TUMOR ODONTOGÊNICO QUERATOCÍSTICO: EVIDÊNCIAS MOLECULARES E GENÉTICAS

*KERATOCYSTIC ODONTOGENIC TUMOR: MOLECULAR
AND GENETIC EVIDENCES*

The Odontogenic Keratocyst: A Cyst, or a Cystic Neoplasm? de Li TJ.
Journal Dentistry Research: 133-142p, vol.90, n.2, 2011.

JAIR CAETANO DE OLIVEIRA

Graduando em Odontologia – Universidade Norte do Paraná

MARCELO LUPION POLETI

Ms. Disciplina de Radiologia- Curso de Odontologia da Universidade Norte do Paraná

O Tumor Odontogênico Queratocístico (TOQ), anteriormente descrito pela Organização Mundial de Saúde como Queratocisto Odontogênico, é uma lesão neoplásica benigna, que acomete principalmente a mandíbula, e com maior prevalência na 2ª e na 3ª décadas de vida e que se caracteriza pelo comportamento agressivo e pela tendência a recidiva após o tratamento cirúrgico. Ocorre mais comumente como uma lesão isolada, podendo estar associada a pacientes portadores da síndrome de Gorlin. Embora seja realmente aceito que as características do TOQ são de uma neoplasia, pela alta taxa de proliferação celular, controvérsias sobre o comportamento desta lesão ainda existem. Assim, neste artigo, os autores buscaram discutir as características do TOQ e resumir os recentes estudos relacionados às implicações clínicas e terapêuticas desta lesão.

Vários estudos têm sido realizados para demonstrar a origem da proliferação de células epiteliais e a diferenciação no TOQ. Parte importante das provas que sustentam a natureza neoplásica desta lesão é

a detecção consistente de um maior nível de atividade de proliferação celular no epitélio de revestimento. Li *et al.* (1994), utilizando métodos imunohistoquímicos, investigaram a presença de células marcadas para o PCNA e ki67 e verificaram que ambos os marcadores aparecem com maior frequência na região suprabasal, e que o ki67 aparece com maior frequência nos TOQs associados à síndrome de Gorlin, demonstrando que o número de células basais no TOQ é maior do que em outros cistos não-queratinizantes. Porém, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre lesões recorrentes e não recorrentes, indicando que a recorrência não está associada a um subgrupo de lesões mostrando aumento da proliferação celular e apoiando o conceito de que o tratamento cirúrgico inadequado da lesão original é a razão mais plausível para a recorrência.

Por outro lado, alguns genes têm sido suspeitos no envolvimento do crescimento e controle dos TOQs. É o caso do gene p53, conhecido por controlar o crescimento

celular e por algumas de suas formas mutantes serem capazes de promover proliferação e/ou transformação maligna. É interessante, portanto, determinar se as anormalidades do gene p53 estão associadas com o desenvolvimento do TOQ. Possível envolvimento do gene p53 no crescimento e controle do TOQ tem sido sugerido por marcação imunohistoquímica da superexpressão da proteína p53 nas células epiteliais do TOQ. Foi demonstrado por meio dos estudos de Li *et al.* (1994) que o gene p53 é expresso em maiores níveis no TOQ do que em outras lesões císticas. No entanto, a superexpressão desta proteína não é devido à mutação do gene p53, mas presumivelmente reflete a superprodução e/ou estabilização da proteína p53 normal. Assim, acredita-se que a superexpressão da proteína p53 no epitélio do TOQ pode representar uma resposta à sua alta atividade proliferativa, e não a causa de seu potencial de crescimento intrínseco.

Outro gene comumente relacionado aos TOQs é o PTCH1, o qual é considerado o gene “causador” da Síndrome de Gorlin. O PTCH1 é uma molécula importante na chamada via de sinalização *Hedgehog* (Hh), chave reguladora do controle da proliferação celular. Diversos estudos encontraram mutações no gene PTCH1 em pacientes com TOQ, associados ou não à síndrome de Gorlin. Estes resultados sugerem que mutações no PTCH1 estão associadas com o TOQ mostrando o aumento da atividade proliferativa e, assim, podem estar relacionadas à maior tendência de recidiva. Desta forma, cresce a evidência de que as alterações genéticas do PTCH1 e a via sinalização *Hedgehog* estejam envolvidas no desenvolvimento dos TOQs.

Outros genes, como o PTCH2 e o SUFU, embora não característicos dos TOQs, também estão envolvidos, de alguma forma, na patogênese desta lesão. O primeiro é responsável por codificar uma proteína transmembrana que tem alta homologia com o PTCH1, e o segundo, é um gene supressor de tumor, que

predis põe ao desenvolvimento de algumas lesões. Estudos já foram realizados e, por meio deles, foram verificadas mutações nestes genes, sem qualquer alteração no gene PTCH1, em pacientes acometidos por este tipo de neoplasia. O que, entretanto, ainda não é conhecido é se mutações nesses genes representam fenótipos clinicamente distintos da síndrome de Gorlin, em comparação com mutações do PTCH1.

Quanto ao tratamento dos TOQs, várias abordagens são mencionadas na literatura, como a marsupialização, a enucleação com ou sem curetagem e a ressecção. O que deve ser levado em conta no tratamento desta lesão é o seu significativo potencial de recidiva.

Recentemente, são investigadas também alternativas de terapêutica molecular para a síndrome de Gorlin e para os tumores a ela associado, como o TOQ, pela via PTCH1. A via Hh pode ser bloqueada em diferentes níveis e diferentes inibidores podem servir como agente antitumoral. A ciclopamina, um alcalóide esteroide a base de planta, tem sido reportado como inibidor da resposta celular pela via Hh.

Outra molécula inibidora, Cur61414, foi identificada para bloquear a via Hh resultado de mutações oncogênicas no PTCH1. Ela foi capaz de suprimir a proliferação celular e induzir a apoptose células no carcinoma basocelular em modelo animal.

Mais recentemente, uma molécula oralmente ativa de pequeno porte cujo alvo também é a via Hh, GDC-0449, foi relatada por mostrar atividade antitumoral em lesões localmente avançadas ou em carcinoma metastático, em um ensaio clínico de fase 1.

Portanto, os avanços em pesquisas genéticas e moleculares têm levado a um maior conhecimento da patogênese do TOQ. Além disso, apontam para possíveis novas opções de tratamento na tentativa de minimizar ou mesmo eliminar a necessidade de intervenções cruentas e mutiladoras e que possam comprometer o bem-estar do paciente.