

## **ANÁLISE DA EXPRESSÃO DO RECEPTOR PURINÉRGICO P2X7 EM TUMORES CUTÂNEOS**

**BETINA DREHMER DA ROSA<sup>1,2\*</sup>, RONALDO MÜLBAIER PADILHA<sup>3</sup>, OTAVIO ANANIAS PEREIRA DA SILVA RIBEIRO<sup>3</sup>, LUIZA DE OLIVEIRA<sup>4</sup>, CARLOS SÉRGIO PRAÇA CONSALTER<sup>5</sup>, FRANCINI FRANSCECON<sup>6</sup>, DÉBORA TAVARES DE RESENDE E SILVA<sup>2,7</sup>**

### **1 Introdução**

A pele, o maior órgão do corpo humano, atua como barreira contra agressões ambientais, o que a torna vulnerável ao desenvolvimento de neoplasias (Dąbrowska *et al.*, 2018; Wang; Gao; Zhang, 2025). Os tumores cutâneos representam uma das neoplasias mais comuns em todo o mundo, abrangendo lesões pré-malignas, como a ceratose actínica, carcinomas invasores, com destaque para o Carcinoma Basocelular (CBC) e o Carcinoma Espinocelular (CEC) e também os cânceres de pele do tipo melanoma, constituindo um significativo desafio para a saúde pública (Reek *et al.*, 2017; Leiter; Keim; Garbe, 2020; Wang; Gao; Zhang, 2025). A busca por biomarcadores que possam distinguir tumores de baixa agressividade daqueles com alto potencial metastático é essencial para a personalização do tratamento e a melhoria dos desfechos clínicos (Trager *et al.*, 2022).

No microambiente tumoral, a sinalização purinérgica via receptor P2X7 — canal iônico ativado por ATP extracelular — regula inflamação, proliferação e invasão celular, associando-se a fenótipos mais agressivos (Sluyter, 2017; Di Virgilio *et al.*, 2017; Adinolfi *et al.*, 2018). Contudo, a caracterização do P2X7 em tumores cutâneos e sua correlação com parâmetros anatomopatológicos clássicos ainda precisam ser elucidadas, sendo promissoras para a

---

1 Acadêmica de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, contato: [betina.rosa@estudante.uffs.edu.br](mailto:betina.rosa@estudante.uffs.edu.br);

2 Grupo de Pesquisa: Grupo de estudos e pesquisa interdisciplinar em Saúde e Cuidado (GEPISC-UFFS/SC)

3 Acadêmico de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó,

4 Acadêmica de Técnico em Informática Integrado ao Ensino Médio, Instituto Federal de Santa Catarina, *campus* Chapecó

5 Acadêmico do programa de pós-graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó,

6 Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Santa Maria

7 Doutora em Ciências e docente dos cursos de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, **Orientadora.**

identificação de biomarcadores prognósticos e alvos terapêuticos (Sluyter, 2017; Di Virgilio *et al.*, 2017; Adinolfi *et al.*, 2018).

## 2 Objetivos

Analisar o perfil clínico-patológico de uma amostra de tumores cutâneos e fundamentar a investigação da expressão do receptor purinérgico P2X7 nessas lesões.

## 3 Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul (CAAE: 84950224.2.0000.5564). Realizou-se a coleta retroativa de dados e revisão de prontuários médicos referentes aos últimos cinco anos em um laboratório de patologia de referência para a região Oeste de Santa Catarina. As variáveis clínicas coletadas incluíram: sexo, idade, localização anatômica das lesões e número de tumores por paciente. Quanto aos parâmetros anatomopatológicos, avaliaram-se o diagnóstico histopatológico (ceratose actínica, CBC, CEC in situ/Doença de Bowen e CEC invasor), grau de diferenciação histológica (bem diferenciado, pouco diferenciado), profundidade/nível de invasão na pele (epiderme, derme superficial, média ou profunda), presença de ulceração e comprometimento das margens cirúrgicas. As informações foram organizadas e tabuladas em planilha eletrônica, garantindo o anonimato e a preservação dos dados dos pacientes. Esta etapa de caracterização serve como base para a subsequente análise de expressão do receptor P2X7 por imunohistoquímica nas amostras selecionadas.

## 4 Resultados e Discussão

Nesta etapa inicial de caracterização da amostra, como evidenciado na Tabela 1, foram analisados os dados de 7 pacientes (IDs 001 a 007), totalizando 12 lesões cutâneas avaliadas. A faixa etária dos pacientes apresentou relevância clínica, destacando-se indivíduos idosos (entre 70 e 86 anos), faixa etária historicamente mais suscetível ao acúmulo de radiação ultravioleta e desenvolvimento de neoplasias cutâneas (Leiter; Keim; Garbe, 2020). A ocorrência de múltiplas lesões nos pacientes ID 002 e ID 006 (3 lesões cada) evidencia o conceito de campo de cancerização cutâneo, caracterizado por alterações teciduais subclínicas difusas induzidas pela exposição solar contínua (Torezan; Festa Neto, 2013; Willenbrink *et al.*, 2020).

Tabela 1 - Caracterização clínica

| ID  | Sexo | Idade   | Localização da lesão                                 | Nº de lesões |
|-----|------|---------|------------------------------------------------------|--------------|
| 001 | F    | 86 anos | Perna direita                                        | 1            |
| 002 | M    | 75 anos | Lábio inferior E; região peitoral; região cervical D | 3            |
| 003 | M    | 80 anos | Perna esquerda                                       | 1            |
| 004 | M    | 73 anos | Braço direito                                        | 1            |
| 005 | M    | 75 anos | Pálpebra inferior esquerda                           | 1            |
| 006 | F    | 85 anos | Braço esquerdo (3 lesões)                            | 3            |
| 007 | F    | 70 anos | Região malar D; região mandibular D                  | 2            |

Tabela 1: Características clínicas da casuística de tumores cutâneos incluídos no estudo.

ID = Identificação ; D = Direito; E= Esquerdo; Nº = Número

Fonte: Elaborado pelos autores (2026)

A amostragem revelou amplitude no espectro de diferenciação e invasão tumoral (Tabela 2): desde lesão pré-maligna (ceratose actínica, ID 002-1) e CEC *in situ* (IDs 002-3 e 006-1), até CBC infiltrativo (ID 002-2) e múltiplos CECs invasores. Acometimento da derme profunda foi identificado em 4 CECs invasores (IDs 004, 006-3, 007-1 e 007-2), parâmetro de alto risco associado a menor sobrevida e disseminação metastática (Thompson *et al.*, 2016; Zakhem *et al.*, 2023). A ulceração esteve presente em 5 das 12 lesões, correlacionando-se com crescimento acelerado e comportamento agressivo (Chergui *et al.*, 2025). Margens cirúrgicas comprometidas foram observadas em tumores profundos e de menor diferenciação histológica (IDs 006-3 e 007-2), elemento crítico para o risco de recidiva local (Chergui *et al.*, 2025).

Tabela 2 - Caracterização anatomopatológica

| ID    | Diagnóstico                         | Grau histológico                      | Profundidade      | Ulceração | Margens                        |
|-------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------|--------------------------------|
| 001   | CEC invasor                         | Bem diferenciado                      | Derme superficial | Sim       | Livres (margem lateral 2,1 mm) |
| 002-1 | Ceratose actínica                   | -                                     | -                 | -         | -                              |
| 002-2 | CBC nodular/infiltrativo            | Nodular/Infiltrativo                  | Derme média       | Não       | Livres (3 mm)                  |
| 002-3 | CEC in situ (Doença de Bowen)       | In situ                               | Epiderme          | Não       | Livres (5 mm)                  |
| 003   | CEC invasor                         | Bem diferenciado                      | Derme média       | Não       | Livres (2,2 mm)                |
| 004   | CEC invasor (padrão ceratoacantoma) | Bem diferenciado                      | Derme profunda    | Sim       | Livres                         |
| 005   | CEC invasor                         | Bem diferenciado                      | Derme média       | Não       | Livres                         |
| 006-1 | CEC in situ (Doença de Bowen)       | In situ                               | Epiderme          | Não       | Livres                         |
| 006-2 | CEC invasor                         | Bem diferenciado (focalmente invasor) | Derme superficial | Não       | Livres                         |
| 006-3 | CEC invasor                         | Bem diferenciado                      | Derme profunda    | Sim       | Margens comprometidas          |
| 007-1 | CEC invasor                         | Bem diferenciado                      | Derme profunda    | Sim       | Livres                         |
| 007-2 | CEC invasor                         | Pouco diferenciado                    | Derme profunda    | Sim       | Margens comprometidas          |

Tabela 2: Características anatomopatológicas da casuística de tumores cutâneos incluídos no estudo.

ID = Identificação ; CEC = Carcinoma Espinoelular; CBC= Carcinoma Basoelular

Fonte: Elaborado pelos autores (2026)

O receptor P2X7, ativado por ATP extracelular, modula o microambiente tumoral, a inflamação e a invasão celular (Di Virgilio *et al.*, 2017; Adinolfi *et al.*, 2018). A heterogeneidade da amostra fundamenta a hipótese de que a expressão de P2X7 varia com a gravidade tumoral (Tabela 3), tendendo à superexpressão em lesões profundas, ulceradas ou pouco diferenciadas (como o ID 007-2) pelo microambiente inflamatório rico em ATP (Sluyter, 2017; Di Virgilio *et al.*, 2017). Assim, a caracterização clínico-patológica valida a investigação do P2X7 como potencial biomarcador prognóstico e alvo terapêutico em tumores de pele (Sluyter, 2017; Adinolfi *et al.*, 2018).

Tabela 3 - Fundamentação para a investigação do receptor P2X7 em tumores cutâneos

| Característica anatomopatológica                       | Importância clínica                                                                           | Hipótese para o P2X7                                                                                 | Fundamentação científica                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo histológico (CEC, CBC e CEC in situ/Bowen)</b> | Diferentes subtipos apresentam comportamento biológico e potencial invasivo distintos.        | A expressão do P2X7 pode variar conforme a origem histológica e o grau de malignidade.               | A heterogeneidade histológica influencia o perfil molecular e deve ser considerada na avaliação de biomarcadores. (Chergui <i>et al.</i> , 2025) |
| <b>Grau de diferenciação</b>                           | Tumores pouco diferenciados apresentam maior risco de recorrência, metástase e mortalidade.   | Maior expressão do P2X7 pode estar associada a fenótipos mais agressivos.                            | A baixa diferenciação é um dos principais fatores prognósticos independentes do CEC cutâneo. (Thompson <i>et al.</i> , 2016)                     |
| <b>Profundidade/Nível de invasão</b>                   | Representa um dos principais preditores de metástase e sobrevida.                             | O aumento da expressão de P2X7 pode acompanhar maior capacidade invasiva.                            | A profundidade tumoral é considerada um dos fatores prognósticos mais importantes no CEC. (Zakheim <i>et al.</i> , 2023)                         |
| <b>Espessura tumoral (Breslow)</b>                     | Associada ao risco de recorrência e disseminação metastática.                                 | Avaliar se tumores mais espessos apresentam maior imunomarcagem para P2X7.                           | Espessura >2 mm está associada a pior prognóstico. (Thompson <i>et al.</i> , 2016)                                                               |
| <b>Ulceração</b>                                       | Reflete crescimento tumoral acelerado e comportamento agressivo.                              | Hipótese de maior expressão de P2X7 em tumores ulcerados devido ao aumento da inflamação local.      | A ulceração integra os critérios de alto risco em CEC. (Chergui <i>et al.</i> , 2025)                                                            |
| <b>Invasão perineural</b>                              | Forte fator preditor de recorrência, metástase e morte específica por doença.                 | Verificar se tumores com invasão neural apresentam maior expressão do receptor.                      | A invasão perineural está entre os fatores prognósticos de maior impacto. (Zakheim <i>et al.</i> , 2023)                                         |
| <b>Invasão linfovascular</b>                           | Relacionada à disseminação metastática.                                                       | Investigar associação entre P2X7 e maior potencial metastático.                                      | A invasão linfovascular é considerada marcador de alto risco em relatos anatomopatológicos. (Chergui <i>et al.</i> , 2025)                       |
| <b>Margens cirúrgicas</b>                              | Margens comprometidas aumentam a probabilidade de recorrência local.                          | Avaliar se tumores com maior expressão de P2X7 apresentam maior frequência de margens comprometidas. | O status das margens deve constar obrigatoriamente nos relatórios anatomopatológicos de CEC. (Chergui <i>et al.</i> , 2025)                      |
| <b>Localização anatômica</b>                           | Tumores em cabeça, pescoço, lábio e orelha apresentam maior risco de recorrência e metástase. | Comparar a expressão de P2X7 entre sítios anatômicos de baixo e alto risco.                          | A localização anatômica influencia significativamente o prognóstico. (Lubov <i>et al.</i> , 2021)                                                |

Tabela 3. Fundamentação teórica para a correlação entre a expressão do receptor purinérgico P2X7 e as principais características anatomopatológicas de tumores cutâneos. As variáveis selecionadas correspondem aos fatores prognósticos recomendados para relatos anatomopatológicos estruturados de carcinoma espinocelular cutâneo e servirão de base para as análises de imunohistoquímica propostas no estudo  
Fonte: Elaborado pelos autores (2026)

## 5 Conclusão

A caracterização da amostra evidenciou um perfil amostral composto por lesões pré-malignas e malignas com diferentes graus de diferenciação e profundidade de invasão, predominantemente em áreas fotoexpostas de pacientes idosos. A identificação desses parâmetros anatomopatológicos fornece o arcabouço necessário para correlacionar o perfil clínico-patológico dos tumores cutâneos com os níveis de expressão do receptor purinérgico P2X7 nas análises imunohistoquímicas subsequentes.

## Referências Bibliográficas

ADINOLFI, Elena *et al.* The P2X7 receptor: A main player in inflammation. **Biochemical Pharmacology**, v. 151, p. 234–244, maio 2018.

CHERGUI, May *et al.* Guidelines for Clinicians and Pathologists on Performing Skin Biopsies and Reporting on Suspected Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **Current Oncology**, v. 32, n. 12, p. 689, 4 dez. 2025

DĄBROWSKA, A. K. *et al.* The relationship between skin function, barrier properties, and body -dependent factors. **Skin Research and Technology**, v. 24, n. 2, p. 165–174, maio 2018.

DI VIRGILIO, Francesco *et al.* The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. **Immunity**, v. 47, n. 1, p. 15–31, jul. 2017.

LEITER, Ulrike; KEIM, Ulrike; GARBE, Claus. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. In: REICHRATH, Jörg (Org.). **Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer**. Advances in Experimental Medicine and Biology. Cham: Springer International Publishing, 2020. v. 1268 p. 123–139.

LUBOV, Joshua *et al.* Prognostic factors of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review. **Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery**, v. 50, n. 1, p. 54, jan. 2021.

REEK, J. M. P. A. *et al.* Procollagen-3 N-terminal peptide measurements for the detection of liver fibrosis in methotrexate-treated patients with psoriasis: daily practice use and clinical implications. **British Journal of Dermatology**, v. 177, n. 5, p. 1454–1457, nov. 2017.

SLUYTER, Ronald. The P2X7 Receptor. In: ATASSI, M. Zouhair (Org.). **Protein Reviews**. Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapore: Springer Singapore, 2017. v. 1051 p. 17–53.

THOMPSON, Agnieszka K. *et al.* Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA dermatology**, v. 152, n. 4, p. 419–428, abr. 2016.

TOREZAN, Luis Antonio Ribeiro; FESTA-NETO, Cyro. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 5, p. 775–786, out. 2013.

TRAGER, Megan H. *et al.* Biomarkers in melanoma and non-melanoma skin cancer prevention and risk stratification. **Experimental Dermatology**, v. 31, n. 1, p. 4–12, jan. 2022.

WANG, Mingyue; GAO, Xinghua; ZHANG, Li. Recent global patterns in skin cancer incidence, mortality, and prevalence. **Chinese Medical Journal**, v. 138, n. 2, p. 185–192, 20 jan. 2025.

WILLENBRINK, Tyler J. *et al.* Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 3, p. 709–717, set. 2020.

ZAKHEM, George A. *et al.* Association of Patient Risk Factors, Tumor Characteristics, and Treatment Modality With Poor Outcomes in Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Dermatology**, v. 159, n. 2, p. 160, 1 fev. 2023

**Palavras-chave:** Neoplasias Cutâneas; Carcinoma Espinocelular; Receptor P2X7; Sinalização Purinérgica; Imunohistoquímica

**Nº de Registro no sistema Prisma:** PES-2025-0292

**Financiamento**

