

Genética do câncer de cabeça e pescoço: Avanços na pesquisa molecular

Genetics of head and neck cancer: Advances in molecular research

Genética del cáncer de cabeza y cuello: Avances en la investigación molecular

Recebido: 13/07/2022 | Revisado: 25/07/2022 | Aceito: 27/07/2022 | Publicado: 05/08/2022

Ana Gabrielly de Melo Matos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2414-1567>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: gabriellyana3@gmail.com

Eldevan da Silva Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6469-7367>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: eldevansb@gmail.com

Alania Frank Mendonça

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2081-8710>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: frank.allanya@gmail.com

Larissa Rodrigues de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4539-3189>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: larissa.rsousa@outlook.com

Thaís da Conceição Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5365-728X>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: thais612612@gmail.com

Francisca de Brito Souza Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0246-3984>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: franciscaaraujo37006@gmail.com

Eleilde Almeida Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4054-6131>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: eleildealmeida@gmail.com

Sâmia Amélia Mendes Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-5044>
Faculdade Supremo Redentor, Brasil
E-mail: samia_amelia@hotmail.com

Wesliany Everton Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7737-0830>
Faculdade Pitágoras, Brasil
E-mail: weslianyed@gmail.com

Jaqueline Diniz Pinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2543-4257>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: jackdpinho@gmail.com

Resumo

Grande parte dos casos de câncer de cabeça e pescoço (CCP), são originários das células escamosas e inclui tumores que surgem no epitélio da cavidade nasal e oral, seios paranasais, faringe e laringe. Mais de meio milhão de casos são diagnosticados por ano. O tratamento para essa neoplasia é considerado um desafio, devido sua heterogeneidade intratumoral e os vários subsítios anatômicos. Além dos fatores genéticos, é necessário levar em consideração também os componentes ambientais e interações gene-ambiente, os quais podem induzir a suscetibilidade à doença. O principal foco das terapias, é diminuir os efeitos colaterais, bem como aumentar a sobrevida global dos pacientes. Devido à grande complexidade na heterogeneidade tumoral, o maior entendimento dos mecanismos epigenéticos é de suma importância para o desenvolvimento de terapêuticas para essa neoplasia. Diante deste contexto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura quanto à genética do CCP, bem como os avanços na pesquisa molecular. Foram selecionados 74 artigos, que fornecem uma visão abrangente sobre o desenvolvimento de pesquisas voltadas para aplicações clínicas em diagnóstico, prevenção e tratamento, cuja fonte de pesquisa foi o PubMed. Conforme a literatura, a elucidação dos mecanismos epigenéticos e genéticos associados à carcinogênese possuem

relevante papel na progressão e resposta ao tratamento, o entendimento sobre a participação de tais, poderá fornecer insights sobre a sua relação na tumorigênese, que são essenciais para medicina de precisão, contribuindo para terapias personalizadas e direcionadas aos pacientes.

Palavras-chave: Biomarcadores tumorais; Carcinogênese; Epigenética.

Abstract

Most cases of head and neck cancer (HNC) originate from squamous cells and include tumors that arise in the epithelium of the nasal and oral cavity, paranasal sinuses, pharynx and larynx. More than half a million cases are diagnosed each year. The treatment for this neoplasm is considered a challenge, due to its intratumoral heterogeneity and the various anatomical subsites. In addition to genetic factors, it is also necessary to consider environmental components and gene-environment interactions, which can induce susceptibility to the disease. The main focus of therapies is to decrease side effects as well as increase the overall survival of patients. Due to the great complexity in tumor heterogeneity, a better understanding of the epigenetic mechanisms is of paramount importance for the development of therapies for this neoplasm. Given this context, this work aims to carry out a literature review regarding the genetics of head and neck cancer, as well as advances in molecular research. A total of 74 articles were selected, which provide a comprehensive view on the development of research aimed at clinical applications in diagnosis, prevention and treatment, whose research source was PubMed. According to the literature, the elucidation of the epigenetic and genetic mechanisms associated with carcinogenesis have a relevant role in the progression and response to treatment, the understanding of their participation may provide insights into their relationship in tumorigenesis, which are essential for precision medicine, contributing to personalized and patient-directed therapies.

Keywords: Tumor biomarkers; Carcinogenesis; Epigenetics.

Resumen

La mayoría de los casos de cáncer de cabeza y cuello (CCC) se originan a partir de células escamosas e incluyen tumores que surgen en el epitelio de la cavidad nasal y oral, senos paranasales, faringe y laringe. Cada año se diagnostican más de medio millón de casos. El tratamiento de esta neoplasia se considera un desafío, dada su heterogeneidad intratumoral y las diversas subsecciones anatómicas. Además de los factores genéticos, también es necesario considerar los componentes ambientales y las interacciones gen-ambiente, que pueden inducir la susceptibilidad a la enfermedad. El objetivo principal de las terapias es disminuir los efectos secundarios y aumentar la supervivencia general de los pacientes. Debido a la gran complejidad en la heterogeneidad tumoral, una mejor comprensión de los mecanismos epigenéticos es de suma importancia para el desarrollo de terapias para esta neoplasia. Ante este contexto, este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica respecto a la genética del cáncer de cabeza y cuello, así como los avances en la investigación molecular. Se seleccionaron un total de 74 artículos, que brindan una visión integral sobre el desarrollo de investigaciones orientadas a aplicaciones clínicas en diagnóstico, prevención y tratamiento, cuya fuente de investigación fue PubMed. De acuerdo con la literatura, la elucidación de los mecanismos epigenéticos y genéticos asociados a la carcinogénesis tienen un papel relevante en la progresión y respuesta al tratamiento, la comprensión de su participación puede proporcionar conocimientos sobre su relación en la tumorigénesis, que son esenciales para la medicina de precisión, contribuyendo a terapias personalizadas y dirigidas al paciente.

Palabras clave: Biomarcadores tumorales; Carcinogénesis; Epigenética.

1. Introdução

Cerca de 90% dos casos de câncer de cabeça e pescoço (CCP), são originários das células escamosas e inclui tumores que surgem no epitélio da cavidade nasal e oral, seios paranasais, faringe e laringe (Arantes et al., 2018). A carcinogênese envolve mutações que podem ocorrer em um único gene ou através da desregulação dos processos metabólicos (Szyfter, 2021).

Esta neoplasia afeta substancialmente a qualidade de vida dos pacientes, e por conseguinte, causa impactos na saúde mental, vida social, vínculos afetivos e familiares (Bakhtiar et al., 2015). Pesquisas têm se voltado para o entendimento da genética do CCP, principalmente no que se refere aos tipos de genes envolvidos na iniciação da neoplasia e os mecanismos subjacentes pelos quais essas disfunções podem desencadear a doença (Thompson & Thompson, 2008).

O conhecimento de alterações genéticas envolvidos se expandiu nos últimos anos, o qual possibilitou novos insights sobre a biologia e etiologia dos carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço, bem como ofereceu novas ferramentas de diagnóstico e marcadores prognósticos (Riaz et al., 2014). Por conseguinte, estudos genômicos têm recebido importante destaque, principalmente por possibilitar maior compreensão acerca do contexto mutacional (Qi et al., 2019). Diante deste

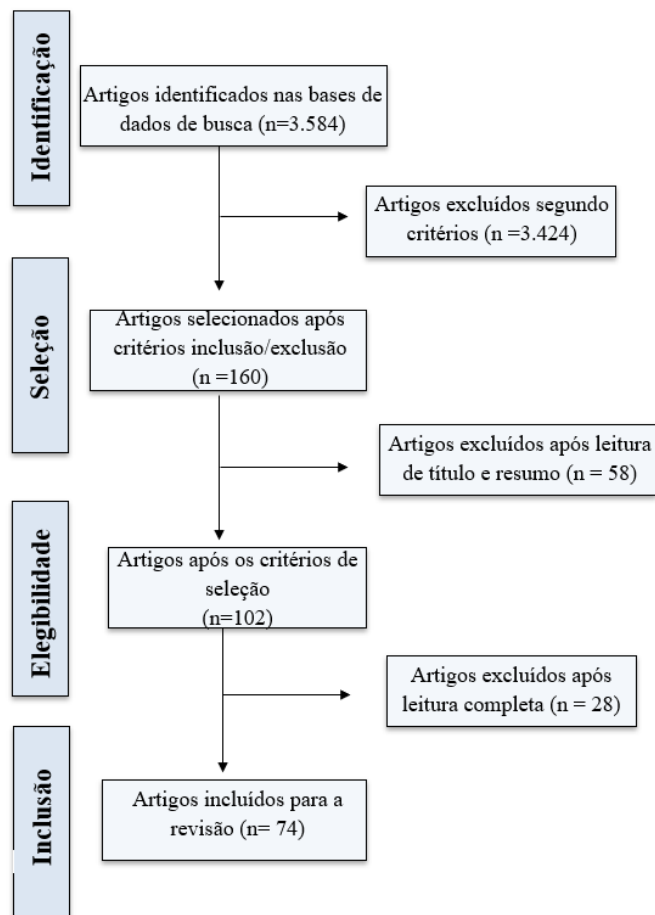
contexto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura quanto à genética do CCP, bem como os avanços na pesquisa molecular.

2. Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, uma vez que é apropriada para descrever, discutir e analisar de forma ampla a literatura publicada sobre determinado tema, sob o ponto de vista teórico ou contextual (Winck & Brüggemann, 2010) realizada do período de janeiro a junho de 2022. Obedecendo aos critérios de uma Revisão Integrativa apontados por Mendes et al., (2009), inicialmente foi elaborado o objetivo desse estudo já apresentado anteriormente.

Em seguida, foi elaborada a questão norteadora da pesquisa em voga a ser respondida mediante os resultados, a saber: Quais são os avanços na pesquisa molecular do câncer de cabeça e pescoço? Foram realizadas buscas nas bases de dados como National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a realização dessa pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores: “epigenetics of head and neck cancer”; “head and neck cancer”; “head and neck cancer genetic”; “head and neck cancer treatments”. O fluxograma a seguir (Figura 1) representa o processo de busca e seleção dos artigos.

Figura 1. Fluxograma de artigos localizados durante a revisão de literatura.



Fonte: Autores.

3. Resultados

Após a leitura dos artigos selecionados para esta revisão, foram excluídos artigos duplicados e/ou que não se enquadraram na temática escolhida. De tal modo, foi possível identificar 3584 artigos somando todas as bases de dados, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 102 estudos. Diante das publicações encontradas e incluídas no estudo apenas 74 artigos foram selecionados para a análise mais detalhada. Procedeu-se à análise bibliométrica para caracterização dos estudos selecionados, foram extraídos os conceitos abordados em cada artigo e de interesse do pesquisado. Os artigos com os principais achados que abordam os avanços na pesquisa molecular do CPP estão listados na Tabela 1, com os respectivos autores e periódico.

Tabela 1. Principais artigos encontrados que abordam os avanços na pesquisa molecular do câncer de cabeça e pescoço.

| Título | Autor/Ano | Periódico |
|--|--------------------------|--|
| Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. | Alsahafi et al., (2019) | Cell Death & Disease |
| Serum, plasma and saliva biomarkers for head and neck cancer. | Arantes et al., (2018) | Expert Review of Molecular Diagnostics |
| Potential oncogenic roles of mutant-p53-derived exosomes in the tumor–host interaction of head and neck cancers. | Azulay et al., (2020) | Immunotherapy |
| Epigenetics in Head and Neck Cancer. | Bakhtiar et al., (2015) | Methods In Molecular Biology |
| The potential for tumor suppressor gene therapy in head and neck cancer. | Birkeland et al., (2016) | Discovery Medicine |
| IL-10 and integrin signaling pathways are associated with head and neck cancer progression. | Bornstein et al., (2016) | BMC Genomics |
| Epidemiologic factors in patients with advanced head and neck cancer treated with radiation therapy. | Brennan et al., (2020) | Head & Neck, |
| Analysis of cancer-related lncRNAs using gene ontology and KEGG pathways. Artificial. | Chen et al., (2017) | Artificial Intelligence In Medicine |
| Novel immune-modulating drugs for advanced head and neck cancer. | Chen et al., (2019) | Head Neck |
| LncRNA SNHG20 enhances the progression of oral squamous cell carcinoma by regulating the miR-29a/DIXDC1/Wnt regulatory axis. | Chen et al., (2020) | European Review For Medical And Pharmacological Sciences |
| NCCN Guidelines Insights: head and neck cancers. | Colevas et al., (2018) | Journal Of The National Comprehensive Cancer Network |
| Gene Therapy in Head and Neck Cancer. | Farmer et al., (2019) | Oral And Maxillofacial Surgery Clinics Of North America |
| PIK3CA and p53 Mutations Promote 4NQO-Initiated Head and Neck Tumor Progression and Metastasis in Mice. | García et al., (2020) | Molecular Cancer Research |
| Targeting SKA3 suppresses the proliferation and chemoresistance of laryngeal squamous cell carcinoma via impairing PLK1–AKT axis-mediated glycolysis. Cell | Gao et al., (2020) | Cell Death & Disease |
| MicroRNAs as anti-cancer therapy. | Garofalo et a., (2014) | Current Pharmaceutical Design |
| piRNAs: biogenesis and their potential roles in cancer. | Guo et al., (2020) | Cancer Metastasis Ver |
| Development of Gene Therapeutics for Head and Neck Cancer in China: from bench to bedside. | Guo et al., (2018) | Human Gene Therapy |
| MiR-134 induces oncogenicity and metastasis in head and neck carcinoma through targeting WWOX gene. | Liu et al., (2014) | International Journal Of Cancer |
| Hallmarks of Cancer: new dimensions. | Hanahan (2022) | Cancer Discovery |

| | | |
|---|--------------------------|--|
| Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. | Miranda et al., (2019) | Epigenetics |
| Impacts of Environmental Factors on Head and Neck Cancer Pathogenesis and Progression. | Miranda et al., (2020) | Cells |
| Current status of systemic therapy in head and neck cancer. | Mittal et al., (2021) | Journal Of Chemotherapy |
| Head and Neck Cancer in the New Era of Precision Medicine. | Nor et al., (2018) | Journal Of Dental Research |
| Precision Therapy of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. | Polverini et al., (2018) | Journal Of Dental Research |
| Molecular Aspects of Head and Neck Cancer Therapy. | Puram et al., (2015) | Hematology/Oncology Clinics Of North America |
| Single-cell sequencing and its applications in head and neck cancer. | Qi et al., (2019) | Oral Oncology |
| Unraveling the molecular genetics of head and neck cancer through genome-wide approaches. | Riaz et al., (2014) | Genes & Diseases |
| New Therapies in Head and Neck Cancer. | Santuray et al., (2018) | Trends In Cancer |
| Hallmarks of cancer-the new testament. | Senga et al., (2021) | Open Biology |
| Molecular margins in head and neck cancer: Current techniques and future directions. | Stepan et al., (2020) | Oral Oncol |
| Genetics and Molecular Biology of Head and Neck Cancer. | Szyfter (2021) | Biomoléculas |
| Integrating genomics in head and neck cancer treatment: promises and pitfalls | Thariat et al., (2015) | Critical Reviews In Oncology/Hematology |
| Regulatory roles of long noncoding RNAs implicated in cancer hallmarks. | Wang et al., (2019) | International Journal Of Cancer |
| New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. | Zaimy et al., (2017) | Cancer Gene Therapy |
| Targeting snoRNAs as an emerging method of therapeutic development for câncer. | Zhang (2019) | American Journal of Cancer Research |
| The First Approved Gene Therapy Product for Cancer Ad-p53 (Gendicine) | Zhang et al., (2018) | Human Gene Therapy |
| The non-coding landscape of head and neck squamous cell carcinoma. Oncotarget | Zou et al., (2016) | Oncotarget |
| Epigenetic modulation of immunotherapy and implications in head and neck câncer. | Zhou et al., (2021) | Cancer And Metastasis Reviews |

Fonte: Autores.

4. Discussão

4.1 Epidemiologia

O CCP é o sexto tipo mais comum no mundo, com aproximadamente 931 mil casos registrados em 2020 (Sung et al., 2021). Mais de 500.000 casos são diagnosticados por ano, e sua incidência varia de acordo com a localização geográfica (Sklan & Collingridge, 2017). Cerca de 50% dos pacientes são diagnosticados em estágio avançado da doença (Brennan et al., 2020).

No Brasil, o cenário também é preocupante. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2019 foram registradas 20.722 mortes. Essa neoplasia maligna pode ser influenciada por uma série de fatores, tais como: a região e por conseguinte, há significativa discrepância nos dados epidemiológicos, principalmente devido a insuficiência de registros e de dados na literatura (Silva et al., 2020).

Atualmente, a doença é considerada uma das principais causas de mortes em países desenvolvidos, cuja incidência é praticamente o dobro que em países em desenvolvimento (Rahman et al., 2020). Além dos fatores genéticos, é necessário levar em consideração também os componentes ambientais e interações gene-ambiente, os quais podem influenciar a suscetibilidade à doença (Miranda et al., 2020).

4.2 Fatores de risco

Historicamente, a exposição crônica ao tabaco (correlacionados a intensidade e duração do hábito) associado ao consumo do álcool foram considerados os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença, geralmente diagnosticada em pacientes mais idosos, tais fatores podem alterar o perfil molecular (Rettig & D'souza, 2015).

Evidências sugerem que o álcool pode causar deficiências nutricionais e significativas variações genéticas (Marziliano et al., 2020). A fumaça do cigarro, contém substâncias, as quais já foram associadas com o câncer, pois podem induzir danos ao DNA (Jou & Hess, 2017). Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e N-nitrosaminas voláteis, e também N-nitrosaminas específicas do tabaco são considerados os principais carcinógenos na fumaça do tabaco (Starek & Podolak, 2009). É essencial a continuidade, bem como incentivo de estratégias e planos de ação que visem prevenção e combate ao alcoolismo e tabagismo, pois de acordo com estimativas, a redução do consumo de tais, contribuiriam consideravelmente na diminuição a carga dos casos (Kfoury et al., 2018).

É preciso ressaltar o papel do Papilomavírus humano (HPV), reconhecido como um importante fator de risco para o CCP, sendo a infecção deste vírus um importante problema de saúde pública (Gillison et al., 2015). Aproximadamente, 19 tipos de HPV de alto risco oncogênico já foram reconhecidos em regiões da cabeça e pescoço (Tumban, 2019). Infecções pelo HPV, predominantemente o subtipo 16, são conhecidas por induzirem principalmente o câncer orofaríngeo, embora estejam relacionados também às lesões na cavidade oral (Azulay et al., 2020).

Ademais, infecções pelo vírus Epstein-Barr (EBV) também são relevantes, tendo em vista que são reconhecidos como um dos principais vírus oncogênicos (Karbalaie et al., 2020). Vale destacar que o EBV pode atuar como co-fator e mediador de infecção relacionado ao HPV (Feng et al., 2021). Pesquisas apontam que tais infecções, possuem relação com a carcinogênese e geralmente estão associadas ao câncer de nasofaringe, ao se desenvolver a partir de uma única célula infectada, ou seja, de origem clonal (Tsao et al., 2017). A suscetibilidade genética e poliformismos genéticos também são importantes fatores etiológicos no CCP (Vučičević et al., 2019).

4.3 Tipos de tratamento

O tratamento para essa neoplasia é considerado um desafio, devido sua heterogeneidade intratumoral e os vários subsítios anatômicos, ou seja, não há um único alvo nesses tumores e dependendo do estágio que estiver a doença, as abordagens terapêuticas são distintas (Puram & Rocco, 2015). O principal foco das terapias, é diminuir os efeitos colaterais, bem como aumentar a sobrevida global dos pacientes (Burian & Neuchrist, 2021). O diagnóstico tardio está diretamente relacionado com redução da sobrevida e da qualidade de vida (Matarredona et al., 2022).

Exames de imagem são amplamente utilizados (Moreno et al., 2020). Outrossim, a análise molecular adicional é crucial, pois é comum que inicialmente as alterações genéticas pré-malignas não sejam detectáveis morfológicamente (Stepan et al., 2020). Geralmente, quando a doença se encontra em estágio inicial, a escolha é pelo tratamento de modalidade única, já quando o diagnóstico é realizado em estágio avançado, há escolha pelo tratamento de modalidade combinada, com a utilização de radiação adjuvante, quimiorradiação, ou outras abordagens que atuam como componentes-chave da doença localmente avançada (Marur & Forastiere, 2016).

A radioterapia considerada uma das principais opções de tratamento em estágios iniciais e avançados da neoplasia e desempenha papel essencial (Colevas et al., 2018), agindo principalmente restringindo o potencial reprodutivo das células cancerígenas a fim de induzir a apoptose, senescência, autofagia (Deloch et al., 2016).

Em 2007, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a uso do anticorpo monoclonal quimérico Cetuximab como terapia direcionada, embora sua eficácia se limite a um pequeno grupo de pacientes, sua utilização foi considerada um marco na área (Nor & Gutkind, 2018). Antes da aprovação de imunoterapias, esse medicamento era o único tratamento

direcionado aos pacientes (Alsahafi et al., 2019). Os inibidores de checkpoint Pembrolizumab e Nivolumab, também foram aprovados pela FDA, para pacientes com o câncer recorrentes e metastático, que podem oferecer estratégias adicionais para o tratamento (Chen et al., 2019). A aprovação do Pembrolizumab e Nivolumab marcou uma nova era para a imunoterapia, demonstrando o potencial para terapias combinadas (Santuray; Johnson; Grandis, 2018).

Estudos demonstram a importância do desenvolvimento da imunoterapia como abordagem primordial de terapias, tendo em vista a contribuição no entendimento de como as células malignas conseguem escapar da regulação do sistema imunológico (Lubek, 2018). Vale ressaltar que a quimioimunoterapia nos últimos anos, tem despertado interesse de pesquisas e é considerada como tratamento de grande relevância em certas formas de CCP metastáticos (Mittal & Sharma, 2021).

4.4 Genética do CCP: oncogenes e supressores de tumor

Durante a carcinogênese, as células cancerosas adquirem capacidades biológicas definidas como “marcas do câncer”, à medida que passam da normalidade para o crescimento tumoral devido às diversas alterações genéticas (Wang et al., 2019). Os estímulos endógenos, bem como exógenos, podem alterar a organização e estrutura da cromatina, desencadeando as expressões anormais das células (Nebbio et al., 2018). O avanço no conhecimento da genética e biologia do câncer, permitiu a maior compreensão dessas propriedades (Senga & Grose, 2021).

Atualmente, há oito características elucidadas, a saber: Sustentar a sinalização proliferativa, evitar supressores de crescimento, resistir à morte celular, permitir a imortalidade replicativa, induzir a vasculatura, ativar a invasão e metástase, reprogramar o metabolismo celular e evitar a destruição imunológica (Hanahan, 2022). Devido à grande complexidade na heterogeneidade tumoral, o maior entendimento dos mecanismos epigenéticos é de suma importância para o desenvolvimento de terapêuticas para cânceres (Moses et al., 2018).

Genes relacionados à tumorigênese, possuem funções múltiplas e contrastantes (Bashyam et al., 2019). Estudos demonstram alterações em proto-oncogenes, em genes supressores de tumor e outros genes associados a processos celulares (Ali et al., 2017). Os proto-oncogenes geralmente atuam regulando o crescimento, bem como diferenciação celular, mas por meio de mutações genéticas, podem se transformar em oncogenes (Brown, 2021). Já os genes supressores de tumor agem na desaceleração da divisão celular, limitando o crescimento tumoral ao induzirem a morte celular (Szychot et al., 2013).

Alterações no gene supressor de tumor p53 estão associadas criticamente com tipos de CCP, em que anormalidades são frequentemente detectadas através de análise imuno-histoquímica do tecido tumoral (Gleich & Salamone, 2002). Mutações nesse gene, principalmente do tipo perda de função, estão associadas com a resistência a quimioterapia e radioterapia, além de estarem relacionadas à menor sobrevida de pacientes (García et al., 2020).

Um exemplo de oncogene no CCP, é a subunidade 3 do complexo associado ao fuso e ao cinetócoro (SKA3) que em altos níveis, está intimamente associado à progressão maligna e prognóstico ruim, atuando como biomarcador prognóstico e alvo terapêutico (Gao et al., 2020).

É importante ressaltar que tanto os genes supressores de tumor quanto os oncogenes encontram-se em um contexto onde outros genes são envolvidos, quanto estão desregulados, alterando assim vias de sinalização, a exemplo da via PI3K/AKT/mTOR, a qual tem sido observada frequentemente alterada em CCP, e está associada ao processo de proliferação celular, invasão e metástase (Polverini et al., 2018; Alsahafi, 2019). Além disso, é verificada alterações em uma série de outras vias, tais como: A via de sinalização anti-inflamatória da interleucina 10 (IL-10) que possui significativa relação com a progressão do CCP e por conseguinte, pior prognóstico (Bornstein et al., 2016).

4.5 Terapia de genes

A Terapia Gênica são tratamentos que introduzem o material genético exógeno, seja DNA ou RNA em células, a fim de prevenir e tratar doenças, dentre as quais, incluem os cânceres humanos (Guo & Song, 2018). O sequenciamento de nova geração possibilitou terapias personalizadas e direcionadas para prevenção e tratamento de cada paciente e a perspectiva é que sua eficácia seja ainda maior se combinada às terapias padrão, como quimioterapia e radioterapia (Thariat et al., 2015). Evidências a demonstram como uma possibilidade de restaurar genes supressores de tumor, que são frequentemente mutados (Birkeland et al., 2016) e inativação de oncogenes, como estratégias para direcionar os danos genéticos em células cancerígenas (Zaimy et al., 2017).

Além de técnicas de restauração de genes, existem estudos voltados para utilização de estratégias de citoredutoras no CCP, em que há o direcionamento de pró-drogas que levam a morte de células tumorais (Farmer et al., 2019). O primeiro medicamento, produto da terapia gênica aprovado e comercializado foi o Gendicina (adenovírus recombinante humano p53-Ad5RSV-p53), sua eficácia comprovada em vários tipos de câncer, inclusive o CCP (especialmente o carcinoma nasofaríngeo), impulsionou os avanços em pesquisas de terapias de genes (Zhang et al., 2018).

4.6 Epigenética

A epigenética constitui os processos em que há alterações nos padrões hereditários de expressão gênica, sem que haja mudanças na sequência de DNA (Topper et al., 2020). Incluem as modificações de histonas em células neoplásicas, metilação do DNA e expressão de RNAs não codificantes de proteínas (ncRNA), as quais têm sido frequentemente reconhecidas (Zaimy et al., 2017). Esses processos interferem no acesso de diversos fatores de transcrição à fita de DNA e, conseqüentemente, modulam a expressão gênica podendo dar origem aos fenótipos patológicos (Kanwal et al., 2015).

É importante destacar que os (ncRNAs), presentes no genoma, desencadearam interesse na pesquisa molecular, devido ao seu potencial como biomarcador, em várias doenças humanas, como o câncer (Dsouza et al., 2021). Uma série de ncRNAs foram reconhecidos nos últimos anos, principalmente os microRNAs (miRNAs), RNAs de interação com PIWI (piRNAs), pequenos RNAs nucleolares (snoRNAs), dentre outros (Dias & Dias, 2007).

Os miRNAs possuem cerca de 18-25 nucleotídeos e são pequenos RNAs amplamente estudados, pois são envolvidos na regulação pós-transcricional da expressão gênica (Saliminejad et al., 2019). Estão correlacionados a processos biológicos essenciais, como proliferação celular e apoptose (Garofalo et al., 2014). O miR-15 é associado a proliferação e migração de células tumorais, pois inibe a expressão do p53 (Su et al., 2012). Já o miR-134 age como oncogene ao inibir a expressão do gene da oxidoredutase contendo o domínio WW (WWOX) (LIU et al., 2014) e de E-caderina, promovendo assim, a progressão celular e metástase, estando associado a pior prognóstico em pacientes com CCP (Peng et al., 2018).

Outra classe de ncRNA que exerce significativo papel regulador, são os piRNAs que possuem aproximadamente 26-30 nucleotídeos, associados a processos de iniciação, progressão e metástase de tipos de cânceres (Guo et al., 2020). Um dos piRNAs diferencialmente expressos entre tecidos normais e tumorais no CCP é o piR-34456 cuja expressão foi significamente associada aos tipos oncogênicos HPV16 e HPV18, sugerindo potencial utilidade clínica como biomarcador de prognóstico (Firmino et al., 2016). Ademais, o piR-34736 relacionado ao tabagismo, encontra-se positivamente regulados em tecidos de CCP, associado ao avanço do tumor e metástase (Zou et al., 2016).

Dentre os ncRNA, destacam-se os snoRNAs, que têm cerca de 60-300 nucleotídeos de comprimento, e pertencem principalmente a duas famílias; C / D box e H / ACA box (Thorenoor & Slaby, 2015). A função primária dos snoRNAs é guiar a modificação química de outras espécies de RNA, incluindo RNAs ribossômicos, RNAs de transferência e pequenos RNAs nucleares. Desempenham um papel crucial na biogênese dos ribossomos e modificações pós-transcricionais de RNAs (Mcmahon et al., 2019).

Todas as atividades exercidas por esta biomolécula têm chamado atenção substancial, pois evidências crescentes mostram, que quando se encontram desreguladas, podem participar do processo carcinogênico (Zhang et al., 2019). Dados interessantes já foram encontrados por exemplo, com o SNORD114-17, SNORD78 e U3 (chr2), cuja expressão foi regulada positivamente no grupo de alto risco de pacientes com CCP, estando envolvidos na invasão, proliferação celular e metástase (Xing et al., 2020).

É importante ressaltar o grupo composto pelos RNAs longos não codificantes (lncRNAs), os quais possuem 200 nucleotídeos ou mais (Esteller, 2011). Sua desregulação tem influência nas funções celulares como proliferação celular, migração, invasão, transição-mesenquimal (EMT), apoptose (Chen et al., 2017). A expressão do gene hospedeiro de RNA nucleolar pequeno 20 (SNHG20), membro de lncRNAs, foi detectado no carcinoma de células escamosas oral, promovendo a progressão tumoral da neoplasia (Chen et al., 2020). Ademais, o KCNQ10T1, também é um lncRNA oncogênico reconhecido, cuja desregulação foi associada ao mau prognóstico, pois promove a proliferação, além de conferir quimio-resistência no câncer de língua, o qual pode ser utilizado como novo alvo de terapias no CCP (Zhang et al., 2018).

As diversas alterações que caracterizam o denominado “epigenoma do câncer” são potencialmente reversíveis (Bakhtiar et al., 2015). Estão associadas com a carcinogênese, bem como à progressão tumoral, por isso despertam interesse de pesquisas voltadas para o entendimento de tais, como reguladores epigenéticos (Zhou et al., 2021). Frequentemente, genes epigenéticos são alvos de mutações somáticas e é possível que atuem como genes supressores de tumor ou oncogenes (Peltomak, 2012). Mutações epigenéticas, denominadas epimutações, modificam a estrutura do genoma e estão associadas principalmente aos estágios iniciais de neoplasias (Miranda et al., 2019).

Portanto, o perfil epigenômico contribuiu para o entendimento de várias doenças complexas, incluindo os cânceres humanos, além de aplicações clínicas em diagnóstico, prevenção e tratamento, representando um grande passo à frente na epigenética do câncer (Nebbioso et al., 2018). A validação de biomarcadores e assinaturas epigenéticas são necessárias para a implementação de terapias eficazes e específicas para cada paciente, contribuindo para o sucesso de terapias baseadas em epigenética (Villanueva et al., 2020).

5. Considerações Finais

Nas últimas décadas e houve significativa compreensão acerca das alterações genômicas envolvidas no câncer. Esforços têm sido dedicados para a elucidação dos mecanismos epigenéticos e genéticos associados à carcinogênese que possuem relevante papel na progressão e resposta ao tratamento, considerando que os avanços na pesquisa molecular no CCP são essenciais para medicina de precisão, pois contribuem para terapias personalizadas e direcionadas aos pacientes.

Portanto, sugere-se que mais estudos abordem a genética do CCP e todos os avanços na pesquisa molecular dessa neoplasia, para que haja maior entendimento sobre a participação de tais, tendo em vista que poderão fornecer insights sobre a sua relação na tumorigênese a fim de aumentar e melhorar a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Além disso, novas revisões de literatura semelhantes, do tipo integrativa, podem ser realizadas, e também revisões sistemáticas.

Referências

- Ali, J., Sabiha, B., Jan, H.U., Haider, S.A., Khan, A.A., Ali, S.S. (2017). Genetic etiology of oral cancer. *Oral Oncology*, 70, 23-28.
- Alsahafi, E., Begg, K., Amelio, I., Raulf, N., Lucarelli, P., Sauter, T., Tavassoli, M. (2019). Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death & Disease*, 10(8), 540.
- Arantes, L.M.R.B., De Carvalho, A.C., Melendez, M.E., Lopes, C.A. (2018). Serum, plasma and saliva biomarkers for head and neck cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 18(1), 85-112.

- Azulay, E.E., Cooks, T., Elkabets, M. (2020). Potential oncogenic roles of mutant-p53-derived exosomes in the tumor–host interaction of head and neck cancers. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 69(2), 285-292.
- Bakhtiar, S.M., Ali, A., Barh, D. (2015). Epigenetics in Head and Neck Cancer. *Methods In Molecular Biology*, 751-769.
- Bashyam, M.D., Animireddy, S., Bala, P., Naz, A., George, S.A. (2019). The Yin and Yang of cancer genes. *Gene*, 704, 121-133.
- Birkeland, A.C., Ludwig, M.L., Spector, M.E., Brenner, J.C. (2016). The potential for tumor suppressor gene therapy in head and neck cancer. *Discover Medicine*, 21(113), 41-47.
- Bornstein, S., Schmidt, M., Choonoo, G., Levin, T., Gray, J., Thomas, C.R.J., Wong, M., M.W.S. (2016). IL-10 and integrin signaling pathways are associated with head and neck cancer progression. *BMC Genomics*, 17(1), 17-38.
- Brennan, M.T., Treister, N.S., Sollecito, T.P., Schmidt, B.L., Patton, L.L., Yang, Y., Lin, A., Elting, L.S., Hodges, J.S., Lalla, R.V. (2020). Epidemiologic factors in patients with advanced head and neck cancer treated with radiation therapy. *Head & Neck*, 43(1), 164-172.
- Brown, Geoffrey. (2021). Oncogenes, Proto-Oncogenes, and Lineage Restriction of Cancer Stem Cells. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(18), 9667.
- Burian, M; Neuchrist, Cs. (2021). Status quo der Immunonkologie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereichs. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 172(1-2), 31-34.
- Chen, L., Zhang, Y.H., Lu, G., Huang, T., Cai, Y.D. (2017). Analysis of cancer-related lncRNAs using gene ontology and KEGG pathways. *Artificial Intelligence In Medicine*, 76, 27-36.
- Chen, T.H., Chang, P.M., Yang, M.H. (2019). Novel immune-modulating drugs for advanced head and neck cancer. *Head Neck*, 41, 46-56.
- Chen, Z.F., Wang, Y., Sun, L.L., Ding, S.Y., Jinag, H. (2020). LncRNA SNHG20 enhances the progression of oral squamous cell carcinoma by regulating the miR-29a/DIXDC1/Wnt regulatory axis. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, 24(10), 5436-5445.
- Colevas, A.D., Yom, S.S., Pfister, D.G., Spencer, S., Adelstein, D., Adkins, D., Brizel, D.M., Burtness, B., Busse, P.M., Caudell, J.J., Cmelak, A.J., Eisele, D.W., Fenton, M., Foote, R.L., Gilbert, J., Gillison, M.L., Haddad, R.I., Hicks, W.L., Hitchcock, Y.J., Jimeno, A., Leizman, D., Maghami, E., Mell, L.K., Mittal, B.B., Pinto, H.A., Ridge, J.A., Rocco, J., Rodriguez, C.P., Shah, J.P., Weber, R.S., Witek, M., Worden, F., Zhen, W., Burns, J.L., Darlow, S.D. (2018). NCCN Guidelines Insights: head and neck cancers, version 1.2018. *Journal Of The National Comprehensive Cancer Network*, 16(5), 479-490.
- Deloch, L., Derer, A., Hartmann, J., Frey, B., Fietkau, R., Gaipl, U.S. (2016). Modern Radiotherapy Concepts and the Impact of Radiation on Immune Activation. *Frontiers In Oncology*, 6, 1-16.
- Dias, Correia, J. H. R., & Dias, C, A. A. (2007). Funcionalidades do RNA não codificantes (ncRNA) e pequenos RNA reguladores, nos mamíferos. *Revista Eletrônica de Veterinária*, 3(10), 1-22.
- Dsouza, V.L., Adiga, D., Sriharikrishnaa, S., Suresh, P.S., Chatterjee, A., Kabekkodu, S.P. (2021). Small nucleolar RNA and its potential role in breast cancer – A comprehensive review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1885(1), 188501.
- Esteller, M. (2011). Non-coding RNAs in human disease. *Nature Reviews Genetics*, 12(12) 861-874.
- Farmer, Z.L., Kim E.S., Carrizosa, D.R. (2019). Gene Therapy in Head and Neck Cancer. *Oral And Maxillofacial Surgery Clinics Of North America*, 31(1) 117-124, 2019.
- Feng, M., Duan, R., Gao, Y., Zhang, H., Qiao, Y., Li Q., Zhao, F. (2021). Role of Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus Coinfection in Cervical Intraepithelial Neoplasia in Chinese Women Living With HIV. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 1-10.
- Firmino, N., Martinez, V.D., Rowbotham, D.A., Enfield, K.S.S., Bennewith, K.L., Lam, W.L. (2016). HPV status is associated with altered PIWI-interacting RNA expression pattern in head and neck cancer. *Oral Oncology*, 55, 43-48.
- García, C.D., Cai, Y., Qiu, W., Saeki, K., Friedman, R.A., Lee A., Li Y., Goldberg E.M., Stratikopoulos E.E., Parsons R., Lu C., Efstratiadis A., Philipone E.M., Yoon A.J., Su G.H. (2020). PIK3CA and p53 Mutations Promote 4NQO-Initiated Head and Neck Tumor Progression and Metastasis in Mice. *Molecular Cancer Research*, 8(6), 822-834.
- Gao W., Zhang Y., Luo H., N.M., Zheng X., Hu W., Cui J., Xue X., Bo Y., Dai F., Lu Y., Yang D., Guo Y., Guo H., Li H., Zhang Y., Yang T., Li L., Zhang L., Hou R., Wen S., A.C., Ma T, Jin L, Xu W, Wu Y. (2020). Targeting SKA3 suppresses the proliferation and chemoresistance of laryngeal squamous cell carcinoma via impairing PLK1–AKT axis-mediated glycolysis. *Cell Death & Disease*, 11(10), 1-19.
- Garofalo, M., Leva, G.D., Croce, C.M. (2014). MicroRNAs as anti-cancer therapy. *Current Pharmaceutical Design*, 20(33), 5328-5335.
- Gillison, M.L., Chaturvedi, A.K., Anderson, W.F., Fakhry, C. (2015). Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(29), 3235-3242.
- Gleich, L.L., Salamone, F.N. (2002). Molecular Genetics of Head and Neck Cancer. *Cancer Control*, 9(5), 369-378.
- González, M.I.M., Torres, D.R.S, Vázquez, O.C. (2020). Seguimiento del cáncer de cabeza y cuello tratado. Lo que el radiólogo debe conocer. *Radiología*, 62(1), 13-27.
- Guo, B., Li, D., Du, L., Zhu, X. (2020). piRNAs: biogenesis and their potential roles in cancer. *Cancer Metastasis Ver*, 39(2), 567-575.

- Guo, W., Song, H. (2018). Development of Gene Therapeutics for Head and Neck Cancer in China: from bench to bedside. *Human Gene Therapy*, 29(2), 180-187.
- Hanahan, Douglas. (2022) Hallmarks of Cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46.
- Instituto Nacional do Câncer. (2021). INCA promove campanha de prevenção ao câncer de cabeça e pescoço.
- Jou, a., Hess, J. (2017). Epidemiology and Molecular Biology of Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat*, 40(6), 328-332.
- Kanwal, R. (2015). Cancer epigenetics: an introduction. *Methods in Molecular Biology*, 1238, 3-25.
- Karbalaie, N.M.H. et al. (2020). neck squamous cell carcinoma. *European Journal of Cancer Prevention*, 29(6), 523-530.
- Kfour, S.A., Eluf, N.J., Koifman, S., Curado, M.P., Menezes, A., Daudt, A.W., Wunsch, F.V. (2018). Fração de câncer de cabeça e pescoço atribuível ao tabaco e ao álcool em cidades de três regiões brasileiras. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 21, 1-12.
- Liu, C.J., Shen, W.G., Peng, S.Y., Cheng, H.W., Kao, S.Y., Lin, S.C., Chang, K.W. (2014). MiR-134 induces oncogenicity and metastasis in head and neck carcinoma through targeting WWOX gene. *International Journal of Cancer*, 134(4), 811-821.
- Lubek, J.E. (2018). Head and Neck Cancer Research and Support Foundations. *Oral And Maxillofacial Surgery Clinics Of North America*, 30(4), 459-469.
- Marur, S., Forastiere, A.A. (2016). Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(3), 386-396.
- Marziliano, A., Teckie, S., Diefenbach, M.A. (2020). Alcohol-related head and neck cancer: Summary of the literature. *Head Neck*, 42(4), 732-738.
- Matarredona, Q.S., Martínez, R.A.P., Serrano, B.E., Ortega, B.N., D.G.J. (2022). Factors associated with diagnosis delay in head and neck cancer. *Acta Otorrinolaringologica*, 73(1) 19-26.
- McMahon, M., Contreras, A., Holm, M., Uechi, T., Forester C.M, Pang X., Jackson C., Calvert ME., Chen B., Quigley D.A., Luk J.M., Kelley R.K., Gordan J.D., Gill R.M., Blanchard S.C., Ruggero D. (2019). A single H/ACA small nucleolar RNA mediates tumor suppression downstream of oncogenic RAS. *Elife*, 8, e48847.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto -Enfermagem*, 17(4), 758-764.
- Miranda, F., C.L., Dos S.L.M.C, Silva, S.R.D, Furtado, G.P., Moraes, M.O., Pessoa, C. (2019). Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. *Epigenetics*, 14(12), 1164-1176.
- Miranda, G.M., Loveless, R., Kowalski, L.P., Teng, Y. (2020). Impacts of Environmental Factors on Head and Neck Cancer Pathogenesis and Progression. *Cells*, 10(2), 389.
- Mittal, A., Sharma, A. (2021). Current status of systemic therapy in head and neck cancer. *Journal Of Chemotherapy*, 34(1), 9-24.
- Moses, C., Garcia, B.B., Harvey, A.R., Blancafort, P. (2018). Hallmarks of cancer: the crispr generation. *European Journal Of Cancer*, 93, 10-18.
- Nebbio, A., Tambaro F.P., Dell'Aversana C., Altucci L. (2018). Cancer epigenetics: Moving forward. *PLoS Genet*, 14(6), e1007362.
- Nor, J.E., Gutkind J.S. (2018). Head and Neck Cancer in the New Era of Precision Medicine. *Journal Of Dental Research*, 97(6), 601-602.
- Peltomaki, P. (2012). Mutations and epimutations in the origin of cancer. *Experimental Cell Research*, 318(4), 299-310.
- Peng, S.Y., Tu, H.F., Yang, C.C., Wu, C.H., Liu, C.J., Chang, K.W., Lin, S.C. (2018). MiR-134 targets PDCD7 to reduce E-cadherin expression and enhance oral cancer progression. *International Journal of Cancer*, 143(11), 2892-2904.
- Polverini, P.J., D'Silva, N.J., Lei, Y.L. (2018). Precision Therapy of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal Of Dental Research*, 97(6), 614-621.
- Puram, S.V., Rocco, J.W. (2015). Molecular Aspects of Head and Neck Cancer Therapy. *Hematology/Oncology Clinics Of North America*, 29(6), 971-992.
- Qi, Z., Barrett T., Parikh A.S., Tirosh I., Puram S.V. (2019). Single-cell sequencing and its applications in head and neck cancer. *Oral Oncology*, 99, 104441.
- Rahman, Q.B., Iocca, O., Kufta, K., Shanti, R.M. (2020). Global Burden of Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 32(3), 367-375.
- Rettig, M., D' Souza, G. (2015). Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 24(3):379-396.
- Riaz, N., Morris, L.G., Lee, W., Chan, T.A. (2014). Unraveling the molecular genetics of head and neck cancer through genome-wide approaches. *Genes & Diseases*, 1(1), 75-86.
- Saliminejad, K., Khorram, K.H.R. Soleymani Fard S, Ghaffari SH. (2019). An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5451-5465.
- Santuray, R.T., Johnson, D.E., Grandis, J.R. (2018). New Therapies in Head and Neck Cancer. *Trends In Cancer*, 4(5), 385-396.
- Senga, S.S., Grose R.P. (2021). Hallmarks of cancer-the new testament. *Open Biol*, 11(1), 01-20.

- Silva, F.A., Roussenq, S.C., Tavares, M.G.S., Souza, C.P.F.D; Mozzini, C.B., Benetti, M., Dias, M. (2020). Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 66(1), 1-8.
- Sklan, A., Collingridge, D. (2017). Treating head and neck cancer: for better or for worse? *Lancet Oncol*, 18(5), 570-571.
- Starek, A., Podolak, I. (2009). Rakotwórcze działanie dymu tytoniowego [Carcinogenic effect of tobacco smoke]. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 60(4), 299-310.
- Stepan, K.O., Li, M.M., Kang, S.Y., Puram, S.V., (2020). Molecular margins in head and neck cancer: Current techniques and future directions. *Oral Oncology*, 01-10.
- Su, J.L., Chen, P.S., Johansson, G., Kuo, M.L. (2012). Function and Regulation of Let-7 Family microRNAs. *Microna e*, 1(1), 34-39.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.
- Szyfter, K. (2021). Genetics and Molecular Biology of Head and Neck Cancer. *Biomoléculas*, 11(9), 1293.
- Szychot, E., Brodkiewicz, A., Peregud-Pogorzelski, J. (2013). Will therapies that target tumour suppressor genes be useful in cancer treatment?, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 22(6), 861-864.
- Thariat, J., Vignot, S., Lapierre, A., Falk, A.T., Guigay, J., Van, Obberghen.E., Milano, G. (2015). Integrating genomics in head and neck cancer treatment: promises and pitfalls. *Critical Reviews In Oncology/Hematology*, 95(3), 397-406.
- Thompson., Thompson. (2008). Genética y genómica del câncer. *Genética en medicina*, 457-480.
- Thorenoor, N., Slaby, O. (2015). Small nucleolar RNAs functioning and potential roles in. *Tumor Biology*, 36(1), 41-53.
- Topper, M.J., Vaz, M., Marrone, K.A., Brahmer, J.R., Baylin, S.B. (2020). The emerging role of epigenetic therapeutics in immuno-oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(2), 75-90.
- Tsao, S.W., Tsang, C.M., Lo, K.W. (2017). Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1732), 20160270.
- Tumban, E. (2019). A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*, 11(10), 922.
- Villanueva, L., Álvarez-Errico, D., Esteller, M. (2020). The Contribution of Epigenetics to Cancer Immunotherapy. *Trends In Immunology*, 41(8), 676-691.
- Vučičević, B.V., Fučić, A., Baranović, S., Blivajs, I., Milenović, M., Bišof, V., Rakušić, Z., Ceppi, M., Bruzzone, M. (2019). Environmental and behavioural head and neck cancer risk factors. *Central European Journal Of Public Health*, 27(2), 106-109.
- Xing, L., Zhang, X., Zhang, X., Tong, D. (2020). Expression scoring of a small-nucleolar-RNA signature identified by machine learning serves as a prognostic predictor for head and neck cancer. *Journal Of Cellular Physiology*, 235(11), 8071-8084.
- Wang, J., Zhang, X., Chen, W., Hu, X., Li, J., Liu, C. (2019). Regulatory roles of long noncoding RNAs implicated in cancer hallmarks. *International Journal Of Cancer*, 146(4), 906-916.
- Winck, D.R.; &Brüggemann, O.M. Responsabilidade legal do enfermeiro em obstetrícia. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 63(3), 464-469, 2010.
- Zaimy, M.A., Saffarzadeh, N., Mohammadi, A., Pourghadamyari, H., Izadi, P., Sarli, A., Moghaddam, L.K., Pascheperi, S.R., Azizi, H., Torkamandi, S., Tavakkoly-Bazzaz, J. (2017). New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. *Cancer Gene Therapy*, 24(6), 233-243.
- Zhang, D. (2019). Targeting snoRNAs as an emerging method of therapeutic development for câncer. *American Journal of Cancer Research*, 9(8), 1504-1516.
- Zhang, S., Ma, H., Zhang, D., Xie, S., Wang, W., Li, Q., Lin, Z., Wang, Y. (2018). LncRNA KCNQ1OT1 regulates proliferation and cisplatin resistance in tongue cancer via miR-211-5p mediated Ezrin/Fak/Src signaling. *Cell Death & Disease*, 9(7), 1-16.
- Zhang, W.W., Li, L., Li, D., Liu, J., Li, X., Li, W., Xu, X., Zhang, M.J., Chandler, L.A., Lin, H., Hu, A., Xu, W., Lam, D.M. (2018). The First Approved Gene Therapy Product for Cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 Years in the Clinic. *Human Gene Therapy*, 29(2), 160-179.
- Zou, A.E., Zheng, H., Saad, M.A., Rahimy, M., Ku, J., Kuo, S.Z., Honda, T.K., Wang-Rodriguez, J., Xuan, Y., Korrapati, A., Yu, V., Singh, P., Grandis, J.R., King, C.C., Lippman, S.M., Wang, X.Q., Hinton, A., Ongkeko, W.M. (2016). The non-coding landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 7(32), 51211-51222.
- Zhou, L., Xu, N., Shibata, H., Saloura, V., Uppaluri, R (2021). Epigenetic modulation of immunotherapy and implications in head and neck cancer. *Cancer And Metastasis Reviews*, 40, 141-152.