

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 10/06/2022.



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA-UNESP)

Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Área de Concentração: Estomatologia



GABRIELA LOPES DOS SANTOS

Beta-adrenergic pathway activation in head and neck cancer: A comprehensive analysis of the clinical and genomic features using integrated bioinformatics

**Araçatuba - SP
2020**

GABRIELA LOPES DOS SANTOS

Beta-adrenergic pathway activation in head and neck cancer: A comprehensive analysis of the clinical and genomic features using integrated bioinformatics

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, para obtenção do título de ‘Mestre em Odontologia. Área de Concentração: Estomatologia.

Orientadora: Profa. Dra. Kellen Cristine Tjioe

Coorientador: Prof. Ass. Dr. Daniel Galera Bernabé

**Araçatuba - SP
2020**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S237b Santos, Gabriela Lopes dos.
Beta-adrenergic pathway activation in head and neck cancer: a comprehensive analysis of the clinical and genomic features using integrated bioinformatics / Gabriela Lopes dos Santos. – Araçatuba, 2020. 139 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientadora: Profa. Kellen Cristine Tjioe
Coorientador: Prof. Daniel Galera Bernabé

1. Receptores adrenérgicos beta 2 2. Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço 3. Proteínas da membrana plasmática de transporte de norepinefrina 4. Estresse psicológico I. Título

Black D6
CDD 617.63

Dedicatória

À **Deus e Nossa Senhora de Aparecida**, pela oportunidade de estar realizando mais esse sonho;

À **minha amada família**, pela sustentação, amor incondicional, confiança e oportunidade.

Agradecimientos

À **Deus e Nossa Senhora de Aparecida**, por todo zelo e sustentação a mim e minha família. Muito obrigada por todas as oportunidades oferecidas e planejadas em nossos caminhos.

À você meu **pai Gerson** (*in memoriam*), agradeço sua alegria e leveza em levar a vida. Espero estar conseguindo levar seus melhores traços em cada momento em minha vida. Obrigada por nunca me abandonar, em cada momento de dificuldade e por sempre ter se esforçado para me fazer sorrir. Hoje, o senhor não está aqui presente fisicamente, mas estará em nossos corações e em cada pedacinho de nossas vitórias. Espero continuar o orgulhando, e trazendo o sorriso que sempre me trouxe.

À você minha **mãe Lucimara**, me faltam palavras para descrever os meus sinceros agradecimentos. Obrigada não apenas por ser minha SUPER mãe, mas também por ser minha amiga, companheira e confidente. Muito obrigada por permitir e proporcionar a realização desse e todos os outros objetivos. Obrigada por acreditar, confiar em mim e nos meus sonhos, e além de tudo sonhar eles comigo!

À você **meu irmão Rodrigo**, obrigada por sempre estar presente em minha vida. Obrigada pelo homem integro, trabalhador, estudioso e maravilhoso em que se tornou. Obrigada por estar cuidando de nossa mãe, quando eu não estava presente! Obrigada por cuidar de mim, mesmo distante fisicamente.

À minha **porquinha da índia** e **filha Kim**, obrigada por ser esse bebê maravilhoso, e por alegrar meus dias com suas sapequices!

À **minha linda e amada família**, dedico essa dissertação e todos os outros trabalhos, essa vitória é nossa! Obrigada por lutarem e sonharem comigo. Amo muito vocês!

À minha **avó Nair, meus tios e primos**, todos sempre dispostos a me apoiar na concretização de cada um dos meus sonhos e objetivos. Muito obrigada pelo amor e carinho incondicional.

À meu namorado **Guilherme Paixão**, por sempre acreditar em mim e em nós. Obrigada ser meu grande amigo antes mesmo de sermos namorados. Obrigada por todos esses anos de amor e cumplicidade. Obrigada por sonhar comigo e planejar cada pedaço dessa grande vitória. Muito obrigada por me ouvir, apoiar em todos os objetivos traçados e sempre estar disposto em me ajudar para conquista-los. Te amo muito!

À família **Paixão**, em especial à: Luciana, Clodoaldo, Giulia e vó Judith por cada momento extremamente especial vividos juntos. Obrigada por me amarem e tratarem como filha. Vocês são parte da minha família! Amo vocês.

À minha orientadora e grande inspiração, **Profa Dra. Kellen Cristine Tjioe**. Obrigada não “apenas” por me orientar, mas também por acreditar na garota que chegou perdida na FOA/Unesp. Obrigada por depositar sua confiança no desenvolvimento desse e, tantos outros projetos. Agradeço especialmente cada ensinamento, oportunidades, conselhos e paciência. A senhora me mostrou que a pós-graduação pode ser vivida de maneira leve, sempre com um sorriso no rosto e acreditando que poderíamos sempre fazer mais e melhor. Muito obrigada por ser a melhor e mais presente orientadora que poderia ter. A senhora é um grande exemplo de honestidade, paixão pelo ensino e pesquisa que pude conhecer. Muito obrigada por me fazer crescer como ser humano, futura professora e pesquisadora. Espero poder leva-la por toda minha trajetória acadêmica.

Aos professores da disciplina de Estomatologia: Meu coorientador, **Prof. Dr. Daniel Galera Bernabé**, por contribuir para meu crescimento profissional e pessoal. Muito obrigada por disponibilizar do seu tempo sempre que possível; Ao **Prof. Dr. Glauco Issamu Miyahara**, atual diretor da FOA/Unesp, por me permitir conhecer o programa quando almejei a pós-graduação. Obrigada por sempre mostrar de maneira cristalina e honesta o meio acadêmico. Saiba que o senhor serve de exemplo para muitos de nós; Ao **Prof. Dr. Éder Ricardo Biasoli**, por contribuir para meu crescimento profissional e pessoal. Obrigada por permitirem minha participação como aluna no Programa de Aperfeiçoamento e Apoio à Docência no Ensino Superior (PAADES).

As professoras da disciplina da Radiologia Odontológica e Imaginologia, **Profa. Dra. Leda Maria Salzedas Pescini** e **Profa. Dra. Carla Renata Sanomiya Ikuta**, por gentilmente consentirem o uso do banco de dados da Universidade para o desenvolvimento do meu projeto de Qualificação. Obrigada por permitirem minha participação como aluna no Programa de Aperfeiçoamento e Apoio à Docência no Ensino Superior (PAADES).

Aos professores das disciplinas de Patologia Geral e Bucal, e Microbiologia da FOA /Unesp, **Profa. Dra. Cristiane Furuse**, **Prof. Dr. Marcelo Macedo Crivelini**, e **Profa. Dra. Renata Callestini**, **Profa. Dra. Ana Cláudia Okamoto** e **Prof. Dr. Elerson Gaetti Jardim Filho**, muito obrigada por todo auxílio e parceria ao longo desta jornada.

À meus professores da **Faculdade de Odontologia de Lins**, por me proporcionarem conhecimento teórico e prático para conseguir concluir mais uma etapa. Em especial a minha querida e amada **Profa. Dra. Nancy Alfieri Nunes**, obrigada por confiar plenamente em minha capacidade e proporcionar a oportunidade

de continuarmos trabalhando juntas. Se hoje segui o caminho do Diagnóstico foi porque a senhora me inspirou. Muito obrigada por tudo!

Ao Centro de Oncologia Bucal (COB) da FOA /Unesp, supervisionado pelo **Prof. Dr. Daniel Galera Bernabé** e vice-supervisionado pela **Profa. Dra. Daniela Micheline dos Santos** pela oportunidade de conviver com os pacientes oncológicos e pelo aprendizado adquirido. Aos funcionários do COB, **Adriana de Paula (Dri!)**, **Anne Cocato**, **Daniene Ribeiro**, **Francisco Collado**, **Gabrielle Duarte**, **Regiane Nogueira** e **Sebastião Neto** por contribuírem com todo meu aprendizado e crescimento dentro desses quase dois anos. Em especial a funcionária e ex-funcionária: **Dri e Jane**, pela amizade e carinho. Obrigada por sempre me ajudarem e me escutarem em nossas manhãs e tardes. Vocês são muito queridas e amadas por cada um de nós.

Ao **Prof. Dr. André Luiz Fraga Briso**, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, por todo apoio e suporte necessário para que eu pudesse cumprir as exigências do Programa e concluir meu curso. Aos professores da Área de Concentração em Estomatologia, **Prof. Dr. Daniel Galera Bernabé** (coordenador da Área), **Prof. Dr. Glauco Issamu Miyahara** e **Profa. Dra. Kellen Cristine Tjioe** pela confiança e pela oportunidade de realizar meu curso de pós-graduação.

À Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOA /Unesp), representada pelo **diretor Prof. Dr. Glauco Issamu Miyahara** e vice-diretor **Prof. Dr. Alberto Carlos Botazzo Delbem**, pela oportunidade de aprender e de me desenvolver como pesquisadora na área de Estomatologia.

Às funcionárias da Seção de Pós-Graduação da FOA - UNESP, **Valéria Cristiane e Lilian** pelas orientações precisas e toda dedicação. Vocês são indispensáveis para que os alunos alcancem seus títulos e nosso Programa de Pós-Graduação em Odontologia funcione da melhor forma.

Aos funcionários da Biblioteca da FOA/Unesp, em especial, **Ana Cláudia e Cláudio**, pelas orientações precisas, atenção, disponibilidade e contribuição com a formatação desta dissertação.

Aos meus amigos e colegas da pós-graduação, **Maria Clara, Ana Daniela, Daniela Cantieri, Tamara, Jessica, Saygo, Giseli, Bruna, Daniela Bastos, Vitor, Winicius e Felipe**. Muito obrigada pela convivência dentro e fora do COB ao longo dessa trajetória. Obrigada a **Maria Clara, Tamara, Jessica e Saygo** por cada jantar, filmes e festas juntos, vocês tornaram meus dias em Araçatuba muito mais leves. À minha amiga e companheira de apartamento **Maria Clara**, muito obrigada por cada risada, conversa e gordices vividas juntas. Acredite sempre em você e em seu potencial, e nunca permita dizerem que você não é capaz!

Aos meus amigos de **Borborema e Lins: Aléxia, Rodrigo, Juliana, Gabriel, Carol, Ana Paula, Maísa, Fernanda, Iuly, Thamara, Júlio e Felipe** por sempre estarem presentes em minha vida. Amo cada um de vocês!

A todas as pessoas que fizeram parte da minha trajetória até aqui e que contribuíram para que este momento acontecesse, deixo registrado a minha eterna gratidão.

Epígrafe

“Acredite! Acredite que sonhar
Também é compreender
Que nem sempre o que se sonha
É o melhor pra você
E que não realizar
Nem sempre será sofrer
Sonhe sempre
E seja grato pelo sonho que já tem
Repare em cada detalhe
Das coisas que lhe faz bem
Que o pouco, que hoje é seu,
Já é muito pra alguém
Ter um chão para pisar
Um sol pra lhe dar calor
Ter o ar pra respirar
Ter saúde, ter amor
Tudo isso já lhe faz
Também realizador
Seja sempre inquieto
E vez por outra paciente
Parece contraditório
Soa meio diferente
Mas às vezes pisar no freio
Também é andar pra frente
A vida meu povo
A vida não é tão simples
Viver não é só sorrir
A lagarta que rasteja
Rasteja pra evoluir
Se transforma em borboleta
Depois voa por aí.”

Bráulio Bessa

Resumo

Santos GL. Ativação da via beta-adrenérgica no câncer de cabeça e pescoço: Uma análise abrangente das características clínicas e genômicas utilizando a bioinformática [dissertação]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2020.

RESUMO

O estresse crônico leva à ativação da via de sinalização beta-adrenérgica. Sua ativação tem sido implicada na progressão de diferentes tipos de câncer, mas seu papel nos carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço (CECPs) permanece indefinido. O objetivo deste estudo foi investigar o papel da ativação da via beta-adrenérgica na progressão dos CECPs, avaliar seu impacto na sobrevida dos pacientes e buscar possíveis terapias para pacientes que encontravam-se com a via beta-adrenérgica ativa. Quinhentos e vinte pacientes do The Cancer Genome Atlas com CECPs primários foram divididos em dois grupos: ADRB2^{baixa} / SLC6A2^{baixa} e ADRB2^{alta} / SLC6A2^{alta}. A associação de características clinicopatológicas e genômicas entre os grupos foram analisadas utilizando bioinformática. Os genes diferencialmente expressos (DEGs) foram identificados através da análise da expressão diferencial. A análise de sobrevida também foi realizada com base nas expressões ADRB2 e SLC6A2. Foram identificados medicamentos em potencial para tratamento de CECPs com base nos DEGs. Houve associação entre as expressões ADRB2 e SLC6A2 com idade, raça, localização do tumor, grau histológico, invasão perineural e status do HPV p16. Foram identificados 898 DEGs entre os grupos. Foi demonstrado que a expressão ADRB2^{alta} / SLC6A2^{alta} influenciou a proliferação, adesão e invasão de células CECPs além da angiogênese. Pacientes com carcinomas espinocelular de laringe e faringe apresentando expressão ADRB2^{alta} / SLC6A2^{alta} tiveram menor sobrevida. Por fim, 56 drogas antineoplásicas e imunoterápicas aprovadas pelo Food Drugs Administration foram identificadas como potenciais alvos para o tratamento personalizado.

Significância: Estes achados sugerem fortemente um papel proeminente da sinalização beta-adrenérgica no CECPs ao estimular um fenótipo tumoral mais agressivo. Estas alterações tiveram um impacto negativo no prognóstico dos pacientes com CECP em região de faringe e laringe.

Palavras-chaves: Receptores Adrenérgicos Beta 2. Carcinoma de células

escamosas de cabeça e pescoço. Proteínas da Membrana Plasmática de Transporte de Norepinefrina. Estresse Psicológico.

Abstract

Santos GL. Beta-adrenergic pathway activation in head and neck cancer: A comprehensive analysis of the clinical and genomic features using integrated bioinformatics [dissertation]. Araçatuba: UNESP - São Paulo State University; 2020

ABSTRACT

Chronic stress leads to the activation of the beta-adrenergic pathway. Its activation has been implicated in the progression of different types of cancer but its role on head and neck squamous cell carcinomas (HNSCCs) remains undefined. The aim of this study was to investigate the influence of the beta-adrenergic pathway activation in the progression of HNSCCs, assess its impact in the survival of the patients, and explore the potential targets. Five hundred and twenty The Cancer Genome Atlas patients with primary HNSCCs were divided in two groups: ADRB2^{low} / SLC6A2^{low} and ADRB2^{high} / SLC6A2^{high}. The association of clinicopathological and genomic features between the groups was analyzed using a bioinformatic approach. Differentially expressed genes (DEGs) were identified through differential expression analysis. Survival analysis was also performed based on ADRB2 and SLC6A2 expressions. Potential drugs for treatment of HNSCC were identified based on the DEGs. There was association between ADRB2 and SLC6A2 expressions with age, race, tumor site, histologic grade, perineural invasion, and HPV p16 status. It was identified 898 DEGs between the groups. It was demonstrated that ADRB2^{high} / SLC6A2^{high} expression influenced HNSCC cells proliferation, adhesion, invasion, and angiogenesis. Patients with larynx and pharynx squamous cell carcinomas presenting ADRB2^{high} / SLC6A2^{high} expression showed had lower survival rates. Finally, 56 Food Drugs Administration-approved antineoplastic and immunotherapeutic drugs were identified as potential targets for the personalized treatment.

Significance: These findings strongly suggest a prominent role of beta-adrenergic pathway in HNSCC by stimulating a more aggressive tumoral phenotype. These alterations were shown to negatively impact the prognosis of patients with larynx and pharynx squamous cell carcinomas .

Keywords: Receptors, Adrenergic, beta-2. Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck. Norepinephrine Plasma Membrane Transport Proteins. Psychological stress.

Lísta de figuras

LISTA DE FIGURAS

- Figure 1 - ADRB2 and SLC6A2 status in 520 head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC).** A) Correlation of RNA expression of ADRB2 and SLC6A in HNSCC. Spearman's rank correlation coefficient. B) Lollipop plot showing mutations of ADRB2 and SLC6A2 in HNSCC (www.cbioportal.org). 38
- Figure 2 - Differentially expressed genes (DEGs) based on ADRB2 and SLC6A2 expression in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC).** A) Representation of the 898 DEGs between ADRB2^{low} / SLC6A2^{low} group versus ADRB2^{high} / SLC6A2^{high} group. Genes in green had logFC>±3. B) Heatmap showing the top 100 DEGs (50 upregulated and 50 downregulated) between ADRB2^{low} / SLC6A2^{low} group versus ADRB2^{high} / SLC6A2^{high} group. Complete data in Supplementary file 1. 43
- Figure 3 - GO and pathway enrichment analysis of DEGs in HNSCCs.** A) Downregulated and B) Upregulated biological processes identified in ADRB2^{high} / SLC6A2^{high} group. The interaction network of the pathways DEGs. C-D) Enrichment maps showing the interactions among the processes from A and B. Complete data in Supplementary file 2. 45
- Figure 4 - Upregulated processes in ADRB2^{high} / SLC6A2^{high} HNSCC.** DEGs and their relationship with the biological processes within the A) angiogenesis, B) cell proliferation, and C) microenvironment classifications. The biological processes identified in the GO analysis were group according to their major role in HNSCC. 46
- Figure 5 - Protein-protein interaction (PPI) network of the DEGs in HNSCC.** A) Functional protein interactions network; B) Microenvironment-related interactions in ADRB2^{high} / SLC6A2^{high} group; C) Cancer stem cell-related interactions; D) Average stemness score of ADRB2^{high} / SLC6A2^{high} compared with ADRB2^{low} / SLC6A2^{low} group. Student's t test: *P<0.05. 48
- Figure 6 - Overall HNSCC and tumor site survival analyses between the groups ADRB2 and SLC6A2 expressions.** A) HNSCC survival; B) Oral Cavity cancer survival; C) Larynx and pharynx squamous cell carcinomas survival. Kaplan-Meier method and the comparison of the survival curves was performed using log-rank test: P<0.05. 50
- Figure 7 - Drug-gene interaction analysis and potential therapeutics for HNSCC.** Heatmap showing the top drugs and target-DEGs in HNSCC. Complete data in Supplementary file 3. 52

Lísta de tabelas

LISTA DE TABELAS

Table 1 - Clinicopathological characteristics of ADRB2^{low} / SLC6A2^{low} and 40 ADRB2^{high} / SLC6A2^{high} head and neck squamous cell carcinomas.

Lísta de abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

ADRB1 Beta-adrenergic receptor 1

ADRB2 Beta-adrenergic receptor 2

ADRB2^{high} / SLC6A2^{high} high expression of beta-adrenergic receptor 2 / high expression of solute carrier family 6 member 2

ADRB2^{low} / SLC6A2^{low} low expression of beta-adrenergic receptor 2 / low expression of solute carrier family 6 member 2

ADRB3 Beta-adrenergic receptor 3

ALDH1A1 Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A1

BDNF Brain Derived Neurotrophic Factor

BP Biological process

CC Cell components

COX2 Cytochrome C oxidase II

CSF2 Colony stimulating factor 2

DEG Differentially expressed gene

DGIdb The Drugs Gene Interaction Database

E Epinephrine

ECM Extracellular Matrix

EMT Epithelial-Mesenchymal Transition

EYA1 Eyes Absent Transcriptional Coactivator And Phosphatase 1

FDA Food and Drugs Administration

FDR False Discovery Rate

GDC Genomic Data Commons

GO Gene Ontology

HIF3A Hypoxia Inducible Factor 3 Subunit Alpha

HNSCC Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

HPV Human Papilloma Virus

IBM International Business Machines

ICAM4 Intercellular Adhesion Molecule 4

IL1A Interleukin 1 Alpha

LAMA3 Laminin Subunit Alpha 3

LAMC2 Laminin Subunit Gamma 2

LEF1 Lymphoid Enhancer Binding Factor 1

LogFC Log Fold Change
M Metastasis
MF Molecular function
MMP Matrix Metalloproteases
MMP1 Matrix Metalloproteinase 1
MMP10 Matrix Metalloproteinase 10
MMP13 Matrix Metalloproteinase 13
MMP3 Matrix Metalloproteinase 3
mRNA Ribonucleic Acid Messenger
N Node
NCI National Cancer Institute
NE Norepinephrine
NET Norepinephrine Transporter
NGF Nerve Growth Factor
PPI Protein-Protein interaction
PTGS2 Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2
RNA Ribonucleic Acid
RNA-Seq Ribonucleic Acid Sequencing
SLC6A2 Solute Carrier Family 6 Member 2
SOX2 Sex Determining Region Y (SRY)- Box Transcription Factor 2
SPSS Statistical Package for the Social Sciences
STRING Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes
T Tumor size
TCGA The Cancer Genome Atlas
TNM TNM staging system
TSS Tissue Source Sites
TTD Therapeutic target database
VCAM1 Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VEGFC or VEGF-C Vascular Endothelial Growth Factor C

SUMÁRIO

1 GRAPHICAL ABSTRACT	27
2 INTRODUCTION.....	29
3 MATERIAL AND METHODS	32
3.1 Access to the data	32
3.2 Clinical data.....	32
3.3 RNA expression and mutation data	32
3.4 Beta-adrenergic pathway activation.....	33
3.5 Differentially expressed genes	33
3.6 Gene Ontology and pathway enrichment analysis	34
3.7 Protein-protein interaction network analysis	34
3.8 Survival analysis.....	34
3.9 Drug-gene interaction analysis	35
4 RESULTS.....	37
4.1 Beta-adrenergic pathway activation in HNSCC is mediated by ADRB2 and SLC6A2	37
4.2 ADRB2 and SLC6A2 expression is associated with histologic grade, perineural invasion, and HPV p16 status in HNSCC	39
4.3 Overview of DEGs in ADRB2 ^{low} / SLC6A2 ^{low} vs ADRB2 ^{high} / SLC6A2 ^{high} HNSCC	42
4.4 GO analysis links ADRB2 ^{high} / SLC6A2 ^{high} HNSCC to angiogenesis, cell proliferation, and ECM plasticity	44
4.5 PPI network and tumor growth ADRB2 ^{high} / SLC6A2 ^{high} expression	47
4.6 ADRB2 ^{high} / SLC6A2 ^{high} predicts worst prognosis of patients with pharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma	49
4.7 Drug-gene interaction analysis reveals potential therapeutic options for HNSCC	51
5 DISCUSSION	54
REFERENCES	59
Anexo A - Supplementary files	64
Anexo B - Comitê de Ética em Pesquisa: The Cancer Genome Atlas Program.....	125
Anexo C - Normas de publicação da Cancer Research	137

Beta-adrenergic pathway activation in head and neck cancer: A comprehensive analysis of the clinical and genomic features using integrated bioinformatics *

Gabriela Lopes dos Santos¹, MSc Student, Daniel Galera Bernabé^{1,2}, PhD, Glauco Issamu Miyahara^{1,2}, PhD, and Kellen Cristine Tjioe¹, PhD.

¹ Oral Oncology Center, São Paulo State University (Unesp), School of Dentistry, 1193 José Bonifácio St., SP 16015-050, Araçatuba, São Paulo, Brazil.

² Psychoneuroimmunology Laboratory, Psychosomatic Research Center, Oral Oncology Center, São Paulo State University (Unesp), School of Dentistry, 1193 José Bonifácio St, SP 15050-015, Araçatuba, São Paulo, Brazil

RUNNING TITLE: Beta-adrenergic pathway and HNSCC

KEYWORDS: Adrenergic beta-Receptors; Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck; Norepinephrine Transport Protein; Psychological stress.

FINANCIAL SUPPORT: None to declare.

CORRESPONDING AUTHOR:

Dr. Kellen Cristine Tjioe

Oral Oncology Center.

Address: Rua José Bonifácio, 1193. Postal code: 16015-050 - Araçatuba, São Paulo, Brazil

E-mail: kellentjioe@gmail.com

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare they do not have conflict of interest.

WORD COUNT: 3.872

FIGURES: 7

TABLES: 1

* Formatado de acordo com as normas de publicação da Cancer Research (Anexo C)