulo, pela amizade, por deixar que eu participasse na produção de enzima e pelas dicas sempre úteis.

E por último, porém em primeiríssima instância, meu orientador. Muitíssimo grato pelos ensinamentos, conselhos e pela amizade. A vivência de laboratório, desde o segundo semestre da faculdade, foi sempre muito agradável, divertida, espontânea, graças ao meu orientador. Entretanto sem perder a responsabilidade e o profissionalismo. Possuo grande admiração e respeito por essa pessoa fantástica.

À todos acima citados, muito obrigado, principalmente pela amizade e carinho. Terei vocês sempre presentes nas minhas lembranças e no coração.

SUMÁRIO

RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	5
2. CARCINOMA BASOCELULAR (CBC)	8
2.1 Aspectos moleculares do CBC	10
2.2 Fatores de risco	13
2.3 Laminina 5 no CBC	15
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

RESUMO

O carcinoma basocelular (CBC) é uma neoplasia de baixo grau da pele, que se caracteriza pela multiplicação anormal das células da camada basal da epiderme. Esta neoplasia aparece como o tipo de câncer mais freqüente em humanos e apresenta características únicas de crescimento, como ausência de lesões precursoras, forma de progressão tumoral, dependência de tecido conjuntivo específico do estroma e inabilidade para produzir metástase.

As variantes histológicas do CBC mostram que parece existir uma importante relação entre o epitélio e estroma do tumor, resultando em variações quanto ao seu comportamento biológico, permitindo a especulação sobre alterações na organização das proteínas que compõem a membrana basal. A identificação dessas alterações têm permitido a caracterização molecular do CBC, possibilitando a aquisição de conhecimento mais preciso a respeito desta neoplasia.

O objetivo deste trabalho é a revisão sobre alguns aspectos relacionados a carcinogênese deste câncer de pele humana, enfatizando o papel da laminina 5, uma importante proteína da membrana basal, quanto ao seu papel na estruturação e no crescimento tumoral.

1. INTRODUÇÃO

As células cancerosas transgridem as regras básicas de comportamento das células normais pelas quais os organismos multicelulares são construídos e mantidos. Para violar essas regras, as células cancerosas se valem de diversos mecanismos. Em um organismo sadio, o auto sacrifício das células prevalece sobre a sobrevivência das mais fortes ou resistentes. Em essência, todas as células das linhagens somáticas estão destinadas a morrer. Sua função dentro de uma concepção evolutiva é manter as células germinativas, estas sim com capacidade de deixar descendentes. As duas linhagens de células de um organismo multicelular atuam de modo a colaborarem entre si (Dicker *et al.*, 2002).

Basicamente, uma célula cancerosa possui duas propriedades hereditárias: a capacidade de desobedecer aos limites normais de divisão celular e a habilidade invadir e colonizar regiões que, normalmente, são destinadas a outras células. A presença de uma célula anormal não é preocupante em um organismo. Entretanto, se essa célula começa uma linhagem própria, proliferando-se de modo desordenado, formando uma massa de células anormais em crescimento, ou neoplasia, pode ocorrer a formação de um tumor. Permanecendo essa massa de células confinadas de modo agrupado, chamamos esse tumor de benigno. Um tumor é considerado maligno, quando suas células adquirem a capacidade de invadir tecidos adjacentes e se proliferarem para tecidos distantes do local de origem, provocando o processo de metástase, ou seja, a formação de tumores em diferentes regiões do corpo (Alberts *et al.*, 2004).

Os tumores malignos são classificados de acordo com os tecidos e os tipos celulares dos quais derivam. Carcinomas são tumores derivados de células epiteliais. Sarcomas são aqueles que derivam de células do tecido conjuntivo ou muscular. Os

demais tipos de tumores malignos são classificados como leucemias, derivadas de células hematopoiéticas e do sistema nervoso. Cerca de 90% dos cânceres humanos são originados a partir dos tecidos epiteliais (carcinomas), provavelmente em função de serem os tecidos com maior proliferação e por estarem sujeitos a mais danos causados por agentes físicos e químicos que favorecem o seu desenvolvimento (Alberts *et al.*, 2004).

Cada tipo de câncer possui suas características próprias de acordo com sua origem. O carcinoma basocelular (CBC) se forma a partir de células tronco que originam os queratinócitos. O melanoma, que é derivado das células pigmentares da pele, continua, de um modo geral a produzir grânulos de pigmento. Esses dois tipos de cânceres são originados de tipos celulares distintos e são patologias muito diferentes. O CBC é um tumor de pele localmente invasivo e que raramente se propaga para outros órgãos. Já o melanoma é muito mais agressivo e se dissemina rapidamente para outras regiões. (Howell *et al.*, 2005).

Acredita-se que a maioria dos tumores origina-se de apenas uma única célula anormal, que adquiriu tal capacidade de sobreviver e proliferar a ponto de sobressair-se sobre as células adjacentes. Essa célula deve transmitir à sua progênie a anormalidade, de modo que seja uma característica herdável. Essa anormalidade ou aberração genética pode ter sua origem devido a uma alteração genética, ou seja, uma alteração no seu DNA, ou a uma alteração epigenética, que é a alteração nos padrões de expressão dos genes. A maior parte dos cânceres inicia-se por alterações genéticas, fato explicado por dois motivos: 1) as células de diferentes tipos de câncer apresentam anormalidades em comum nas suas seqüências de DNA e 2) os agentes causadores de câncer também causam alterações genéticas. Assim, o processo de formação de um câncer (carcinogênese) pode estar relacionado com alterações na seqüência de DNA

(mutagênese) (Alberts *et al.*, 2004).

Entre os fatores que atuam na carcinogênese pode-se citar carcinógenos químicos, que geralmente alteram uma seqüência de nucleotídeos, radiação ultravioleta, que promove quebras e translocações cromossômicas, e vírus, responsáveis por introduzirem DNA exógeno na célula (Alberts *et al.*, 2004). Embora sejam conhecidos alguns fatores que provocam o desenvolvimento de um tumor, sabe-se que a carcinogênese é um processo que envolve muitos passos. Todo tumor contém múltiplas alterações genéticas que contribuem para que o comportamento normal da célula seja desregulado. Habilidade para resistir aos sinais de diferenciação e apoptose, evitar o controle do sistema imune, crescer fora do estroma normal, continuar a crescer apesar da instabilidade genômica e evitar a senescência celular são também comportamentos próprios de tumores (Dicker *et al.*, 2002).

O trabalho aqui apresentado faz uma revisão sobre alguns aspectos relacionados a carcinogênese do câncer de pele mais comum em humanos, o carcinoma basocelular, enfatizando o papel da laminina 5, uma importante proteína da membrana basal, quanto ao seu papel estrutural e no crescimento tumoral.

2. CARCINOMA BASOCELULAR (CBC)

O Carcinoma Basocelular (CBC) é uma neoplasia de pele de baixo grau que se caracteriza pela alteração do processo de multiplicação das células da camada basal da epiderme e por não apresentar lesões precursoras (Saldanha *et al.*, 2003). Possui baixo potencial invasivo, levando a especular sobre o envolvimento dos componentes da junção dermo-epitelial no processo de formação (Bahadoran *et al.*, 1997) e no processo de estruturação da membrana basal (Kariya e Miyazaki, 2004). Sua indução ocorre principalmente pela exposição crônica à radiação ultravioleta (UV), um agente ambiental que pode provocar quebra ou translocações cromossômicas. As proteínas das células epidérmicas que contêm os aminoácidos triptofano ou tirosina conseguem absorver as radiações solares UV, podendo iniciar assim uma reação fotoquímica, causando danos estruturais aos genes ou modificando o padrão de expressão dos mesmos (Alberts *et al.*, 2004).

Aparece como o tipo de câncer mais comum em humanos (Jin *et al.*, 1998; Dicker *et al.*, 2002; Howell *et al.*, 2005), com incidência crescente principalmente em populações de pele clara (Howell *et al.*, 2005; Raash *et al.*, 2006), representando aproximadamente 75% de todos os tipos de cânceres de pele (Tilli *et al.*, 2005). Raramente apresenta metástase, apenas em situações onde a patologia não é tratada (Dicker *et al.*, 2002), embora ocasionalmente, em função de seu crescimento, provoque danos extensivos aos tecidos (Tilli *et al.*, 2005). O CBC está relacionado com alterações nos queratinócitos, podendo haver relação com a expressão de queratina e diferenciação pilosebácea, sugerindo que a formação deste carcinoma ocorra também nos folículos pilosos (Markey *et al.*, 1992).

A classificação histopatológica do CBC é dada em subtipos relacionados com o

comportamento clínico do tumor, com ênfase ao padrão de crescimento histopatológico e à diferenciação histológica, sendo que cada variante apresenta comportamento clínico diferente e provavelmente também etiologias diferenciadas (Raash *et al.*, 2006). Os subtipos são caracterizados por combinações variáveis quanto ao quadro clínico, como extensão do dano, comportamento invasivo agressivo no local e possibilidade de recorrência (Saldanha *et al.*, 2003).

Segundo Rippey (1998), as variantes encontradas no CBC são: nodular, superficial, infiltrativo, morféico, micronodular e misto. Essa mesma classificação é relatada por Saldanha *et al.* (2003), sendo a mais comumente utilizada. De acordo com esses autores, a classificação pelos padrões de crescimento permite estabelecer conceitos de alto e baixo risco para as variantes histológicas.

O CBC nodular é o subtipo de menor risco (Saldanha *et al.*, 2003), assim como o superficial (Tilli *et al.*, 2005). O nodular é caracterizado por uma massa de células neoplásicas, com um contorno periférico bem definido. O subtipo superficial é definido por um ou mais focos de origem que se estendem da epiderme para as papilas dérmicas, possuindo contorno periférico não muito delimitado (Tilli *et al.*, 2005). Esse subtipo possui alto índice de recorrência, principalmente pela excisão cirúrgica incompleta em um primeiro momento (Rippey, 1998; Raash *et al.*, 2006).

Os subtipos morféico, infiltrativo e micronodular são considerados os mais agressivos, de maior risco. A variante micronodular é caracterizado pela formação de pequenos isolados de células neoplásicas com diâmetro menor que 1,5 mm, os quais possuem delimitação periférica geralmente presente (Tilli *et al.*, 2005) e forte tendência para extensão subclínica (Saldanha *et al.*, 2003). O subtipo morféico consiste de pequenas ilhas de tumores de tamanhos variados com contorno irregular e estruturação desorganizada (Tilli *et al.*, 2005). Os subtipos morféico e infiltrativo, algumas vezes

considerados como um subtipo único, possuem um comportamento agressivo local, com tendência a recorrência, apresentando fibrose no estroma (Rippey, 1998; Raash *et al.*, 2006).

Os padrões mistos ocorrem pela combinação desses diferentes subtipos, sendo o misto de nodular e micronodular o mais presente (Tilli *et al.*, 2005). Estes padrões mistos ocorrem com menor frequência (Rippey, 1998; Raash *et al.*, 2006).

Embora essa classificação seja adotada pela maioria dos histopatologistas, muitas dificuldades se apresentam quanto ao diagnóstico e aos dados publicados. Por exemplo, muitos CBC apresentam padrões de crescimento diferentes dentro de uma mesma variante, muitas das informações reportadas não tiveram a mesma padronização e algumas vezes há discordância de interpretação entre diferentes profissionais (Saldanha *et al.*, 2003).

Muitas descobertas e esclarecimentos vêm acontecendo acerca da biologia do CBC, entretanto não existe relação clara entre as mudanças genéticas e os diferentes subtipos histológicos (Raash *et al.*, 2006).

2.1 Aspectos moleculares do CBC

Embora o cerne da avaliação de um tumor seja baseado na sua histologia o entendimento acerca da biologia molecular desse tumor, em especial o CBC, vem aumentando (Hanahan e Weinberg, 2000).

Mutações no gene *Patched1* (*PTCH1*) foram encontradas em amostras de CBC. O gene *PTCH1* é parte crucial nos processos de embriogênese e faz parte da via de sinalização Hedgehog (Hh). O gene *Hh* codifica um ligante que se liga ao receptor de membrana *PTCH1*. Uma vez ligados, *PTCH1* media a inibição da proteína

transmembrana Smoothened (SMOH), atuando na transdução de sinais celulares, que culmina com a alteração de atividade dos fatores de transcrição GLI (Saldanha *et al.*, 2003).

A síndrome de Gorlim é uma patologia rara, onde ocorre o desenvolvimento de muitos CBCs no indivíduo. Alterações no gene *PTCH1* e na proteína SMOH foram encontradas em amostras de CBC, sendo que essas aberrações possuem efeito no alvo de indução da via de sinalização Hedgehog. Isso corrobora para que a desregulação da via Hh esteja relacionada com os eventos celulares de CBC (Saldanha *et al.*, 2003). Alguns eventos na via de sinalização Hh são descritos como integrantes do processo de formação do CBC. Uma possibilidade é de que a ativação da via Hh leve a uma expansão do número de células tronco na camada basal da epiderme. Isso explicaria o aspecto histológico de proliferação indiferenciada de queratinócitos encontrada em amostras deste câncer (Saldanha *et al.*, 2003)

A sinalização no crescimento de pêlos parece ter relevância particular no CBC. Experimentos com ratos *knockout* na via de sinalização Hh, mostraram a má formação de folículos pilosos, indicando que essa via é importante no ciclo embriogênico de formação do pêlo e no ciclo de sua formação pós-natal. Tumores foliculares como tricoblastomas e tricoepiteliomas podem estar relacionados com a via Hh, sugerindo que o CBC se desenvolve também nos folículos pilosos (Saldanha *et al.*, 2003). Como a presença de regulação alterada da via Hh parece estar presente em todos os CBCs, a detecção de alvos dessa via poderia ser uma metodologia molecular para auxílio diagnóstico (Saldanha *et al.*, 2003). Segundo Tilli *et al.* (2005), o CBC pode ter sua formação no folículo piloso, pois o gene *PTCH1* aparece com mutações, provocando descontrole na sua morfogênese.

Evidências sugerem que o fator de crescimento transformante β (TGF- β , do

inglês, transforming growth factor β) é regulado pela via de sinalização Hedgehog porém, as alterações que a expressão alterada dessa proteína causa na morfologia e função celulares não estão muito claras (Dicker *et al.*, 2002).

A apoptose, ou morte celular programada, é um evento celular com padrões bem definidos de mudanças morfológicas e bioquímicas, incluindo fragmentação do DNA, ativação da via de caspases e liberação do citocromo *c* das mitocôndrias. É de fundamental importância para o correto desenvolvimento embrionário e de órgãos. Os passos finais do processo de apoptose são mediados por um grupo de enzimas chamadas de caspases. Algumas vias regulam a ativação dessas enzimas, como a via Fas/Fas ligante (FasL), via DNA *damage* e via *p53*. O CBC pode ser considerado como um tumor contendo um alto número de células em apoptose (Dicker *et al.*, 2002).

Mutações no gene *p53* são um dos mais frequentes defeitos encontrados em tumores (Dicker *et al.*, 2002; Tilli *et al.*, 2005) O gene *p53* exerce efeitos antiproliferativos em resposta a diferentes estímulos, como danos ao DNA, por exemplo. O *p53* evita que a célula entre em processo de divisão quando algum dano ao DNA é detectado, permitindo que enzimas reconheçam o erro e promovam o seu reparo. Sendo esse reparo inviável à célula, vias de apoptose são desencadeadas, evitando assim que o dano seja passado à linhagem celular, levando a célula à morte. Células com mutações ou com o gene *p53* não funcional, perderam a capacidade de bloquear ou retardar o ciclo celular quando algum dano é percebido. Dessa forma, a replicação do DNA com dano ocorre, levando ao acúmulo de mutações ativas em oncogenes ou à perda da função de repressores de tumores. Em torno de 50 a 100% dos CBC contêm mutações no gene *p53*. Essa oscilação ocorre em função das diferentes técnicas usadas para identificar o gene. As alterações no *p53* são tipicamente induzidas por radiação ultra violeta (UV), que causam alteração de nucleotídeos, promovendo a troca de uma

citossina por uma timina. Aparentemente, a intensidade na mutação do gene *p53* não varia entre os subtipos dos CBCs. Possivelmente, esse tipo de mutação é o resultado de alterações cumulativas devido à exposição solar, uma vez que mesmo na pele de aspecto normal submetida à incidência elevada de radiação solar, pode ser verificado o acúmulo de alterações no *p53* (Dicker *et al.*, 2002).

Outro aspecto relevante quanto à formação de tumores, e do próprio CBC, é o processo de encurtamento dos cromossomos. Todas as células normais possuem um tempo de vida limitado e um número de vezes que ela pode se dividir. Uma das razões para isso, é que a cada divisão celular os telômeros de cada cromossomo ficam mais curtos. Na medida em que os cromossomos atingem um comprimento crítico, não ocorre mais divisão da célula, ocorrendo assim o processo de senescência. A enzima telomerase previne o encurtamento dos telômeros a cada divisão celular. Esta enzima é geralmente ativa na fase uterina, sendo desativada após o nascimento. Alguns tipos de tumores, entre eles o CBC, conseguem reativar a telomerase para estabilizar o encurtamento dos telômeros. Alguns estudos mostraram que a telomerase encontra-se ativa na membrana basal da pele danificada pela exposição crônica a luz solar, enquanto que na pele protegida do sol, a telomerase está inativa. Sendo assim, supõe-se que a telomerase ativa pode promover a sobrevivência de células tumorais (Dicker *et al.*, 2002).

2.2 Fatores de risco

2.2.1. Fatores ambientais

O CBC geralmente ocorre em regiões do corpo sujeitas à exposição aos raios solares e os indivíduos de maior risco são os de pele clara com histórico de queimaduras por exposição demasiada ao sol. Indivíduos do sexo masculino, pessoas de idade

avançada e queimaduras recorrentes, por demasiada exposição aos raios solares, também aumentam o risco para o desenvolvimento de CBC. Estudos mostraram haver relação significativa entre o desenvolvimento de CBC e a prática desportiva ao ar livre durante a infância e adolescência, bem como uma relação direta entre histórico familiar de presença de CBC e o câncer de pele. Indivíduos com CBC no tronco mostraram um índice maior de desenvolvimento de múltiplos tumores e estes se mostram com uma velocidade maior de crescimento do que qualquer outro CBC em outras regiões. Existe uma relação direta entre exposição solar e incidência de CBC, embora um número significativo de tumores se desenvolva em locais não expostos à radiação, sugerindo que outros fatores fazem parte da carcinogênese do CBC (Tilli *et al.*, 2005).

2.2.2. Células-tronco tumorais

Alguns tipos celulares vêm sendo propostos como possíveis células precursoras ou células-tronco para o CBC: queratinócitos basais, queratinócitos basais de folículos pilosos ou células de glândulas sebáceas. Geralmente, células-tronco são relativamente indiferenciadas e possuem uma baixa taxa de divisão celular, porém podem ser estimuladas a proliferar e dar origem a células com um potencial proliferativo. Células-tronco podem ser alvos de carcinógenos e isso pode ser importante no processo de formação de um tumor. As células-tronco da pele estariam presentes no folículos pilosos, sendo que estes então participariam de modo fundamental na homeostase da pele e tumorigênese (Tilli *et al.*, 2005).

Histologicamente, o CBC se assemelha ao folículo piloso, apresentando tanto características das células tronco da região do bulbo quanto de células de camadas transitórias. A hipótese de que o CBC se origine nos folículos pilosos é suportada pelo fato de que quando um carcinógeno é colocado na fase anagênica de formação do pêlo,

onde a região do bulbo passa por fases transitórias, CBC são gerados mais freqüentemente. Também corrobora com essa hipótese, o fato de que raramente ocorre em regiões da pele onde não há pêlos (Tilli *et al.*, 2005).

2.3. Laminina 5 no CBC

A membrana basal (MB) é uma densa lâmina de proteínas de matriz extracelular (ME) e separa o tecido conjuntivo do epitélio. Adesão de células epiteliais às proteínas da MB, que são secretadas e depositadas por elas mesmas, contribui para a manutenção da arquitetura dos tecidos e de vários processos biológicos como migração celular, diferenciação, crescimento e sobrevivência (Drewniok *et al.*, 2004). Quando aderidas à MB, as células epiteliais são polarizadas em domínio apical, lateral e basal. Essa polarização é essencial para que as células epiteliais exerçam suas funções específicas. A interação de integrinas, localizados na membrana plasmática basal, com proteínas da ME na membrana basal são essenciais na polarização celular. A interação entre células, mediada por proteínas de adesão na porção lateral das células, também são necessárias para a polarização (Kariya e Miyazaki, 2004).

Lamininas são uma família de moléculas extracelulares com múltiplas funções, com papel fundamental na formação, organização e fisiologia das membranas basais. Elas interagem com receptores de superfície celular, promovendo ancoramento entre células adjacentes e sinalizando diferenciação, movimentação, sobrevivência e expressão de genes específicos. Também ligam proteínas à matriz extracelular, estruturando, delimitando e conectando diferentes tecidos. Essas funções precisam ser adaptadas de acordo com as propriedades mecânicas e fisiológicas das membranas basais em regiões específicas. Isso é obtido, em parte, através da expressão de isoformas

tecido-específicas de lamininas e também através de sua parcial proteólise (Aumailley *et al.*, 2003).

Devido ao baixo potencial invasivo do CBC, considerável atenção foi dada a junção dermo epidérmica nesse tecido. Estudos imunoistoquímicos demonstraram haver redução ou ausência de expressão de componentes de hemidesmossomos, como a integrina $\alpha 6\beta 4$ e a laminina 5 em CBC (Solberg *et al.*, 1992). As lamininas são compostas por três cadeias polipeptídicas diferentes, α , β , e γ (Aumailley *et al.*, 2003), sendo 5 α , 3 β e 2 γ , que formam entre 12 (Hintermann e Quaranta, 2004) e 15 diferentes isoformas (Kariya e Miyazaki, 2004). As lamininas são organizadas em forma de uma cruz assimétrica com as cadeias unidas por pontes dissulfídicas (Alberts *et al.*, 2004).

A expressão de laminina 5, uma ligante da integrina $\alpha 6\beta 4$, diminuiu ou não foi observada em CBC (Lazarova *et al.*, 1995). Em acordo com essas observações, estudos ultraestruturais mostraram um decréscimo em número ou mesmo ausência de desmossomos na membrana basal do carcinoma basocelular. Os filamentos de ancoragem na membrana basal do carcinoma basocelular são compostos principalmente por laminina 5 e integrina $\alpha 6\beta 4$. São esses filamentos que conferem a maior parte da adesão das células da epiderme ao mesênquima, sendo que as cadeias $\alpha 3$, $\beta 3$ e $\gamma 2$ da laminina 5 exercem papel fundamental (Yancey, 1995).

A expressão anormal da cadeia $\gamma 2$ da laminina 5 está relacionada com diversos tumores epiteliais (Pyke *et al.*, 1994), onde estão envolvidos os filamentos de ancoragem da membrana basal. A junção dermo epidérmica no CBC apresenta várias anormalidades nesses filamentos.

Nas junções dermo epidérmicas normais, os filamentos de ancoragem conectam os hemidesmossomos dos queratinócitos à lâmina densa, que é unida à derme através das fibras de ancoragem. A laminina 5, principal componente dos filamentos de

ancoragem, é responsável pela maior parte da adesão dos queratinócitos e por sua migração (Yancey, 1995).

Decréscimos na síntese de proteínas dos hemidesmosomos, como a laminina 5, sugerem que alterações na junção dermo epidérmica podem ser eventos primários na formação do CBC (Bahadoran *et al.*, 1997).

O microambiente celular faz parte do processo de desenvolvimento e progressão das células tumorais. Elas interagem com as demais células de modo que essas interações é que vão determinar o comportamento do tumor. As células cancerosas criam um ambiente que permite o seu desenvolvimento e progressão, estimulando a angiogênese e a produção de moléculas que degradem a matriz extracelular vizinha. Células metastáticas necessitam passar por diferentes ambientes, saindo do local primário, percorrendo o sistema vascular ou linfático até chegar em outro tecido para iniciar a tumorigênese. Diferentes funções são necessárias para que as células tumorais sobrevivam nesses diferentes microambientes, havendo necessidade de modulação por parte dessas células. Uma dessas formas de modulação é o controle dos receptores de superfície celular (Miyazaki, 2006).

Moléculas da matriz extracelular, como colágeno, fibronectina e laminina, não compõem apenas a arquitetura dos tecidos, mas também regulam complexas funções celulares através da ligação específica com receptores de superfície celular, geralmente integrinas. Essa ligação da integrina com as moléculas da matriz extracelular, tendo a laminina 5 como principal componente, é essencial para a adesão e migração celular, bem como para a sobrevivência e proliferação (Miyazaki, 2006).

A laminina 5 (lam5), que é composta pelas cadeias $\alpha 3$, $\beta 3$ e $\gamma 2$, é a maior componente da MB da pele. Ela reconhece três tipos de integrina, compostas pelas subunidades $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ e $\alpha 6\beta 4$. A lam5 exerce papel essencial na estabilidade da

epiderme e conexão da derme, que são mediadas principalmente pela sua interação com a integrina $\alpha 6\beta 4$ na estrutura dos hemi-desmossomos na membrana basal da célula. É sabido que lam5 é superexpressada nos locais onde a epiderme sofreu lesão e na invasão de células de carcinoma. Isso sugere que a lam5 contribui para a migração celular e para a invasão tumoral (Kariya e Miyazaki, 2004) bem como para promover seu crescimento, invasão e metástase (Miyazaki, 2006).

In vitro, a lam5 promove tanto a migração quanto a adesão celular. Entretanto, o mecanismo pelo qual a lam5 exerce essas duas atividades opostas não é bem compreendido. Muitos estudos mostram que a interação entre lam5 e integrina $\alpha 6\beta 4$ media a adesão estável, enquanto a interação com a integrina $\alpha 3\beta 1$, a migração celular. Outros estudos mostram que a interação da lam5 com as integrinas $\alpha 2\beta 1$ e $\alpha 6\beta 1$ está envolvida com a migração das células epiteliais (Kariya e Miyazaki, 2004).

A lam5 passa por um processo proteolítico após a sua secreção e acredita-se que tal processamento da cadeia $\gamma 2$ e $\alpha 3$ regule a adesão à célula e a mobilidade da lam5. Com base nisso, sugere-se que de modo diferente dos outros ligantes de adesão celular, a lam5 desempenha um papel regulatório na migração celular (Kariya e Miyazaki, 2004). Dessa forma, a hipótese de que a lam5 promove o crescimento, invasão e metástase no carcinoma basocelular parece bem fundamentada.

Alguns estudos imunistoquímicos mostraram que a lam5 ou suas subunidades são altamente expressas em vários tipos de cânceres humanos. Particularmente, a cadeia $\gamma 2$ é expressa em células tumorais, permitindo o início da invasão das células ou a proliferação delas, levando ao depósito da laminina 5 (principalmente da cadeia $\gamma 2$) na membrana basal do tecido neoplásico. A cadeia $\gamma 2$ parece desempenhar papel fundamental na invasão tumoral, atuando de modo a contribuir para a perda da estrutura da membrana basal no carcinoma basocelular, através da degradação proteolítica da

mesma. Outra possibilidade é que o monômero da cadeia $\gamma 2$ da laminina 5 promova, por si só, a invasão tumoral. Como a cadeia $\gamma 2$ não possui nenhum sítio ligante para integrina, ela não promove adesão celular, estando assim apta para estimular a migração celular através da ligação ao fator de crescimento (Miyazaki, 2006).

Sendo assim, percebe-se que a laminina 5 promove a adesão celular e a migração, através da ligação com integrinas, demonstrando a relação entre estrutura e função dessa proteína na membrana basal. A ação coordenada entre a laminina 5 e a membrana basal aparece como uma etapa importante para a migração em tumores, como o CBC.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Biologia Molecular da Célula**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. cap 19 e 23.

AUMAILLEY, M.; KHAL. A.E.; KNÖSS, N.; TUNGGAL, L. Laminin 5 processing and its integration into the ECM. **Matrix Biology**, v. 22, p. 49-54, 2003.

BAHADORAN, P.H.; PERRIN, C.H.; ABERDAM, D.; SPADAFORA-PISANI, A.; MENEGUZZI, A.G.; ORTONNE, J-P. Aleted expression of the hemidesmosome-anchoring filament complex proteins in basal cell carcinoma: possible role in the origin of peritumoral lacunae. **British Journal of Dermatology**, v. 136, p. 35-42, 1997.

DICKER, T.; SILLER, G.; SAUNDERS, N. Molecular and cellular biology of basal cell carcinoma. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 43, p. 241-246, 2002.

DREWNIOK, C.; WIENRICH, B.G.; SCHÖN, M.; ULRICH, J.; ZEN, Q.; TELEN, M.J.; HARTIG, R.J.; WIELAND, I.; GOLLNICK, H.; SCHÖN, M.P. Molecular interactions of B-CAM (basal-cell adhesion molecule) and laminin in epithelial skin cancer. **Arch. Dermatol. Res.**, v. 296, p. 59-66, 2004.

HANAHAH, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, p. 57-70, 2000.

HINTERMANN, E.; QUARANTA, V. Epithelial cell motility on laminin-5: regulation by matrix assembly, proteolysis, integrins and erbB receptors. **Matrix Biology**, v. 23, p. 75-85, 2004.

HOWELL, B.G.; SOLISH, N.; LU, C.; WATANABE, H.; MAMELAK, A.J.; FREET, I.; WANG, B.; SAUDER, D.N. Microarray profiles of human basal cell carcinoma: Insights into tumor growth and behavior. **Journal of Dermatological Science**, v. 39, p. 39-51, 2005.

JIN, Y.; MERTENS, F.; PERSSON, B. Nonrandom numerical chromosome abnormalities in basal cell carcinomas. **Cancer Genet. Cytogenet.**, v. 103, p. 35-42, 1998.

- KARIYA, Y.; MIYAZAKI, K. The basement membrane protein laminin-5 acts as a soluble cell motility factor. **Experimental Cell Research**, v. 297, p. 508-520, 2004.
- LAZAROVA, Z.; DOMLOGUE-HULTSCH, N.; YANCEY, K., B. Epiligrin is decreased in papulonodular basal cell carcinoma tumour nest basement membranes and the extracellular matrix of transformed human epithelial cells. **Experimental Dermatology**, v. 4, p. 121-129, 1995.
- MARKEY, A.C.; LANE, E.B.; MACDONALD, D.M. Keratin expression in basal cell carcinomas. **British Journal of Dermatology**. V.126, p.154-160, 1992.
- MIYAZAKI, K. Laminin-5 (laminin-332): unique biological activity and role in tumor growth and invasion. **Cancer Sci.**, v. 97, p. 91-98, 2006.
- PYKE, C.; ROMER, J.; KALLUNKI, P. The $\gamma 2$ chain of kalinin/laminina 5 is preferentially expressed in invading malignant cells in human cancers. **American Journal of Patology**, v. 145, p. 781-791, 1994.
- RAASCH, B.A.; BUETTNER, P.G.; GARBE, C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. **British Journal of Dermatology**. v. 0, n.0, p. 0-, 2006. (doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07234.x).
- RIPPEY, J.J. Why classify basal cell carcinomas? **Histopathology**, v. 32, p. 392-398, 1998.
- SALDANHA, G.; FLECHTER, A.; SLATER, D. N. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. **British Journal of Dermatology**, v. 148, p. 195-202, 2003.
- SOLBERG, S.; PELTONEN, J.; UITTO, J. Differential expression of laminina isoforms and $\beta 4$ integrin epitopes in the basement membrane zone of normal human skin and basal cell carcinomas. **Journal of Investigation Dermatology**, v.98, p. 864-870, 1992.
- TILLI, C.M.L.J.; VAN STEENSEL, M.A.M.; KREKELS, G.A.M.; NEUMAN, T.; DE BAMAËKERS, F.C.S. Molecular aetiology and pathogeneses of basal cell carcinoma. **British Journal of Dermatology**, v. 137, p. 1000-1007, 1997.
- Adhesion molecules: interactions of keratinocytes with epidermal