

ONCOGENES E DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER

Renato Sader Videira*
Maria Cristina Zindel Deboni**
Cíntia Alferes de Souza Araújo***
Ana Cláudia Okamoto****
Ronaldo Maia Melhado*****

VIDEIRA, R. S.; DEBONI, M.C.Z.; ARAÚJO, C.A. S.; OKAMOTO, A.C.; MELHADO, R. M. Oncogenes e desenvolvimento do câncer. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6 (1): 71-76, 2002.

RESUMO: A proposição do presente trabalho é descrever ao leitor, através de uma revisão de literatura, inicialmente, conceitos básicos a respeito do ciclo normal de divisão celular e, posteriormente, inserir os aspectos principais da participação dos oncogenes no desenvolvimento do câncer, traçando ainda, algumas considerações, especialmente quanto ao carcinoma epidermóide da cabeça e pescoço.

PALAVRAS-CHAVE: oncogenes; câncer.

ONCOGENES AND CANCER DEVELOPMENT

VIDEIRA, R. S.; DEBONI, M.C.Z.; ARAÚJO, C.A. S.; OKAMOTO, A.C.; MELHADO, R. M. Oncogenes and cancer development. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6 (1): 71-76, 2002.

ABSTRACT: The proposal of this paper is to describe to the reader, through a literature review, at first the basic concepts about the normal cycles of cellular division and, thereafter, to include the main aspects of the participation of oncogenes in cancer development, further making some considerations especially on the head and neck squamous cell carcinoma.

KEY WORDS: oncogenes; cancer.

Introdução

As células tumorais, conceitualmente, proliferam independentes dos controles normais e são capazes de invadir e colonizar os tecidos circunvizinhos. Pela possibilidade de formar tumores chamados de secundários ou metastáticos se tornam difíceis de erradicação cirúrgica.

A proliferação celular **normal** é regulada diretamente, por mecanismos que determinam quando uma célula deve passar o seu estágio de restrição ou ponto de restrição (START) do ciclo de divisão celular, ou indiretamente, através da regulação de seu caminho à diferenciação final. Em ambos os casos os genes reguladores normais podem ser geneticamente classificados naqueles cujo produto auxiliam no estímulo da proliferação celular e naqueles que seu produto possa inibi-la.

Correspondentemente, há duas rotas mutacionais pelas quais a proliferação celular se torna descontrolada podendo caracterizar um câncer. A primeira seria aquela na qual um gene "estimulador" poderia estar hiperativo e a segunda quando um gene "inibidor" estivesse inativo.

O gene normal responsável pela codificação de

produtos (oncoproteínas) que estimulem a proliferação celular é chamado de proto-oncogene. Por sua vez, o termo oncogene (do grego Onkos=massa ou tumor) se refere a um proto-oncogene alterado que ativado codifica produtos que super estimulem a proliferação celular. Aquele gene que codifica produtos de inibição da proliferação celular é denominado de gene supressor de tumor ou antioncogene.

Alterações genéticas podem ocorrer no sistema de controle de divisão celular quando o genoma de uma célula é subvertido por um DNA ou RNA estranho introduzido por um vírus, por exemplo. De fato, historicamente os primeiros conhecimentos a respeito da genética molecular do câncer partiram da descoberta de oncogenes em tumores, etiológicamente, associados a partículas virais.

Diante do exposto, a proposição do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura que descreva os conceitos básicos a respeito do ciclo normal de divisão celular e os aspectos principais da participação dos oncogenes no desenvolvimento do câncer, traçando ainda algumas considerações quanto ao carcinoma epidermóide da cabeça e pescoço.

* Professor Assistente da disciplina de Estomatologia do Curso de Odontologia da Universidade Paranaense - UNIPAR - PR.

** Professora Doutora da disciplina de Cirurgia Odontológica e Buco Maxilo Facial da Faculdade de Odontologia da USP - SP.

*** Professora Assistente da disciplina de Patologia do Curso de Odontologia da Universidade Paranaense - UNIPAR - PR.

**** Professora Assistente da disciplina de Microbiologia do Curso de Odontologia da Universidade Paranaense - UNIPAR - PR.

***** Professor Titular da Disciplina de Patologia do Curso de Odontologia da Universidade Paranaense - UNIPAR - PR.

Endereço: Rua Vergueiro, no 3185. conj. 53. Vila Mariana. 04101-300. São Paulo - SP.

Desenvolvimento

Crescimento e Divisão celular Normal

O ciclo de divisão celular pode ser didaticamente dividido em dois estágios: ciclo cromossômico e ciclo citoplasmático. No primeiro, a duplicação do DNA nuclear acontece durante a mitose quando as cópias são duplicadas do genoma e então são separadas. No segundo, paralelamente, os outros componentes da célula dobram em quantidade se alternando com a citocinese, onde a célula como um todo se divide em duas (ALBERTS *et al.*, 1989; MORGAN, 1992).

Estes dois processos necessitam que o centrôssomo (material amorfo ao redor de um par de centríolos) como principal centro de organização de microtúbulo seja duplicado com precisão para formar dois pólos do fuso mitótico. Este estágio centrôssômico poderia ser considerado como uma terceira etapa no ciclo celular (ALBERTS *et al.*, 1989).

As células de organismos multicelulares são membros especializados de uma sociedade celular complexa e a sobrevivência do organismo como um todo é o mais importante e não a sobrevivência ou proliferação de qualquer de suas células individualmente. Em um organismo multicelular

algumas células devem parar de se dividir mesmo quando os nutrientes presentes sejam abundantes. Além disto, quando há necessidade de novas células, como na reparação de uma ferida por exemplo, células que previamente não estavam se dividindo devem rapidamente ser ativadas para entrar novamente no ciclo de divisão celular (ALBERTS *et al.*, 1989).

Se células de organismos vertebrados forem mantidas em meio de cultura sem soro, normalmente não passarão pelo ponto de restrição; mesmo que todos os nutrientes necessários estejam presentes será suspenso seu crescimento como também sua progressão pelo ciclo cromossômico. Há proteínas essenciais altamente específicas no soro, geralmente em concentrações muito pequenas (10^{-9} a 10^{-11} M) algumas das quais são diretamente relacionadas na estimulação da divisão celular e são chamadas de fatores de crescimento. Como estas proteínas são secretadas em quantidades baixíssimas, elas são difíceis de serem isoladas. Isto ainda é mais agravado pela complexidade das ações destes fatores de crescimento, uma vez que a maioria dos tipos celulares depende de uma combinação específica de fatores de crescimento e não apenas de um único fator. A Tabela 1 mostra alguns fatores de crescimento e suas respectivas atividades representativas.

Tabela 1- Fatores de crescimento e suas respectivas atividades representativas

Fator	Composição	Atividades representativas
Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)	AA, AB ou BB cadeia A=125aa cadeia B=160aa	Estimula a proliferação de células do tecido conjuntivo e células da neuroglia
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	53 aa	Estimula a proliferação de muitos tipos celulares
Fator de crescimento tipo insulina I (IGF -I)	70aa	Colabora com o PDGF e com o EGF; estimula a proliferação de adipócitos e células do tecido conjuntivo.
Fator de crescimento tipo insulina II (IGF-II)	73aa	Colabora com o PDGF e com o EGF ; estimula a proliferação de adipócitos e células do tecido conjuntivo.
Fator de crescimento Uma tumoral (TGF)	2 cadeias cada com 112aa	Potencializa ou inibe a resposta de muitas células à outros fatores de crescimento dependendo do tipo da célula; regula a diferenciação de alguns tipos de células.
Fator de crescimento de fibroblastos (FGF)	ácido:140aa básico:146aa	Estimula a proliferação de muitas células, incluindo fibroblastos, células endoteliais e mioblastos.

Cabe aqui lembrar que os fatores de crescimento que estimulam a divisão celular são contrabalançados por fatores de inibição, estes ainda não muito bem definidos.

A mitose se inicia pela fase chamada de prófase, um período transitório no qual o centrôssomo se separa para formar dois pólos fusiformes que irão organizar os movimentos intracelulares das organelas. Ao mesmo tempo, o início da fase M (que inclui a mitose e a citocinese) é acompanhada por um aumento marcante na fosforilação de

proteínas específicas. Após a quebra do envelope nuclear na prometáfase, os cinetocoros nos cromossomos condensados são capturados e estabilizam subunidades dos microtúbulos que forçam os cromossomos em direções opostas para cada pólo da célula. Durante a metáfase, os cinetocoros tensionam os cromossomos agora dispostos no equador da célula para que na fase de anáfase esta tensão se rompa rapidamente e as cromatinas irmãs destacadas umas das outras sejam puxadas para os pólos opostos. Na telófase

o envelope nuclear é reorganizado em cada grupo de cromossomos separados à medida que as proteínas fosforiladas no início da fase M sejam desfosforiladas. A divisão celular termina com os conteúdos citoplasmáticos divididos pelo processo conhecido por citocinese, os cromossomos são descondensados e organizados para a síntese de RNA. (STUDZINSKI, 1989).

Os Proto-oncogenes e suas funções

Segundo STUDZINSKI (1989), os proto-oncogenes, ou melhor, seus produtos, de uma maneira geral estão envolvidos em uma série de estágios da sinalização do crescimento celular, na transdução destes sinais da membrana plasmática ao núcleo e na integração dos sinais de crescimento para estímulo ou redirecionamento da biossíntese de macromoléculas incluindo o DNA. As atividades bioquímicas dos produtos dos proto-oncogenes, ou oncoproteínas, estão relacionados a receptores de membrana (na maioria das vezes), na fosforilação de proteínas, na hidrolização do GTP ou no "binding" ao DNA.

ROBBINS (2000) menciona a probabilidade dos proto-oncogenes desempenharem papéis essenciais na diferenciação e proliferação das células normais. O autor descreve através de um esquema simplificado duas formas de transdução de sinais para o crescimento celular.

Na resposta normal das células à estimulação pelos fatores de crescimento ocorrem muitas alterações intracelulares incluindo alterações nos níveis de Ca^{++} , AMPc, Ph, fosforilação protéica, transcrição genética, processamento e degradação do RNAm na síntese protéica como também alterações em nível de citoesqueleto celular. Algumas das proteínas dos proto-oncogenes e também dos receptores dos fatores de crescimento descritos na Tabela 1 são tirosina-específicas associadas à membrana celular. Outros, como o produto do gene *cdc2/28* (nas leveduras), são proteínocinasas específicas encontradas no citoplasma. Uma outra categoria compreende as proteínas que se localizam no núcleo, sendo responsáveis por regulação de transcrição e formação de complexos no binding do DNA (ROBBINS, 2000).

Genética Molecular do Câncer

Como o câncer é resultado de uma série de acidentes genéticos que podem ocorrer ao acaso e que estão por sua vez sujeitos à seleção natural, não existem dois casos da mesma variedade da doença que sejam geneticamente idênticos. Além disto, uma mutação única não é suficiente para causar o câncer. Sabe-se que cerca de 10^{16} mutações celulares ocorrem em um ser humano no curso de sua vida e que mesmo na ausência de agentes mutagênicos as alterações podem ocorrer espontaneamente numa taxa estimada de 10^{-6} mutações por gene por divisão celular. Existem mecanismos de "segurança" reguladores de proteção, caso contrário, se uma mutação única em um gene em particular fosse suficiente para converter uma célula saudável em uma célula tumoral não seríamos organismos viáveis (ROBBINS, 2000).

Os estudos genéticos têm contribuído com um

poderoso arsenal para o estudo da base molecular do controle de divisão celular. No desenvolvimento de um tumor, uma célula deve primeiramente se submeter a um número de mutações suficientes para que possa escapar dos controles múltiplos da divisão celular e então acumular as alterações tornando-as capazes de crescer desordenadamente e de invadir tecidos causando metástases (ROBBINS, 2000).

STOSCHECK & KING (1986) lembram que na oncogênese o sistema de regulação de crescimento se utiliza de produtos (oncoproteínas) que mimetizam os fatores de crescimento e a forma ativada de seus receptores ou mesmo de seus mensageiros. Algumas, mas não todas as células transformadas podem produzir proteínas tipo fatores de crescimento epidérmico, chamadas de FCT (fator de crescimento tumoral) que interagem com o receptor para o Fator de Crescimento Epidérmico (FCE). Estes FCT mimetizam a maioria das ações do FCE. Outros fatores de crescimento autócrinos como o FCN (fator de crescimento nervoso), o FCI (fator de crescimento tipo-insulina) encontrados nos melanomas, fibrossarcomas etc. quando em altos níveis podem causar complicações sistêmicas como a hipoglicemia e a hipercalemia.

Oncogênese Viral

Como citado anteriormente, os primeiros conhecimentos da genética molecular dos tumores partiram dos estudos de tumores virais e a descoberta dos oncogenes e proto-oncogenes.

Ainda na década passada, foram descobertos genes em tumores de animais que apresentavam vestígios virais. Conhecia-se que o Sarcoma de Rous em galinhas era causado por partícula infecciosa, mais tarde identificada como um Retrovirus. Em 1980, estava claro que a sequência gênica viral (oncogene viral) responsável pela malignidade no animal hospedeiro era uma sequência de genes normais da célula, agora modificada, já então conhecida como importante na regulação do crescimento normal. Sugeriu-se então que a sequência de RNA viral responsável pelo tumor no animal hospedeiro (oncogene viral) era capturada, ou transduzida, da célula infectada durante a evolução viral. Genes celulares normais com sequências semelhantes aos oncogenes virais foram chamados de proto-oncogenes. Estes poderiam sofrer mutação na célula, serem ativados, passando assim a serem chamados de oncogenes celulares (ROBBINS, 2000).

O segundo fato que revolucionou a identificação dos genes dos tumores foi o desenvolvimento dos métodos de transfecção, no qual DNA de tumores humanos fragmentados por digestão e colocados em contato com fibroblastos em cultura podem ser capturados por endocitose e levar a transformações celulares. A partir da célula transformada é possível isolar a sequência de DNA responsável pela neoplasia (ROBBINS, 2000).

As células transformadas em cultura mostram um complexo de anormalidades que podem ser resumidas na Tabela 2 (ALBERTS *et al.*, 1989).

Tabela 2 - Algumas alterações observadas quando uma cultura de células de tecido normal é transformada por um vírus tumoral

1. Anormalidades relacionadas com a membrana plasmática
 - A. **Aumento do transporte de metabólitos**
 - B. **Acúmulo excessivo de líquidos na membrana plasmática**
 - C. **Aumento da mobilidade das proteínas da membrana plasmática**

2. Anormalidades na aderência
 - A. **Diminuição da adesão à superfícies, assim se tornando capazes de manter uma morfologia arredondada**
 - B. **Falha na organização dos filamentos de actina em fibras de esforço**
 - C. **Redução do revestimento externo de fibronectina**
 - D. **Alta produção de ativador de plasminogênio causando aumento de proteólise extracelular**

3. Anormalidades no crescimento e divisão
 - A. **Crescimento à uma alta densidade celular incomum**
 - B. **Diminuição da requisição de fatores de crescimento**
 - C. **Menor "dependência de ancoragem" (pode crescer mesmo sem a união com superfície sólida)**
 - D. **"Imortalidade"(pode continuar a proliferar indefinidamente)**
 - E. **Pode causar tumores quando injetadas em animais susceptíveis.**

Ativação dos proto-oncogenes (Tabela 3) e cada um deles pode ser convertido em proto-oncogenes. Aproximadamente 60 oncogenes já foram descobertos

Tabela 3 - Oncogenes originariamente identificados pela sua presença em retrovírus transformadores.

Oncogene	Função do proto-oncogene	Tumor induzido por vírus
Erb-B	Proteína quinase (tirosina): receptor Fator de crescimento (EGF)	Eritroleucemia Fibrossarcoma
Fos	Fator de transcrição nuclear	Osteossarcoma
Jun	Proteína nuclear Fator de transcrição AP-1	Fibrossarcoma
Myc	Proteína nuclear	Sarcoma Mielocitoma Carcinoma
H-ras	Proteína G	Sarcoma Eritroleucemia
K-ras	Proteína G	Sarcoma Eritroleucemia
Ros	Proteína quinase (tirosina)	Sarcoma
Sis	Fator de crescimento derivado de plaquetas(PDGF); cadeia B	Sarcoma
Src	Proteína quinase (tirosina)	Sarcoma

Um proto-oncogene pode ser alterado através de mecanismos como a mutação puntiforme, as translocações cromossômicas ou por amplificação de genes. A alteração pode ocorrer na região de codificação protéica de modo a conduzir a um produto hiperativo ou pode ocorrer adjacente a regiões genéticas de controle de crescimento celular de forma que o gene envolvido seja superexpressado (ROBBINS, 2000).

Alternativamente a superexpressão de um gene pode acontecer por uma cópia amplificada deste gene provavelmente através de uma replicação cromossômica anormal.

As funções moleculares dos proto-oncogenes mutacionais em oncogenes podem explicar a carcinogênese. Por exemplo, através da mutação de um gene (c-sis) responsável pela codificação de Fator de Crescimento

Derivado de Plaquetas (PDGF) o gene mutacionado pode levar a sua expressão inadequada e as células se tornam capazes de dividirem-se continuamente; pela mutação de um gene (c-erb B) responsável pela codificação de um receptor de Fator de Crescimento Epidérmico (receptor FCE) ele se comporta como se o fator normal correspondente estivesse constantemente presente; e ainda, por uma mutação que exagere a expressão de um gene (c- myc), cujo produto seja a mediação de alterações nucleares necessárias à proliferação celular, as células proliferam indefinidamente (ROBBINS, 2000).

Antioncogenes (genes supressores de tumor)

O sistema de controle que regula a proliferação normal das células deve ser auto regulado isto é, a proliferação é geralmente mantida dentro de limites seguros mesmo que qualquer componente isolado falhe no sistema. Como regra geral, um oncogene isolado pode exercer seu efeito dominante no desenvolvimento do câncer somente se o sistema de controle esteja gravemente alterado (ROBBINS, 2000).

MASSAGUÉ & WEINBERG (1992) salientam que a proliferação celular não é restringida apenas por limitações no suprimento de fatores mitogênicos ou por diminuição da atividade destes a nível de seus receptores, mas também pela ação de inibidores de crescimento. Nos últimos cinco anos, um grande número de estudos tem convergido para a conclusão de que as células podem perder alguma informação genética durante sua evolução a partir de uma célula normal e passar a uma célula maligna. Estes genes perdidos parecem ter a sua ação na inibição do crescimento e são denominados de genes supressores de tumor ou antioncogenes.

ROBBINS (2000) lembra que apenas 15 a 20% dos tumores humanos contêm oncogenes ativados. Como muitas outras descobertas na medicina, os genes supressores do câncer foram descobertos em estudos de doenças raras, nesse caso o retinoblastoma, um tumor que acomete cerca de 1 em 20.000 lactentes e crianças. Cerca de 60% dos retinoblastomas são esporádicos e os outros 40% são familiares, com a predisposição ao surgimento do tumor sendo transmitida como um traço autossômico dominante.

Pelo modelo de KNUDSON de 1971 (apud ROBBINS, 2000 e MASSAGUÉ & WEINBERG, 1992) dois genes alterados são necessários para o desenvolvimento do retinoblastoma. Os dois *loci* que são afetados são as duas cópias no cromossomo 13q14 associados com o gene Rb (retinoblastoma). O tumor surge quando a célula se torna homocigota para o alelo mutante, ou melhor, perde a heterocigocidade para o gene Rb normal. Estes achados consubstanciam a idéia de que certos genes, dos quais o Rb é apenas um exemplo, regulam para baixo o crescimento das células.

MASSAGUÉ & WEINBERG (1992) presumem ainda que existam seis genes supressores de tumor (em humanos) conhecidos que foram isolados como clones moleculares: o Rb, o p 53, o DCC (detectado no carcinoma de colo), o NF-1

(relacionado com a neurofibromatose de von Recklinghausen do tipo 1), o WT-1 (do tumor de Wilms) e o APC (da polipose coli adenomatosa). Comumente são encontrados alterados ou na forma inativa nos genomas das células tumorais.

Oncogenes e o Carcinoma Epidermóide da cabeça e pescoço

O carcinoma epidermóide (ou espinocelular ou de células escamosas) constitui um dos tumores malignos da cavidade bucal mais comuns e o de pior prognóstico, no qual o tratamento cirúrgico geralmente é acompanhado por seqüelas funcionais e estéticas muito importantes. (SAKAI & TSUCHIDA 1992).

As pesquisas relacionadas à identificação dos agentes oncogênicos têm avançado muito, porém poucos estudos aparecem na literatura a respeito do mecanismo molecular da carcinogênese desta neoplasia e dos oncogenes implicados.

RIKIMARU *et al.*, (1992) examinaram quatro casos de carcinoma epidermóide da cavidade bucal quanto ao grau de amplificação do gene que codifica o receptor para Fator de Crescimento Epidérmico (FCE) e seu nível de expressão genética. Seus estudos mostram que houve detecção de amplificação deste gene em apenas um dos casos. Nos outros três casos, os autores observaram que ocorria aumento na capacidade de ligação do FCE nas lesões tumorais quando comparadas com regiões normais do mesmo indivíduo. Sugeriram que a capacidade de ligação aumentada ao FCE desempenha um papel mais importante do que a amplificação do gene que codifica o receptor, havendo portanto que se considerar outras alterações genéticas associadas.

SAKAI & TSUCHIDA (1992) examinaram 15 linhagens de células de CE bucal à procura de mutações no gene supressor de tumor p 53, utilizando análise do DNA e RNA celulares. Quatorze casos (93%) continham mutações no gene p-53 na região dos exons 5-8.

MAESTRO *et al.*, (1992), com o propósito de verificar o papel do gene p-53 no desenvolvimento do CE, analisaram 58 casos à procura de anormalidades no gene p-53 utilizando métodos moleculares e de imunohistoquímica. Cerca de 60% (35 casos) mostraram acúmulo de proteína p-53 aberrante como conseqüência de alterações estruturais no gene p-53. Os autores salientam que os agentes mutagênicos físicos e químicos podem encontrar no p-53 um alvo susceptível para a indução tumoral. Os carcinomas da boca, esôfago e pulmão frequentemente estão associados ao uso do tabaco e com freqüência exibem anormalidades no gene p-53, normalmente constituídas por transversões de G (guanina) para T (tirosina) e de G para A (adenina). A guanina é o alvo preferencial para as mutações induzidas por carcinógenos químicos e o benzo pireno e as nitrosaminas (mutagênicos do tabaco) preferencialmente induzem as substituições de G para T e de G para A respectivamente, demonstrando

assim uma possível relação entre os carcinógenos químicos e a inativação do gene p-53 no desenvolvimento do carcinoma epidermóide.

Considerações Finais

Apesar de todas as evidências apontarem para mecanismos genéticos na indução do câncer, ainda falta considerar o papel de mecanismos epigenéticos, por exemplo, produtos reguladores citoplasmáticos que afetam a transcrição ou a translação do DNA e que podem dar origem aos tumores.

A carcinogênese é um processo de múltiplas etapas, onde a maioria dos tumores surgem quando duas e, possivelmente várias mutações, se acumulam dentro do DNA celular. (SCULLY *et al.*, 2000)

Levando-se em conta que as células tumorais terão que adquirir traços distintos, como autonomia de crescimento, poder de invasão e capacidade metastática, vários oncogenes e genes supressores de tumor deverão conspirar e colaborar para induzir os tumores.

Convém lembrar ainda que fatores sistêmicos do hospedeiro desempenham papel importante na carcinogênese. A simples presença de mutações transformadoras não torna necessária a sua expressão. O sistema imunológico participa nas interações tumor-hospedeiro podendo levar a um maior ou menor risco do desenvolvimento do câncer. (SCULLY *et al.*, 2000)

Referências

ALBERTS, B. *et al.* *Molecular biology of the cell*. 2.ed. New York: Garland Pub. Inc., 1989. p. 728-738/1187-1216.

MAESTRO, R. *et al.* High frequency of p-53 gene alterations associated with protein overexpression in human squamous cell carcinoma of the larynx. *Oncogene*, 7: 1159-1166, 1992.

MASSAGUÉ, J.; WEINBERG, R. A. Negative regulators of growth. *Curr. Op. Gen. Dev.*, 2: 28-32, 1992.

MORGAN, P. O. Cell cycle control in normal and neoplastic cell. *Curr. Opin. Gen. Dev.*, 2: 33- 37, 1992.

RIKIMARU, K. *et al.* Gene amplification and overexpression of epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 14(1-2): 8-13; Jan./Feb. 1992.

ROBBINS, S. L. R. *Patologia Funcional e Estrutural*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 227-243.

SAKAI, E.; TSUCHIDA, N. Most human squamous cell carcinomas in the oral cavity contain mutated p53 tumor suppressor genes. *Oncogene*, 7: 927-933, 1992.

SCULLY, C., FIELD, J. K.; TANZAWA, H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 1. Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. *Oral Oncology*, 36: 256-263, 2000.

SCULLY, C., FIELD, J. K.; TANZAWA, H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 3: clinico-pathological applications. *Oral Oncology*, 36: 404-413, 2000.

STOSCHECK, C. M.; KING, L. E. Role of epidermal growth factor in carcinogenesis. *Cancer Res.*, 46:1030-1037, March, 1986.

STUDZINSKI, G. P. Oncogenes, growth and cell cycle: an overview. *Cell Tissue Kinet*, 22: 405-424, 1989.

WHITE, R. Inherited cancer genes. *Curr. Opin. Gen. Dev.*, 2:53-57, 1992.

Recebido em: 16/08/2001

Aceito em: 26/07/2002