

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 11/09/2025.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Camila de Oliveira Barbeiro

Participação do receptor da quinase C 1 ativada (RACK1) na transformação maligna da leucoplasia oral e leucoplasia verrucosa proliferativa

Araraquara

2023



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Camila de Oliveira Barbeiro

Participação do receptor da quinase C 1 ativada (RACK1) na transformação maligna da leucoplasia oral e leucoplasia verrucosa proliferativa

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas, na Área de Diagnóstico e Cirurgia

Orientadora: Andreia Bufalino

Araraquara

2023

B233p

Barbeiro, Camila de Oliveira

Participação do receptor da quinase C 1 ativada (RACK1) na transformação maligna da leucoplasia oral e leucoplasia verrucosa proliferativa / Camila de Oliveira Barbeiro. -- Araraquara, 2023

113 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Andreia Bufalino

1. Leucoplasia oral. 2. Imuno-histoquímica. 3. Biomarcadores tumorais. 4. Receptores de Quinase C Ativada. 5. Revisão sistemática.

I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Camila de Oliveira Barbeiro

Participação do receptor da quinase C 1 ativada (RACK1) na transformação maligna da leucoplasia oral e leucoplasia verrucosa proliferativa

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Diagnóstico e Cirurgia

Andreia Bufalino

Elaine Maria Sgavioli Massucato

Cláudia Maria Navarro

Bruno Augusto Benevenuto de Andrade

Janete Dias Almeida

Araraquara, 11 de setembro de 2023

DADOS CURRICULARES

Camila de Oliveira Barbeiro

NASCIMENTO: 01/11/1991 – Araraquara – São Paulo

FILIAÇÃO: Andréa Gouvêa de Oliveira
Roberto Henrique Barbeiro

2011-2016: Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – UNESP

2013-2014: Iniciação Científica no Departamento de Odontologia Social - Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” - UNESP.

2016-2016: Extensão Universitária em Laserterapia para pacientes com doenças bucais e complicações oncológicas junto ao departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” - UNESP

2017-2018: Aperfeiçoamento em Estomatologia pela Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, UNESP e pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP).

2018-2020: Curso de Mestrado em Ciências Odontológicas na área de Diagnóstico e Cirurgia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” - UNESP.

2021-2021: Estágio Supervisionado em Docência nas disciplinas de Estomatologia I e II do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” - UNESP.

2020-2023: Curso de Doutorado em Ciências Odontológicas na área de Diagnóstico e Cirurgia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara, FOAr – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” - UNESP.

Dedico esta tese primeiramente à Deus, por ter me abençoado com mais essa conquista e por ter me dado forças para superar as dificuldades que surgiram durante o meu percurso.

Aos meus pais, Andréa Gouvêa de Oliveira e Roberto Henrique Barbeiro por serem os responsáveis por eu ter chegado até aqui, pelos caminhos que trilhei, pela criação e educação que me proporcionaram e por sempre terem me apoiado e me incentivado a estar onde eu estou hoje.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** que me deu a oportunidade de continuar meus estudos e ter tido a oportunidade de fazer pós-graduação em uma das melhores Universidades de Odontologia. Me deu forças para superar as dificuldades e foi a quem eu sempre busquei e me apoiei para conseguir concluir os meus objetivos. Sem Ele as conquistas e batalhas vencidas não teriam sido possíveis.

Aos meus pais **Andréa Gouvêa de Oliveira** e **Roberto Henrique Barbeiro** por sempre me apoiarem, me darem todo amor, atenção e incentivo para eu nunca desistir. Além de todo apoio e ajuda para que eu pudesse realizar os meus sonhos. Minha mãe que sempre aguentou minhas crises e me ajudou com seu enorme amor e com os melhores conselhos; e meu pai, que além de meu professor da vida, continua sendo o melhor professor que eu poderia ter durante a minha vida acadêmica e agora na pós-graduação. Tive a honra de receber seu infinito conhecimento sobre a nossa profissão. Ambos são meu porto-seguro e é quem eu dedico as minhas vitórias e alegrias. Amo muito vocês!

Quero agradecer à minha avó querida **Terezinha Vicência Gouvêa de Oliveira** que sempre me apoiou, me mimou e me deu todo amor e carinho que os avós sabem dar.

Quero agradecer meu avô querido e amado, **Jesus Carlos de Oliveira** (in memoriam) cuja presença foi essencial na minha vida.

Agradeço à **Janaina Spreafico** por todo apoio e por ter me dado o melhor presente e a maior alegria: a Lulu, minha irmã mais linda que eu amo infinitamente.

Ao **Thiago Paiva Fronteira** que sempre viu toda a correria da Faculdade e sempre me apoiou, me desejando muito sucesso e proferindo palavras de incentivo.

Agradeço ao **Augusto Cesar Fiore**, meu companheiro que muitas vezes teve que me aguentar estressada e preocupada, mas sempre me apoiou e me fez acreditar que no fim tudo daria certo.

À minha orientadora **Andreia Bufalino** por ter sempre compartilhado comigo todo seu conhecimento e por ter sido responsável pela execução e conclusão desta pesquisa, além de ter depositado em mim a sua confiança para fazer parte deste grupo pesquisa. Assim como agradeço a amizade que construímos ao longo dos anos que trabalhamos juntas.

Agradeço o professor **Jorge Esquiche León** por também compartilhar todo seu conhecimento comigo, por sempre estar disposto a ajudar e esclarecer dúvidas, assim como sempre me ofereceu a oportunidade de apresentar trabalhos em congressos e publicar artigos científicos. Agradeço também por ter me dado a oportunidade de participar e acompanhar as atividades desenvolvidas em seu laboratório de histopatológica na FORP-USP.

Agradeço também à professora **Morgana Rodrigues Guimarães Stabili** por todas as contribuições durante a pós-graduação e por ter feito parte dessa minha jornada.

Agradeço às **professoras da Disciplina de Diagnóstico Bucal, Profa. Elaine Maria Sgavioli Massucato, Profa. Andreia Bufalino, Profa. Mirian Aparecida Onofre e Profa. Cláudia Maria Navarro** por terem sempre compartilhado comigo todo conhecimento, tirado dúvidas e por terem me dado a oportunidade de participar das disciplinas e por ter contribuído para o meu crescimento profissional na área.

Aos meus amigos de pós-graduação, **Mariel Ruivo Biancardi, Heitor Albergoni da Silveira, Evânio Vilela da Silva, Analú Barros de Oliveira** pela amizade, pela parceria nos trabalhos, pela companhia do dia a dia e por tornarem os momentos difíceis mais leves.

Agradeço a **Mariana Paravani Palaçon** pela parceria no dia a dia, nos experimentos, nas clínicas e por todas as contribuições para a realização deste trabalho.

Agradeço ao **Túlio Morandin Ferrisse** pela parceria e por estar sempre disponível e disposto a nos ajudar com sua calma, além de nos ajudar com seus conhecimentos em estatística e revisão sistemática, contribuindo de forma significativa em nosso trabalho.

Às minhas queridas amigas da graduação e da pós-graduação, **Claudia Carolina Jordão e Camila Jabr** por terem sempre me apoiado, me consolado nos momentos difíceis, compartilhado comigo suas experiências da pós-graduação e principalmente, pela amizade.

Agradeço também a minha amiga de longa data, **Paola Palombo**, que sempre me apoiou e me incentivou mesmo a distância, tanto com sua amizade e carinho, quanto com sua experiência de pós-graduação e como excelente pesquisadora.

À minha amiga **Maria Cristina Barbieri Góes** que sempre me apoiou nos estudos, desde a época do colegial e do cursinho. Obrigada por toda amizade e por todo incentivo.

Agradeço também à **Ana Cristina Jorge** da Biblioteca que foi muito atenciosa em me ajudar e me orientar para que eu pudesse fazer a edição e formatação da minha dissertação.

Agradeço aos **professores do departamento de Diagnóstico e Cirurgia**, assim como os **professores do Programa de Ciências Odontológicas e amigos da pós-graduação** que de alguma forma contribuíram para o sucesso desta pesquisa, bem como para minha evolução durante a pós-graduação.

Agradeço também aos funcionários do departamento de Diagnóstico e Cirurgia, **Antônio Medeiros, Isabela Manzolli, Suleima Ferreira e Juliana Mattos**, por serem solícitos, competentes e por ajudarem na fluidez do dia a dia e deixarem as burocracias mais leves.

Aos funcionários da secretaria da pós-graduação, **Cristiano Afonso Lamounier e José Alexandre Garcia** por todo auxílio e disponibilidade durante o meu doutorado.

Agradeço a **Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr, UNESP**, na pessoa de seu atual diretor **Edson Alves de Campos** por todas as oportunidades concedidas.

Agradeço à **CAPES**: o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de 001.

“É preciso que eu suporte duas ou três larvas se quiser conhecer as borboletas.”
O pequeno príncipe - Antoine de Saint-Exupéry*

* Saint-Exupéry A. O pequeno príncipe. 31. ed. Rio de Janeiro: Editora Agir; 1987.

Barbeiro CO. Participação do receptor da quinase C 1 ativada (RACK1) na transformação maligna da leucoplasia oral e leucoplasia verrucosa proliferativa [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

RESUMO

As desordens potencialmente malignas orais (DPMOs) são apresentações clínicas que apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de câncer na cavidade oral. Estas condições são classificadas de acordo com o grau de displasia epitelial, o qual atualmente é o único preditor de risco de transformação maligna para carcinoma espinocelular oral (CECO), embora já se saiba que não se trata de um preditor fiel. A leucoplasia oral (LO) e a leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) são DPMOs caracterizadas por placas brancas não raspáveis que microscopicamente revelam lesões epiteliais sem ou com graus variados de displasia epitelial. Mesmo compartilhando vários aspectos clínicos e microscópicos, a LVP tem um comportamento clínico mais agressivo e persistente, com proporção estimada de transformação maligna de 49.5% e sem resposta às modalidades terapêuticas atualmente aplicadas. Dentro deste contexto, devido a inexistência de características clínicas e microscópicas específicas destas DPMOs nas fases iniciais, se faz necessário investigar um potencial biomarcador que seja efetivo no prognóstico, diagnóstico diferencial e precoce entre os casos de LO e LVP e que futuramente possa ser um alvo terapêutico. O receptor da quinase C 1 ativada (RACK1) é uma proteína adaptativa multifuncional que está envolvida em diferentes vias de sinalização, na proliferação celular, transcrição e síntese de proteínas, além de regular a atividade proteica e modular a migração e invasão de células tumorais. Contudo, ainda não existem trabalhos que avaliam a expressão de RACK1 em DPMOs. Assim, com base na literatura e em achados prévios obtidos pelo nosso grupo, este trabalho teve como objetivos específicos: (1) realizar uma revisão sistemática da literatura para verificar o valor prognóstico da expressão de RACK1 em carcinomas e adenocarcinomas; (2) avaliar a expressão imuno-histoquímica (IHQ) de RACK1 em biópsias de LO, LVP e Hiperplasia Fibrosa Inflamatória (HFI) como grupo controle; (3) avaliar a expressão gênica de RACK1 em LO, LVP e controle (HFI) e seu papel na malignização destas DPMOs. Na revisão sistemática foram encontrados 2201 artigos, mas apenas 61 estavam dentro dos critérios de inclusão do presente trabalho e destes, 19 artigos foram selecionados para análise de qualidade e risco de viés e 5 foram incluídos na meta-análise. Os resultados da meta-análise de subgrupo revelaram que os pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático e altos níveis de RACK1 tem uma chance 4.45 maior de apresentar subtipo histológico tumoral pouco ou moderadamente diferenciado (OR= 4.45 [3.09; 6.42]) e uma chance 1.88 maior de apresentarem linfonodos metastáticos (OR= 1.88 [1.28; 2.75]). Na análise IHQ foram utilizadas 189 amostras parafinadas obtidas de biópsias de pacientes com diagnóstico clínico-patológico de LO (n=45), LVP (n=93), HFI (n=33) e carcinomas de pacientes com LVP (n=18), as quais foram avaliadas de acordo com a intensidade de marcação de RACK1. A análise da expressão gênica de RACK1 foi realizada pela técnica de reação de PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR), utilizando amostras congeladas obtidas de biópsias de pacientes com diagnóstico clínico de LO (n=14), LVP (n=14) e HFI (n=8). Os resultados desta análise não mostraram diferença estatística significativa. Os resultados da IHQ revelaram níveis aumentados de RACK1 em LO e LVP comparado ao grupo controle (p=0,0253; p<0,0001, respectivamente), sendo que há uma superexpressão de RACK1 em amostras LVP comparado à LO (p=0,0344). Além disso, verificou-se uma tendência de diminuição dos níveis de RACK1 nas

amostras de carcinomas de LVP. Estes achados suportam o comportamento biológico distinto destas duas DPMOs, e podem desempenhar um papel importante no processo de transformação maligna.

Palavras-chave: Leucoplasia oral. Imuno-histoquímica. Biomarcadores tumorais. Receptores de Quinase C Ativada. Revisão sistemática.

Barbeiro CO. The participation of the receptor for activated C kinase 1 (RACK1) in the malignant transformation of oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

ABSTRACT

Oral potentially malignant disorders (OPMDs) are clinical presentations that present an increased risk for the development of cancer in the oral cavity. These conditions are classified according to the degree of epithelial dysplasia, which is currently the only predictor of risk of malignant transformation to oral squamous cell carcinoma (OSCC), although it is well known that it is not a reliable predictor. Oral leukoplakia (OL) and proliferative verrucous leukoplakia (PVL) are DPMOs characterized by non-scrapeable white plaques that microscopically reveal epithelial lesions without or with varying degrees of epithelial dysplasia. Even sharing several clinical and microscopic features, PVL has a more aggressive and persistent clinical behavior, with an estimated proportion of malignant transformation of 49.5% and no response to currently applied therapeutic modalities. In this context, due to the lack of specific clinical and microscopic characteristics of these MPODs in the early stages, it is necessary to investigate a potential biomarker that is effective in the prognosis, differential, and early diagnosis between cases of OL and PVL and that in the future may be a therapeutic target. The receptor for activated C1 kinase (RACK1) is a multifunctional adaptive protein that is involved in different signaling pathways, including cell proliferation, transcription, and protein synthesis, as well as regulating protein activity and modulating tumor cell migration and invasion. However, there are still no studies evaluating the expression of RACK1 in OPMDs. Thus, based on the literature and previous findings obtained by our group, this work had the following specific objectives: (1) to perform a systematic review of the literature to verify the prognostic value of RACK1 expression in carcinomas and adenocarcinomas; (2) to evaluate the immunohistochemical (IHC) expression of RACK1 in biopsies of OL, PVL and Inflammatory Fibrous Hyperplasia (IFH) as the control group; (3) to evaluate the gene expression of RACK1 in OL, PVL and control (IFH) and its role in the malignization potential of these OPMDs. In the systematic review, 2201 articles were found, but only 61 were within the inclusion criteria of the present study and of these, 19 articles were selected for quality and risk of bias analysis and 5 were included in the meta-analysis. The results of the subgroup meta-analysis revealed that patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and high levels of RACK1 have a 4.45 higher chance of presenting poorly or moderately differentiated tumor subtype (OR= 4.45 [3.09; 6.42]) and a 1.88 higher chance of presenting metastatic lymph nodes (OR= 1.88 [1.28; 2.75]). In the IHC analysis, 189 paraffin-embedded samples obtained from biopsies of patients with clinical-pathological diagnosis of OL (n=45), PVL (n=93), IFH (n=33) and carcinomas from PVL patients (n=18) were used. The samples were evaluated according to the intensity of RACK1 labeling. The analysis of RACK1 gene expression was performed by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) using frozen samples obtained from biopsies of patients with clinical diagnosis of OL (n=14), PVL (n=14) and IFH (n=8). The results of this analysis showed no statistically significant difference. The IHC results revealed increased levels of RACK1 in both OL and PVL compared to the control group (p=0,0253; p<0,0001, respectively), with an overexpression of RACK1 observed in PVL samples when comparing with OL (p=0,0344). In addition, there was a trend of decreased RACK1 levels in PVL carcinoma samples. These findings support the

distinct biological behavior of these two OPMDs and may play a role in the processes of malignant transformation.

Keywords: Leukoplakia, oral. Immunohistochemistry. Biomarkers, tumor. Receptors for Activated C Kinase. Systematic review.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 15 |
| 2 OBJETIVO | 18 |
| 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 18 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA | 19 |
| 3.1 Desordens Potencialmente Malignas Orais..... | 19 |
| 3.2 Receptor da Quinase C 1 Ativada (RACK1)..... | 22 |
| 3.3 Receptor da Quinase C 1 Ativada (RACK1) no Câncer | 26 |
| 3.4 Receptor da Quinase C 1Ativada (RACK1) no Câncer Oral | 28 |
| 4 MATERIAL E MÉTODO | 34 |
| 4.1 Revisão Sistemática da Literatura..... | 34 |
| 4.1.1 Extração de dados e questão de estudo..... | 34 |
| 4.1.2 Critérios de elegibilidade..... | 34 |
| 4.1.3 Estratégia de busca | 35 |
| 4.1.4 Síntese de resultados | 35 |
| 4.1.5 Análise da qualidade e risco de viés..... | 36 |
| 4.1.6 Meta-análise..... | 36 |
| 4.1.7 Avaliação da qualidade das evidências (sistema GRADE) ... | 37 |
| 4.2 Expressão Imuno-Histoquímica de RACK1 em LO e LVP | 37 |
| 4.2.1 Amostras para análise imuno-histoquímica..... | 38 |
| 4.2.2 Reação de imuno-histoquímica | 39 |
| 4.2.3 Digitalização e análise da marcação imuno-histoquímica | 41 |
| 4.3 Análise da Expressão Gênica de RACK1 em LO, LVP e HFI.... | 42 |
| 4.3.1 Isolamento do RNA total..... | 42 |
| 4.3.2 Análise da concentração e integridade do RNA | 43 |
| 4.3.3 Síntese de cDNA..... | 44 |
| 4.3.4 Reação de PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR)..... | 44 |
| 4.3.5 Escolha dos primers | 45 |
| 4.4 Análise Estatística..... | 45 |

| | |
|---|------------|
| 5 RESULTADO | 47 |
| 5.1. Revisão Sistemática da Literatura e Meta-Análise..... | 47 |
| 5.1.1 Síntese dos resultados | 49 |
| 5.1.2 Análise de qualidade e risco de viés dos estudos incluídos | 58 |
| 5.1.3 Meta-análise..... | 61 |
| 5.1.4 Análise de GRADE | 62 |
| 5.2 Características Clínico-Patológicas dos Pacientes com LO, LVP e HFI Incluídos na Análise de Imuno-histoquímica | 71 |
| 5.3 A Intensidade de Marcação IHQ de RACK1 Está Aumentada em LO e LVP | 74 |
| 5.4 Avaliação da Expressão Gênica de RACK1 em LO e LVP | 88 |
| | |
| 6 DISCUSSÃO | 89 |
| | |
| 7 CONCLUSÃO | 96 |
| | |
| REFERÊNCIAS | 97 |
| | |
| ANEXO | 108 |

1 INTRODUÇÃO

O câncer de boca e de orofaringe estão entre os mais comuns em todo o mundo, sendo que em alguns países o câncer de boca é o mais comum entre os homens¹. A mortalidade e a morbidade causadas por este tipo de câncer poderia ser minimizada por meio da prevenção, detecção precoce e manejo adequado das desordens potencialmente malignas orais (DPMOs), impactando nos números de casos no mundo. O diagnóstico precoce é possível por meio de um minucioso exame clínico, uma vez que o câncer de boca frequentemente é precedido por uma fase inicial acessível à inspeção visual que são as DPMOs².

As DPMOs são definidas como “qualquer anormalidade da mucosa oral que esteja associada a um risco estatisticamente aumentado de desenvolvimento de câncer oral”³. Sendo assim, a presença de DPMOs na cavidade oral indica um alto risco de desenvolvimento de câncer, porém apenas uma minoria progride de fato para o câncer. Por outro lado, alguns pacientes podem ser diagnosticados com um carcinoma já na primeira biópsia³. Histopatologicamente, as biópsias de DPMOs podem revelar diferentes graus de displasia epitelial, os quais são associados com o risco de progressão tumoral⁴⁻⁸. Atualmente, está bem estabelecido que as DPMOs com displasia epitelial estão mais frequentemente associadas à transformação maligna para carcinoma espinocelular oral (CECO)^{4,7,9}.

A leucoplasia oral (LO) é a DPMO mais comum, sendo descrita como uma “placa predominantemente branca de risco questionável, após exclusão de outras doenças ou desordens conhecidas que não apresentam risco de desenvolvimento de câncer”³. Este termo é estritamente clínico, sendo necessário a confirmação histopatológica¹⁰. A LO apresenta taxa de incidência que varia de 1% a 4% e sua taxa de transformação maligna é de 9,8%^{4,10,12}. Os sítios mais acometidos são o vermelhão do lábio, mucosa jugal e gengiva, sendo os homens acima de 40 anos de idade os mais afetados^{4,9,12}. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento da LO são semelhantes aos associados com os carcinomas orais e incluem tabagismo, consumo excessivo de álcool, idade avançada, nóz de betel e exposição a radiação ultravioleta nos casos que acometem o vermelhão do lábio^{3,4}.

Assim como a LO, a LVP também se apresenta como placa branca não raspável, porém é uma DPMO de curso clínico progressivo, persistente e irreversível, caracterizada pela presença de leucoplasias multifocais que frequentemente se

tornam verrucosas³. Por isso, a LVP é considerada uma leucoplasia oral multifocal distinta que apresenta mudanças clínicas e histopatológicas importantes ao longo do tempo, sendo seu diagnóstico retrospectivo. As lesões de LVP estão relacionadas com a maior taxa de transformação maligna para câncer oral quando comparada às demais DPMOs^{13,14}. Além disso, a etiologia da LVP parece não estar associada a fatores de risco como tabaco, álcool e noz de areca¹⁵. A proporção estimada de transformação maligna da LVP é de 49.5% (CI 26.7%–72.4%), sendo que os pacientes diagnosticados com LVP podem desenvolver tanto CEC ou carcinoma verrucoso^{14,16}.

Neste contexto, a LO e LVP são exemplos de DPMOs que compartilham alguns aspectos clínicos (placa branca não raspável) e microscópicos (variados graus de displasia epitelial), porém possuem comportamento e evolução clínica significativamente distintos. Além disso, um dos maiores desafios relacionados as DPMOs é prever quais lesões irão de fato progredir para uma neoplasia maligna, em particular o CECO, pois o atual sistema de graduação da displasia epitelial não é capaz de reproduzir o risco clínico de transformação maligna, principalmente nas lesões de LVP, uma vez que estas lesões apresentam alterações arquiteturais significativas, mas muitas vezes não revelam alterações citológicas importantes⁸. Assim, o melhor entendimento dos mecanismos celulares e moleculares relacionados a LVP poderiam auxiliar no desenvolvimento de medidas terapêuticas mais eficientes.

Resultados obtidos pelo nosso grupo de pesquisa por meio de uma abordagem proteômica identificou um grupo de proteínas cuja expressão foi significativamente maior nas amostras de LVP em relação as amostras de LO, as quais apresentam um menor potencial de transformação maligna, e também em relação ao grupo controle, o qual foi composto por amostras de HFI (lesão inflamatória sem potencial de transformação maligna). Dentro deste grupo de proteínas, o RACK1 (receptor da proteína quinase C 1 ativada) foi identificado como altamente expresso em todas as amostras de LVP, apresentando um fold change grupal de 1,7 em relação às amostras de LO e de 1,6 em relação ao controle¹⁷. Adicionalmente, outro estudo de análise proteômica com lesões de CECO mostraram que RACK1 estava diferencialmente expresso neste grupo de lesões e um outro estudo do mesmo grupo revelou RACK1 como preditor de prognóstico clínico ruim em CECO^{18,19}.

O RACK1 é uma proteína intracelular de 36 kDa que pertence à família das proteínas de repetição Trp-Asp40 (WD40), compartilha semelhanças com a

subunidade β da proteína G da transducina e é responsável pela interação com a família da proteína quinase C (PKC)²⁰. Ele atua como proteína estrutural para a transdução de sinais e controla vários processos celulares como crescimento, diferenciação, invasão e migração²¹⁻²⁸. Além disso, a desregulação de RACK1 tem sido associada ao desenvolvimento de vários tipos de tumores (Adams et al., 2011)²⁰. Estudos demonstraram que o RACK1 promove o avanço e a quimiorresistência no câncer de fígado²¹. Por outro lado, RACK1 impede as metástases tumorais no câncer gástrico²². Sendo assim, o RACK1 pode apresentar funções diversas e possivelmente conflitantes em diferentes tipos de células ou tecidos²³.

Diante do exposto, o estudo da proteína RACK1 nas DPMOs parece promissor e pode representar um potencial biomarcador no processo de progressão e malignização destas lesões, bem como um marcador de detecção precoce de lesões com maior potencial de transformação maligna.

7 CONCLUSÃO

Os níveis de expressão de RACK1 são diferentes na LO e na LVP, embora ambas apresentem níveis altos em relação ao controle, impactando no comportamento biológico e no processo de transformação maligna. A redução nos níveis de expressão de RACK1 parece ser importante para a transformação maligna de lesões de LVP. Além disto, o papel de RACK1 parece distinto nos diferentes tipos de neoplasias, podendo a alta expressão de RACK1 estar associada com pior ou melhor prognóstico. Portanto, o melhor entendimento da participação de RACK1 nas DPMOs pode ser de grande relevância na identificação de um possível biomarcador, indicador prognóstico ou alvo terapêutico.

REFERÊNCIAS*

1. Warnakulasuriya S, Greenspan JS. Epidemiology of oral and oropharyngeal cancers. *In: Warnakulasuriya S; Greenspan JS, editors. Textbook of oral cancer Switzerland: Springer; 2020. p. 5-22.*
2. Warnakulasuriya S, Kerr AR. Oral cancer screening: past, present, and future. *J Dent Res.* 2021; 100(12): 1313-20.
3. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR et al. Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021; 27(8): 1862-80.
4. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. Classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017.
5. Woo SB. Oral epithelial dysplasia and premalignancy. *Head Neck Pathol.* 2019; 13(3): 423-39.
6. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019; 23(1): 19-27.
7. Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Jayasuriya NS, De Silva RK. Oral epithelial dysplasia: causes, quantification, prognosis, and management challenges. *Periodontol 2000.* 2019; 80(1): 126-47.
8. Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, Sloan P. Oral epithelial dysplasia: recognition, grading and clinical significance. *Oral Dis.* 2021; 27(8): 1947-76.
9. Villa A, Sonis S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral Dis.* 2018; 24(1-2): 179-83.
10. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016; 45(3): 155-66.
11. Aguirre-Urizar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Dis.* 2021; 27(8): 1881-95.
12. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol.* 2003; 39(8): 770-80.
13. Cabay RJ, Morton TH Jr, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36(5): 255-61.
14. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: a systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020; 42(3): 539-55.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

15. Torrejon-Moya A, Jané-Salas E, López-López J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2020; 49(5): 404-8.
16. Bagan J, Murillo-Cortes J, Poveda-Roda R, Leopoldo-Rodado M, Bagan L. Second primary tumors in proliferative verrucous leukoplakia: a series of 33 cases. *Clin Oral Investig.* 2020; 24(6): 1963-69.
17. Arroyo E, Sayáns MP, López SB, de Oliveira Barbeiro C, Paravani Palaçon M, Chamorro Petronacci CM et al. Identification of proteomic biomarkers in proliferative verrucous leukoplakia through LC-MS/MS. *Lab Invest.* 2023; 26: 100222.
18. Wang Z, Jiang L, Huang C, Li Z, Chen L, Gou L et al. Comparative proteomics approach to screening of potential diagnostic and therapeutic targets for oral squamous cell carcinoma. *Mol Cell Proteomics.* 2008; 7(9): 1639-50.
19. Wang Z, Zhang B, Jiang L, Zeng X, Chen Y, Feng X et al. RACK1, an excellent predictor for poor clinical outcome in oral squamous carcinoma, similar to Ki67. *Eur J Cancer.* 2009; 45(3): 490-96.
20. Adams DR, Ron D, Kiely PA. RACK1, a multifaceted scaffolding protein: structure and function. *Cell Commun Signal.* 2011; 9: 22.
21. Ruan Y, Sun L, Hao Y, Wang L, Xu J, Zhang W et al. Ribosomal RACK1 promotes chemoresistance and growth in human hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest.* 2012; 122(7): 2554-66.
22. Chen L, Min L, Wang X, Zhao J, Chen H, Qin J et al. Loss of RACK1 Promotes Metastasis of Gastric Cancer by Inducing a miR-302c/IL8 Signaling Loop. *Cancer Res.* 2015; 75(18): 3832-41.
23. Ou H, Wang L, Xi Z, Shen H, Jiang Y, Zhou F et al. MYO10 contributes to the malignant phenotypes of colorectal cancer via RACK1 by activating integrin/Src/FAK signaling. *Cancer Sci.* 2022; 113: 3838-51.
24. McCahill A, Warwicker J, Bolger GB, Houslay MD, Yarwood SJ. The RACK1 scaffold protein: a dynamic cog in cell response mechanisms. *Mol Pharmacol* 2002, 62: 1261-73.
25. Hu F, Tao Z, Wang M, Li G, Zhang Y, Zhong H et al. RACK1 promoted the growth and migration of the cancer cells in the progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2013; 34: 3893-99.
26. Lv QL, Huang YT, Wang GH, Liu YL, Huang J, Qu Q et al. Overexpression of RACK1 promotes metastasis by enhancing epithelial-mesenchymal transition and predicts poor prognosis in human glioma. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(10): 1021.
27. Shi S, Deng YZ, Zhao JS, Ji XD, Shi J, Feng YX et al. RACK1 promotes non-small-cell lung cancer tumorigenicity through activating sonic hedgehog signaling pathway. *J Biol Chem.* 2012; 287: 7845-58.
28. Wang N, Liu F, Cao F, Jia Y, Wang J, Ma W et al. RACK1 predicts poor prognosis and regulates progression of esophageal squamous cell carcinoma through its epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Biol Ther.* 2015; 16: 528-40.

29. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 2010; 46(6): 423-5.
30. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2011; 164(2): 291-307.
31. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol.* 2003; 39(8): 770-80.
32. Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco- related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25(2): 49- 54.
33. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N and Sloan P: Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol* 2006, 42: 987-93.
34. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 317-23.
35. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009; 15(6): 388-99.
36. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 29; 7(7): CD001829.
37. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37: 63-9.
38. Kuribayashi Y, Tsushima F, Morita KI, Matsumoto K, Sakurai J, Uesugi A et al. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2015; 51(11): 1020-25.
39. Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. a long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 60(3): 285-98.
40. Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Poveda R, Milian MA, Murillo J et al. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32(7): 379-82.
41. Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Dis.* 2010; 16(4): 328-32.
42. Villa A, Woo SB. Leukoplakia-a diagnostic and management algorithm. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 75(4): 723-34.

43. Upadhyaya JD, Fitzpatrick SG, Cohen DM, Bilodeau EA, Bhattacharyya I, Lewis JS Jr et al. Inter-observer variability in the diagnosis of proliferative verrucous leukoplakia: clinical implications for oral and maxillofacial surgeon understanding: a collaborative pilot study. *Head Neck Pathol.* 2020; 14(1): 156-65.
44. Cerero-Lapiedra R, Balade-Martinez D, Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez G, Bagan JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15(6): e839–45.
45. Carrard VC, Brouns ER, van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18(3): e411–3.
46. Joseph BK. Oral cancer: prevention and detection. *Med Princ Pract.* 2002; 11(1): 32-5.
47. Nikitakis NG, Pentenero M, Georgaki M, Poh CF, Peterson DE, Edwards P et al. Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: current knowledge and future implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125(6): 650-69.
48. Capella DL, Gonçalves JM, Abrantes AAA, Grando LJ, Daniel FI. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017; 83(5): 585-93.
49. Guillemot F, Billault A, Auffray C: Physical linkage of a guanine nucleotide-binding protein-related gene to the chicken major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86(12): 4594-98.
50. Ron D, Chen CH, Caldwell J, Jamieson L, Orr E, Mochly-Rosen D. Cloning of an intracellular receptor for protein kinase C: a homolog of the beta subunit of G proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91(3): 839-43.
51. Besson A, Wilson TL, Yong VW. The anchoring protein RACK1 links protein kinase C epsilon to integrin beta chains: requirements for adhesion and motility. *J Biol Chem.* 2002; 277(24): 22073-84.
52. Chang BY, Chiang M, Cartwright CA. The interaction of Src and RACK1 is enhanced by activation of protein kinase C and tyrosine phosphorylation of RACK1. *J Biol Chem.* 2001; 276(23): 20346-56.
53. Steele MR, McCahill A, Thompson DS, MacKenzie C, Isaacs NW, Houslay MD et al. Identification of a surface on the beta-propeller protein RACK1 that interacts with the cAMP-specific phosphodiesterase PDE4D5. *Cell Signal.* 2001; 13(7): 507–13.
54. Kubota T, Yokosawa N, Yokota S, Fujii N. Association of mumps virus V protein with RACK1 results in dissociation of STAT-1 from the alpha interferon receptor complex. *J Virol.* 2002; 76(24): 12676–82.
55. Hermanto U, Zong CS, Li W, Wang LH. RACK1, an insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor-interacting protein, modulates IGF-I-dependent integrin signaling and promotes cell spreading and contact with extracellular matrix. *Mol Cell Biol.* 2002; 22(7): 2345–65.

56. Baumann M, Gires O, Kolch W, Mischak H, Zeidler R, Pich D et al. The PKC targeting protein RACK1 interacts with the Epstein-Barr virus activator protein BZLF1. *Eur J Biochem.* 2000; 267(12): 3891–901.
57. Wang S, Chen JZ, Zhang Z, Gu S, Ji C, Tang R et al. Cloning, expression and genomic structure of a novel human GNB2L1 gene, which encodes a receptor of activated protein kinase C (RACK). *Mol Biol Rep.* 2003; 30(1): 53-60.
58. Del Vecchio I, Zuccotti A, Pisano F, Canneva F, Lenzken SC, Rousset F et al. Functional mapping of the promoter region of the GNB2L1 human gene coding for RACK1 scaffold protein. *Gene.* 2009, 430(1-2):17-29.
59. Ashique AM, Kharazia V, Yaka R, Phamluong K, Peterson AS, Ron D. Localization of the scaffolding protein RACK1 in the developing and adult mouse brain. *Brain Res.* 2006; 1069(1): 31-8.
60. Battaini F, Pascale A, Lucchi L, Pasinetti GM, Govoni S: Protein kinase C anchoring deficit in postmortem brains of Alzheimer's disease patients. *Exp Neurol.* 1999, 159(2): 559-64.
61. Battaini F, Pascale A: Protein kinase C signal transduction regulation in physiological and pathological aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1057: 177-92.
62. Peyrl A, Weitzdoerfer R, Gulesserian T, Fountoulakis M, Lubec G: Aberrant expression of signaling-related proteins 14-3-3 gamma and RACK1 in fetal down syndrome brain (trisomy 21). *Electrophoresis.* 2002, 23(1): 152-57.
63. Chang BY, Conroy KB, Machleder EM, Cartwright CA. RACK1, a receptor for activated C kinase and a homolog of the beta subunit of G proteins, inhibits activity of src tyrosine kinases and growth of NIH 3T3 cells. *Mol Cell Biol.* 1998; 18(6): 3245-56.
64. Kiely PA, Sant A, O'Connor R. RACK1 is an insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor-interacting protein that can regulate IGF-1-mediated Akt activation and protection from cell death. *J Biol Chem.* 2002; 277(25): 22581-589.
65. Sklan EH, Podoly E, Soreq H. RACK1 has the nerve to act: structure meets function in the nervous system. *Prog Neurobiol.* 2006; 78(2): 117-34.
66. Schechtman D, Mochly-Rosen D. Adaptor proteins in protein kinase C-mediated signal transduction. *Oncogene.* 2001; 20(44): 6339-47.
67. Ron D, Jiang Z, Yao L, Vagts A, Diamond I, Gordon A. Coordinated movement of RACK1 with activated betaIIIPKC. *J Biol Chem.* 1999; 274(38): 27039-46.
68. Pass JM, Gao J, Jones WK, Wead WB, Wu X, Zhang J et al. Enhanced PKC beta II translocation and PKC beta II-RACK1 interactions in PKC epsilon-induced heart failure: a role for RACK1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281(6): H2500-10.
69. López-Bergami P, Habelhah H, Bhoumik A, Zhang W, Wang LH, Ronai Z. RACK1 mediates activation of JNK by protein kinase C [corrected]. *Mol Cell.* 2005; 19(3): 309-20.
70. Bird RJ, Baillie GS, Yarwood SJ. Interaction with receptor for activated C-kinase 1 (RACK1) sensitizes the phosphodiesterase PDE4D5 towards hydrolysis of cAMP and activation by protein kinase C. *Biochem J.* 2010; 432(1): 207-16.

71. He DY, Neasta J, Ron D. Epigenetic regulation of BDNF expression via the scaffolding protein RACK1. *J Biol Chem*. 2010; 285(25): 19043-50.
72. Yarwood SJ, Steele MR, Scotland G, Houslay MD, Bolger GB. The RACK1 signaling scaffold protein selectively interacts with the cAMP-specific phosphodiesterase PDE4D5 isoform. *J Biol Chem*. 1999; 274(21): 14909-17.
73. Houslay MD, Adams DR. PDE4 cAMP phosphodiesterases: modular enzymes that orchestrate signalling cross-talk, desensitization and compartmentalization. *Biochem J*. 2003; 370(Pt 1):1-18.
74. Bolger GB, Baillie GS, Li X, Lynch MJ, Herzyk P, Mohamed A et al. Scanning peptide array analyses identify overlapping binding sites for the signalling scaffold proteins, beta-arrestin and RACK1, in cAMP-specific phosphodiesterase PDE4D5. *Biochem J*. 2006; 398(1):23-36.
75. Bolger GB, McCahill A, Yarwood SJ, Steele MR, Warwicker J, Houslay MD. Delineation of RAID1, the RACK1 interaction domain located within the unique N-terminal region of the cAMP-specific phosphodiesterase, PDE4D5. *BMC Biochem*. 2002; 3:24.
76. Serrels B, Sandilands E, Serrels A, Baillie G, Houslay MD, Brunton VG et al. A complex between FAK, RACK1, and PDE4D5 controls spreading initiation and cancer cell polarity. *Curr Biol*. 2010; 20(12):1086-92.
77. Serrels B, Sandilands E, Frame MC. Signaling of the direction-sensing FAK/RACK1/PDE4D5 complex to the small GTPase Rap1. *Small Gtpases*. 2011; 2(1):54-61.
78. Mamidipudi V, Chang BY, Harte RA, Lee KC, Cartwright CA. RACK1 inhibits the serum- and anchorage-independent growth of v-Src transformed cells. *FEBS Lett*. 2004a; 567(2-3): 321-26.
79. Mamidipudi V, Zhang J, Lee KC, Cartwright CA. RACK1 regulates G1/S progression by suppressing Src kinase activity. *Mol Cell Biol*. 2004b; 24(15): 6788-98.
80. Mamidipudi V, Dhillon NK, Parman T, Miller LD, Lee KC, Cartwright CA. RACK1 inhibits colonic cell growth by regulating Src activity at cell cycle checkpoints. *Oncogene*. 2007; 26(20): 2914-24.
81. Cox EA, Bennin D, Doan AT, O'Toole T, Huttenlocher A. RACK1 regulates integrin-mediated adhesion, protrusion, and chemotactic cell migration via its Src-binding site. *Mol Biol Cell*. 2003; 14(2): 658-69.
82. Swaminathan G, Cartwright CA. Rack1 promotes epithelial cell-cell adhesion by regulating E-cadherin endocytosis. *Oncogene*. 2012; 31(3): 376-89.
83. Mamidipudi V, Cartwright CA. A novel pro-apoptotic function of RACK1: suppression of Src activity in the intrinsic and Akt pathways. *Oncogene*. 2009; 28(50): 4421-33.
84. Robles MS, Boyault C, Knutti D, Padmanabhan K, Weitz CJ. Identification of RACK1 and protein kinase Calpha as integral components of the mammalian circadian clock. *Science*. 2010; 327(5964): 463-66.

85. Kiely PA, Baillie GS, Barrett R, Buckley DA, Adams DR, Houslay MD, et al. Phosphorylation of RACK1 on tyrosine 52 by c-Abl is required for insulin-like growth factor I-mediated regulation of focal adhesion kinase. *J Biol Chem.* 2009; 284(30): 20263-74.
86. Sklan EH, Podoly E, Soreq H. RACK1 has the nerve to act: structure meets function in the nervous system. *Prog Neurobiol.* 2006; 78(2): 117-34.
87. Onishi I, Lin PJ, Diering GH, Williams WP, Numata M. RACK1 associates with NHE5 in focal adhesions and positively regulates the transporter activity. *Cell Signal.* 2007; 19(1): 194-203.
88. Liliental J, Chang DD. Rack1, a receptor for activated protein kinase C, interacts with integrin beta subunit. *J Biol Chem.* 1998; 273(4): 2379-83.
89. Lo SH. Focal adhesions: what's new inside. *Dev Biol.* 2006; 294(2): 280-91.
90. Guan JL. Integrin signaling through FAK in the regulation of mammary stem cells and breast cancer. *IUBMB Life.* 2010; 62(4): 268-76.
91. Mitra SK, Schlaepfer DD. Integrin-regulated FAK-Src signaling in normal and cancer cells. *Curr Opin Cell Biol.* 2006; 18(5): 516-23.
92. Buensuceso CS, Obergfell A, Soriani A, Eto K, Kiosses WB, Arias-Salgado EG et al. Regulation of outside-in signaling in platelets by integrin-associated protein kinase C beta. *J Biol Chem.* 2005; 280(2): 644-53.
93. Wehner P, Shnitsar I, Urlaub H, Borchers A. RACK1 is a novel interaction partner of PTK7 that is required for neural tube closure. *Development.* 2011; 138(7): 1321-27.
94. Zakrzewicz A, Hecker M, Marsh LM, Kwapiszewska G, Nejman B, Long L et al. Receptor for activated C-kinase 1, a novel interaction partner of type II bone morphogenetic protein receptor, regulates smooth muscle cell proliferation in pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2007; 115(23): 2957-68.
95. Padanilam BJ. Induction and subcellular localization of protein kinase C isozymes following renal ischemia. *Kidney Int.* 2001; 59(5): 1789-97.
96. Calura E, Cagnin S, Raffaello A, Laveder P, Lanfranchi G, Romualdi C. Meta-analysis of expression signatures of muscle atrophy: gene interaction networks in early and late stages. *BMC Genomics.* 2008; 9: 630.
97. Mor I, Sklan EH, Podoly E, Pick M, Kirschner M, Yogev L et al. Acetylcholinesterase-R increases germ cell apoptosis but enhances sperm motility. *J Cell Mol Med.* 2008; 12(2): 479-95.
98. Mourtada-Maarabouni M, Kirkham L, Farzaneh F, Williams GT. Functional expression cloning reveals a central role for the receptor for activated protein kinase C 1 (RACK1) in T cell apoptosis. *J Leukoc Biol.* 2005; 78(2): 503-14.
99. Li JJ, Xie D. RACK1, a versatile hub in cancer. *Oncogene.* 2015; 34(15): 1890-8.
100. Al-Reefy S, Mokbel K. The role of RACK1 as an independent prognostic indicator in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 123(3): 911, author reply 912.

101. Cao XX, Xu JD, Liu XL, Xu JW, Wang WJ, Li QQ et al. RACK1: a superior independent predictor for poor clinical outcome in breast cancer. *Int J Cancer*. 2010; 127(5): 1172-9.
102. Nagashio R, Sato Y, Matsumoto T, Kageyama T, Satoh Y, Shinichiron R et al. Expression of RACK1 is a novel biomarker in pulmonary adenocarcinomas. *Lung Cancer*. 2010; 69(1): 54-9.
103. Bourd-Boittin K, Le Pabic H, Bonnier D, L'Helgoualc'h A, Théret N. RACK1, a new ADAM12 interacting protein. Contribution to liver fibrogenesis. *J Biol Chem*. 2008; 283(38): 26000-9.
104. Egidy G, Julé S, Bossé P, Bernex F, Geffrotin C, Vincent-Naulleau S et al. Transcription analysis in the MeLiM swine model identifies RACK1 as a potential marker of malignancy for human melanocytic proliferation. *Mol Cancer*. 2008, 7: 34.
105. Lopez-Bergami P, Huang C, Goydos JS, Yip D, Bar-Eli M, Herlyn M et al. Rewired ERK-JNK signaling pathways in melanoma. *Cancer Cell*. 2007; 11(5): 447-60.
106. Hellberg CB, Burden-Gulley SM, Pietz GE, Brady-Kalnay SM: Expression of the receptor protein-tyrosine phosphatase, PTPmu, restores E-cadherin- dependent adhesion in human prostate carcinoma cells. *J Biol Chem*. 2002; 277(13): 11165-73.
107. Williams SR, Son DS, Terranova PF. Protein kinase C delta is activated in mouse ovarian surface epithelial cancer cells by 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicology*. 2004; 195(1):1-17.
108. Hennig EE, Butruk E, Ostrowski J. RACK1 protein interacts with Helicobacter pylori VacA cytotoxin: the yeast two-hybrid approach. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 289(1): 103-10.
109. Berns H, Humar R, Hengerer B, Kiefer FN, Battegay EJ. RACK1 is up-regulated in angiogenesis and human carcinomas. *FASEB J*. 2000; 14(15): 2549-58.
110. Amir S, Wang R, Simons JW, Mabjeesh NJ. SEPT9_v1 up-regulates hypoxia-inducible factor 1 by preventing its RACK1-mediated degradation. *J Biol Chem*. 2009; 284(17): 11142-51.
111. Amir S, Golan M, Mabjeesh NJ. Targeted knockdown of SEPT9_v1 inhibits tumor growth and angiogenesis of human prostate cancer cells concomitant with disruption of hypoxia-inducible factor-1 pathway. *Mol Cancer Res*. 2010; 8(5): 643-52.
112. Buensuceso CS, Woodside D, Huff JL, Plopper GE, O'Toole TE. The WD protein Rack1 mediates protein kinase C and integrin-dependent cell migration. *J Cell Sci*. 2001; 114(Pt 9): 1691-8.
113. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(2): 87–108.
114. Panzarella V, Pizzo G, Calvino F, Compilato D, Colella G, Campisi G. Diagnostic delay in oral squamous cell carcinoma: the role of cognitive and psychological variables. *Internat J Oral Sci*. 2014; 6(1): 39–45.

115. Liu S, Liu J, Wang J, Cheng J, Zeng X, Ji N et al. RACK1 is an organ-specific prognostic predictor in OSCC. *Oral Oncol.* 2018; 76: 22-6.
116. Gouvea AF, Moreira AE, Reis RR, de Almeida OP, Lopes MA. Proliferative verrucous leukoplakia, squamous cell carcinoma and axillary metastasis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15(5): e704-8.
117. Li J, Guo Y, Feng X, Wang Z, Wang Y, Deng P et al. Receptor for activated C kinase 1 (RACK1): a regulator for migration and invasion in oral squamous cell carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012; 138(4): 563-71.
118. Zhang X, Liu N, Ma D Liu L, Jiang L, Zhou Y et al. Receptor for activated C kinase 1 (RACK1) promotes the progression of OSCC via the AKT/mTOR pathway. *Int J Oncol.* 2016; 49(2): 539-48.
119. Franke TF. PI3K/Akt: Getting it right matters. *Oncogene.* 2008; 27(50): 6473-88.
120. Wu Y, Wang Y, Sun Y, Zhang L, Wang D, Ren F et al. RACK1 promotes Bax oligomerization and dissociates the interaction of Bax and Bcl-XL. *Cell Signal.* 2010; 22(10):1495-1501
121. Rebelo MAB, Rebelo Vieira JM, Pereira JV, Quadros LN, Vettore MV. Does oral health influence school performance and school attendance? a systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent.* 2018 Oct 26. doi: 10.1111/ipd.12441.
122. Javidi H, Vettore M, Benson PE. Does orthodontic treatment before the age of 18 years improve oral health-related quality of life? a systematic review and meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017; 151(4): 644-55.
123. GRADEpro GDT: GRADEpro guideline development tool [Software]. Hamilton: McMaster University; 2020. [acesso em 3 jul. 2023]. Disponível em: gardepro.org.
124. Chang KP, Kao HK, Liang Y, Cheng MH, Chang YL, Liu SC et al. Overexpression of activin A in oral squamous cell carcinoma: association with poor prognosis and tumor progression. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jul; 17(7):1945-56.
125. Lafuente Ibáñez de Mendoza I, Lorenzo Pouso AI, Aguirre Urizar JM, Barba Montero C, Blanco Carrón A, Gándara Vila P et al. Malignant development of proliferative verrucous/multifocal leukoplakia: a critical systematic review, meta-analysis and proposal of diagnostic criteria. *J Oral Pathol Med.* 2022; 51(1): 30-8.
126. Ramos-García P, González-Moles MÁ, Mello FW, Bagan JV, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021; 27(8):1896-1907.
127. Dan H, Liu S, Liu J, Liu D, Yin F, Wei Z et al. RACK1 promotes cancer progression by increasing the M2/M1 macrophage ratio via the NF-κB pathway in oral squamous cell carcinoma. *Mol Oncol.* 2020; 14(4): 795-807.
128. R SA, B N P, Hegde U, K U, G S, G K, et al. Inter- and intra-observer variability in diagnosis of oral dysplasia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18(12): 3251-54.

129. Zhu L, Chen W, Li G, Chen H, Liao W, Zhang L et al. Upregulated RACK1 attenuates gastric cancer cell growth and epithelial-mesenchymal transition via suppressing Wnt/ β -catenin signaling. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 4795–805.
130. Wang A, Yang W, Li Y, Zhang Y, Zhou J, Zhang R et al. CPNE1 promotes non-small cell lung cancer progression by interacting with RACK1 via the MET signaling pathway. *Cell Commun Signal.* 2022; 20(1): 16.
131. Yu Z, Jiang X, Qin L, Deng H, Wang J, Ren W et al. A novel UBE2T inhibitor suppresses Wnt/ β -catenin signaling hyperactivation and gastric cancer progression by blocking RACK1 ubiquitination. *Oncogene.* 2021; 40(5): 1027-42.
132. Wang J, Chen S. RACK1 promotes miR-302b/c/d-3p expression and inhibits CCNO expression to induce cell apoptosis in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2020; 20: 385.
133. Zhang L, Lv Y, Rong Y, Chen W, Fang Y, Mao W et al. Downregulated expression of RACK1 results in pancreatic cancer growth and metastasis. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 1007-20.
134. Xu L, Li J, Tursun M, Hai Y, Tursun H, Mamtimin B et al. Receptor for activated C kinase 1 promotes cervical cancer lymph node metastasis via the glycolysis-dependent AKT/mTOR signaling. *Int J Oncol.* 2022; 61(1): 83.
135. Lacombe J, Mangé A, Jarlier M, Bascoul-Mollevi C, Rouanet P, Lamy PJ et al. Identification and validation of new autoantibodies for the diagnosis of DCIS and node negative early-stage breast cancers. *Int J Cancer.* 2013; 132(5): 1105-13.
136. Lacombe J, Mangé A, Bougnoux AC, Prassas I, Solassol J. A multiparametric serum marker panel as a complementary test to mammography for the diagnosis of node-negative early-stage breast cancer and DCIS in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(9): 1834-42.
137. Myklebust LM, Akslen LA, Varhaug JE, Lillehaug JR. Receptor for activated protein C kinase 1 (RACK1) is overexpressed in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2011; 21(11): 1217-25.
138. Guo Y, Wang W, Wang J, Feng J, Wang Q, Jin J et al. Receptor for activated C kinase 1 promotes hepatocellular carcinoma growth by enhancing mitogen-activated protein kinase kinase 7 activity. *Hepatology.* 2013; 57(1): 140-51.
139. Xiao T, Zhu W, Huang W, Lu SS, Li XH, Xiao ZQ et al. RACK1 promotes tumorigenicity of colon cancer by inducing cell autophagy. *Cell Death Dis.* 2018; 9(12): 1148.
140. Li X, Xiao Y, Fan S, Xiao M, Wang X, Chen X et al. RACK1 overexpression associates with pancreatic ductal adenocarcinoma growth and poor prognosis. *Exp Mol Pathol.* 2016; 101(2): 176-86.
141. Zhou T, Lv X, Guo X, Ruan B, Liu D, Ding R et al. RACK1 modulates apoptosis induced by sorafenib in HCC cells by interfering with the IRE1/XBP1 axis. *Oncol Rep.* 2015; 33(6): 3006-14.
142. Zhong X, Li M, Nie B, Wu F, Zhang L, Wang E et al. Overexpressions of RACK1 and CD147 associated with poor prognosis in stage T1 pulmonary adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(3): 1044-52.

143. Han H, Wang D, Yang M, Wang S. High expression of RACK1 is associated with poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett.* 2018; 15(2): 2073-78.