



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

QUIMIOCINAS Y CÁNCER ORAL. ACTUALIZACIÓN
DEL CONOCIMIENTO Y SU POTENCIAL PARA LA
APLICACIÓN CLÍNICA.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

MIRNA ELIZABETH FLORES GARCÍA

TUTOR: Mtro. JOSÉ GUILLERMO VILLAGÓMEZ OLEA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México y a todo el personal académico que colaboró en mi enseñanza a lo largo de esta trayectoria. En especial agradezco a mi tutor, Mtro. José Guillermo Villagómez Olea por su gran apoyo en este trabajo.

Del mismo modo agradezco a mi familia y al Dr. Héctor Santiago Payan por su apoyo incondicional y por depositar en mis manos su confianza.

DEDICATORIA

A mi hija, Sofía, que es mi motor e inspiración para salir adelante.

A mi esposo, por estar a mi lado siempre.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
CÁNCER ORAL. GENERALIDADES.	5
QUIMIOCINAS	11
Estructura.	11
Clasificación.	12
Mecanismo funcional.	15
Receptores de quimiocinas.	17
BIOLOGÍA MOLECULAR.	19
Cáncer.	19
Cáncer oral.	24
QUIMIOCINAS Y CÁNCER.	27
Crecimiento tumoral y progresión.	29
Angiogénesis.	30
Metástasis.	31
QUIMIOCINAS Y CÁNCER ORAL	33
Quimiocinas CXC.	34
Quimiocinas CC.....	35
Quimiocinas XC.....	36
Inflamación.	36
Proliferación celular.	37
Angiogénesis.	38
Invasión y metástasis.	39
Microambiente tumoral.	43
Implicación clínica.....	45
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
GLOSARIO	52

INTRODUCCIÓN

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que controlan la migración de células entre diferentes tejidos así como también su interacción dentro de los mismos. Comprenden a una superfamilia que consiste en alrededor de 50 ligandos que se acoplan principalmente a receptores 7 alfa hélices transmembranales unidos a proteínas G, desencadenando una cascada de señalización al interior de la célula.(1)

Su papel ha sido extensamente estudiado en relación a la respuesta inmunitaria a la que están asociados pues se sabe que desencadenan procesos inflamatorios como el reclutamiento de leucocitos circulantes al sitio de infección.(1)

La respuesta inmunitaria guarda una relación con el desarrollo de tumores malignos, por lo que se ha indagado el papel de estas moléculas en las enfermedades cancerígenas. Se ha caracterizado que pueden participar directamente en los procesos de **crecimiento** y **progresión** tumoral así como en **metástasis**. Paradójicamente, algunas quimiocinas también pueden tener un papel en la prevención del desarrollo de varios tumores.(1)

Actualmente hay un interés renovado en explotar el conocimiento sobre la inmunología tumoral para desarrollar nuevas terapias y tratamientos encaminados a combatir una gran variedad de neoplasias malignas (inmunoterapias) y como medio para desarrollar estas estrategias están las quimiocinas, sus receptores y las reacciones que desencadenan.(1)

El cáncer oral, representa un problema de salud en la actualidad, comprende del 2 al 5% del total de neoplasias malignas de cabeza y cuello. El diagnóstico de la enfermedad suele ser en estadios III – IV dando como

resultado una sobrevida a 5 años del 20 al 50%, por lo que es urgente el desarrollo de nuevos medios de detección y terapia.(2)

QUIMIOCLINAS Y CÁNCER ORAL. ACTUALIZACIÓN DEL CONOCIMIENTO Y SU POTENCIAL PARA LA APLICACIÓN CLÍNICA.

CÁNCER ORAL. GENERALIDADES.

El cáncer de cabeza y cuello es el quinto tipo de cáncer en frecuencia en México. En el año 2002, el Registro Histopatológico de las Neoplasias en México (RHNM) reportó a las neoplasias malignas de cabeza y cuello con un 17.6% de la totalidad, mientras que al cáncer bucal con un 2 a 5%, el 90 y 95% corresponde a carcinoma oral de células escamosas (COCE).(2)

A nivel mundial existen un promedio anual de 300,000 nuevos casos de cáncer bucal.(3) Se identifican como factores de riesgo principalmente el consumo de agentes nocivos como tabaco, siendo el responsable de entre el 85 y 90% (2) de las neoplasias; el alcohol; la radiación UV; el virus de papiloma humano, en especial el serotipo 16 y 18 (4); virus Epstein Barr, etc. Tiene mayor afección el sexo masculino, con un 67% de los casos (2) y con una edad promedio de 60 años.

Las lesiones precancerígenas más comunes son la leucoplasia y la eritroplasia, y a pesar de ser una enfermedad de fácil detección, es paradójico que su diagnóstico suele ser en estadios III-IV, donde la sobrevida disminuye drásticamente a los 5 años oscilando entre 20 y 50%.(2)

El sitio con mayor incidencia de lesiones cancerosas es la lengua móvil (75%) (Imagen 1), en segundo lugar la base de la lengua (6%) (5) y en menor frecuencia se puede localizar en paladar duro, paladar blando, piso de boca y encía.(6)



Imagen 1. Cáncer oral de células escamosas en la porción lateral de la lengua que consiste en una lesión ulcerativa con bordes elevados e indurados. Imagen tomada de (7).

Tanto el tamaño como la localización del tumor son de importancia en el pronóstico de la enfermedad, por ejemplo, con un espesor tumoral mayor de 4 mm, la tasa de metástasis ganglionares aumenta, asimismo, entre más alejado está el tumor de la lengua disminuye la posibilidad de metástasis ganglionares, por lo que el pronóstico de los pacientes con cáncer de lengua es desfavorable, debido a la mayor frecuencia de metástasis ganglionares cervicales, mayor infiltración en el espesor muscular y mayor facilidad de extensión por los haces musculares linguales y por consecuencia, mayor diseminación e infiltración de los tejidos blandos del área de cabeza y cuello.(4)

En etapas avanzadas puede existir la presencia de úlceras que no cicatrizan, con bordes indurados, dolor, sangrado e incapacidad de movimiento,

acompañado de síntomas como disfagia y parestesia. Cuando el tumor ha invadido tejido óseo radiográficamente se puede observar reabsorción difusa de hueso alveolar, radiolucidez y bordes irregulares.(8)

Cuando se identifican lesiones sospechosas se recomienda el examen clínico auxiliado de la quimioluminiscencia, donde se utiliza un enjuague de ácido acético que remueve las glicoproteínas y reseca la mucosa, luego se examina con luz de longitud de onda entre 490 y 510 nm, en este momento las células normales absorben la luz, mientras que las células anormales la reflejan (sistema Vizilite). Otro auxiliar de diagnóstico es la tinción con azul de toluidina, se trata de un colorante acidófilo que tiñe las células con mayor cantidad de ácidos nucleicos por lo que una tinción positiva se asocia a células cancerosas.(3)

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se realiza mediante una biopsia (Imagen 2), el COCE (Carcinoma Oral de Células Escamosas) se caracteriza por células escamosas que forman cordones o islas por debajo de la membrana basal. Estas células presentan citoplasma eosinófilico, con núcleos hiper cromáticos e incremento en la relación núcleo/citoplasma.(8)

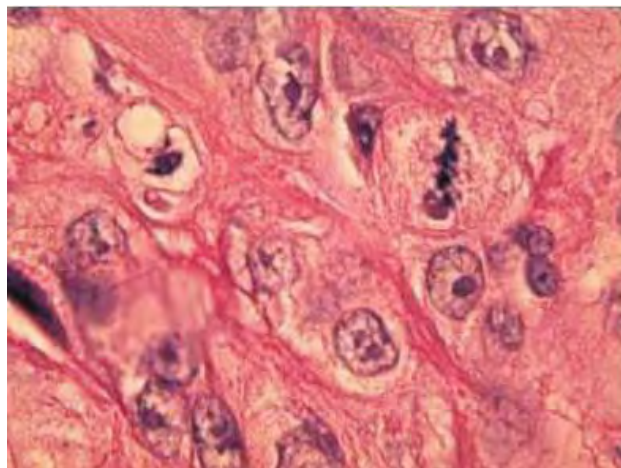


Imagen 2. Corte histológico de COCE teñida con HE 40X. Las células neoplásicas malignas muestran mitosis atípicas y nucléolos prominentes. Imagen tomada de (5).

Histológicamente, el COCE se clasifica en Grado I (bien diferenciado), Grado II (moderadamente diferenciado) y Grado III (pobrementemente diferenciado).(5) (Imagen 3) La diferenciación se refiere al desarrollo de las células cancerosas en un tumor. Las células diferenciadas son de estructura similar a las células normales y tienden a crecer más lentamente que las células tumorales indiferenciadas, que carecen de la estructura y función de las células normales y crecen descontroladamente.(9)

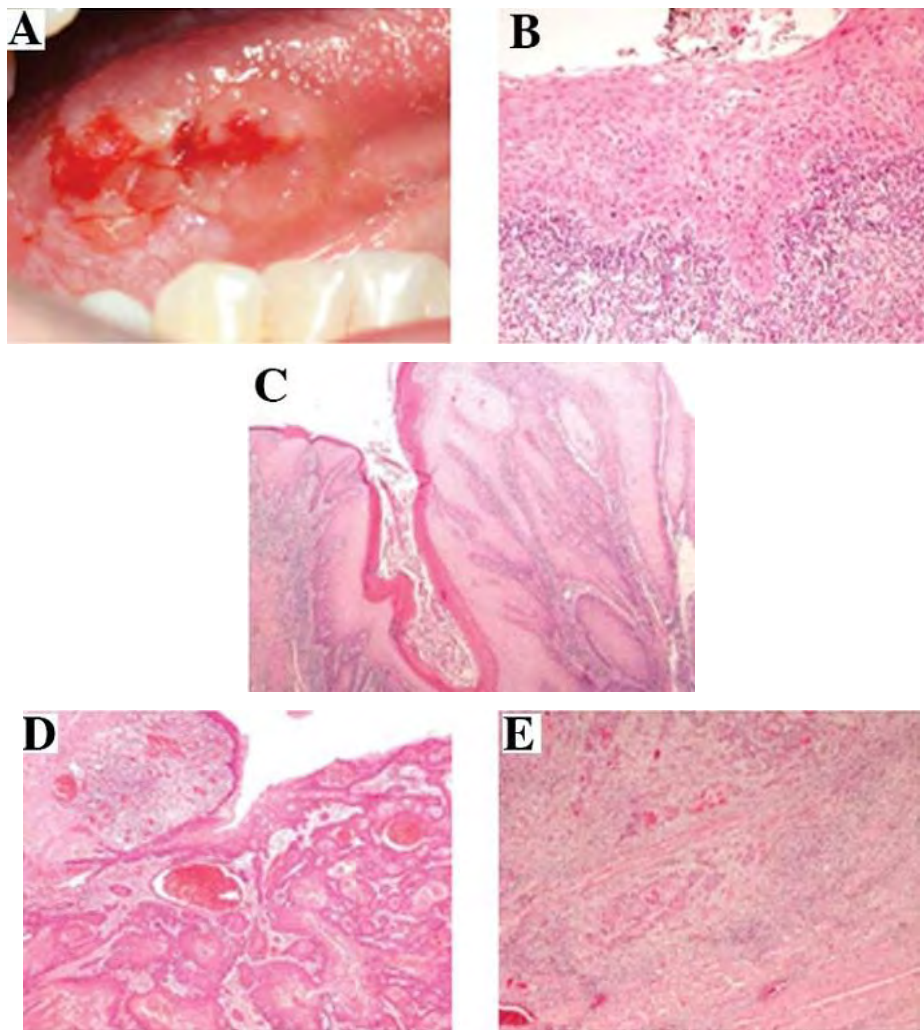


Imagen 3. (A) cáncer oral de células escamosas en borde lateral de la lengua (B) displasia severa de la superficie epitelial asociada con infiltración inflamatoria crónica en la interfaz estromal-epitelial (tinción HE 50x). Grados de diferenciación histológica (C) bien diferenciado, hiperqueratosis e inflamación asociados con la interfaz estromal-epitelial (D) moderadamente diferenciada (tinción HE) (E) pobrementemente diferenciado (tinción HE 25x) Imagen tomada de (10).

Clínicamente es necesario determinar la etapa de la enfermedad para poder ofrecer a los pacientes el plan de tratamiento adecuado. Para ello existe la siguiente estadificación propuesta por la OMS.(9)

Estadio I

El cáncer mide menos de 2 centímetros y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos en el área.

Estadio II

El cáncer mide de 2 a 4 centímetros y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos en el área.

Estadio III

El cáncer mide más de 4 centímetros.

El cáncer tiene cualquier tamaño, pero se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado del cuello que el cáncer.

El ganglio linfático que tiene cáncer no mide más de 3 centímetros.

Estadio IV

El cáncer se ha diseminado a los tejidos alrededor del labio y la cavidad oral. Los ganglios linfáticos en el área pueden o no pueden contener cáncer.

El cáncer tiene cualquier tamaño y se ha extendido a más de un ganglio linfático del mismo lado del cuello que el cáncer, a los ganglios linfáticos en uno o ambos lados del cuello, o a cualquier ganglio linfático que mide más de 6 centímetros.

El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Recurrente

El cáncer vuelve a aparecer después de haber sido tratado.

También se puede utilizar el sistema de estadificación TNM. En este método T describe el tumor, N describe los ganglios linfáticos y M describe metástasis a distancia.(9)

- **TX** El tumor primario no puede evaluarse.
- **T0** No hay evidencia de tumor primario.
- **Tis** Carcinoma in situ.
- **T1** Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión.
- **T2** Tumor de más de 2 cm, pero no más de 4 cm en su mayor dimensión.
- **T3** Tumor de más de 4 cm en su mayor dimensión. (Labio) El tumor invade estructuras adyacentes.
- **T4** (cavidad oral) El tumor invade estructuras adyacentes (hueso cortical, muscular de la lengua, seno maxilar, la piel).

- **NX** ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- **N0** Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- **N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su mayor dimensión.
- **N2** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, más de 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión; en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión; en los ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión.
- **N2a** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral; más de 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión.
- **N2b** Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión.
- **N2c** Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión.
- **N3** Metástasis en un ganglio linfático, más de 6 cm en su mayor dimensión.

- **MX** Presencia de metástasis a distancia no puede evaluarse.
- **M0** Sin metástasis distante.
- **M1** Metástasis a distancia.

Después de un diagnóstico definitivo se puede comenzar el tratamiento, es ideal un enfoque multidisciplinario que involucra cirugía, radioterapia y quimioterapia para disminuir la posibilidad de metástasis, para sensibilizar a las células malignas a la radiación, o para aquellos pacientes donde se ha confirmado metástasis a distancia. Para los pacientes cuyos resultados de la extirpación quirúrgica requieren reconstrucción de porciones de su cavidad oral o faciales, puede haber terapia complementaria para ayudar en el habla, masticación, problemas asociados con la falta de función salival, así como la fabricación de prótesis dentales o faciales.(9)

QUIMIOCINAS.

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que pueden ser sintetizadas y liberadas por una gran variedad de células inmunitarias y no inmunitarias. Dichas moléculas tienen como blanco a receptores de serpentina aunque también se han identificado **receptores atípicos de diferente estructura (ACKR)**. El papel de estos receptores atípicos está asociado al mantenimiento de los gradientes de quimiocinas en los tejidos.(1)

Estructura.

Las quimiocinas son un amplio grupo de proteínas de bajo peso molecular, que va de 7.5 a 12.5 kDa(11), con papeles en la respuesta inmune como reclutamiento celular, (quimioatrayentes); expresión de moléculas de adhesión de la superficie celular y fenómenos de diferenciación. Su

estructura ha sido caracterizada y se sabe que comprende una secuencia polipeptídica enriquecida en cisteínas con enlaces disulfuro que estabiliza su conformación (Imagen 4).

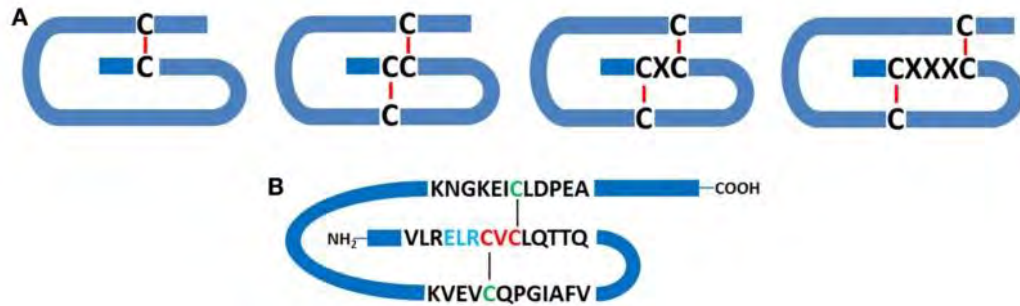


Imagen 4. Se esquematiza la estructura de las quimiocinas con sus residuos de aminoácidos conservados. En figura A, se muestran los residuos de cisteína y su unión a través de enlaces disulfuro. En imagen B, se muestra a la quimiocina CXCL5, con su región conservada. Dicha quimiocina es importante en la respuesta pro-inflamatoria. Imagen tomada de (12).

Clasificación.

Se han identificado hasta la fecha cerca de 50 quimiocinas, 20 receptores típicos y 4 atípicos, las quimiocinas se dividen en cuatro subfamilias. Esta clasificación se basa en los primeros dos residuos amino terminales de cisteína presentes e incluye las subfamilias CC, CXC, XC y CX₃C (1) (Tabla1).

- Quimiocinas CC (β), poseen dos cisteínas adyacentes.
- Quimiocina CXC (α), las cisteínas están separadas por otro aminoácido.
- Quimiocina C, posee sólo una cisteína.
- Quimiocina CX₃C, las cisteínas están separadas por tres aminoácidos.

Familia	Nombre	Nombre	Receptor	Leucocitos
CXC	IL-8	CXCL8	CXCR1, CXCR2	Ba, Eo, MC, Mo, N, NK, algunas T
	GCP-2	CXCL6		
	NAP-2	CXCL7	CXCR2	Ba, Eo, MC, Mo, N, NK, algunas T
	ENA-78	CXCL5		
	GRO α	CXCL1		
	GRO β	CXCL2		
	GRO γ	CXCL3		
	PF4	CXCL4	CXCR3	B de mem, Eo, NK, pDC, MC, PC, T act, T _{H1}
	IP-10	CXCL10		
	Mig	CXCL9		
	I-TAC	CXCL11		
	SDF-1 α/β	CXCL12	CXCR4	Difundido
	BCA-1	CXCL13	CXCR5	B, mDC, T fol
	BRAK	CXCL16	CXCR6	NK, PC, T _C , T _{H1} , T mem
		CXCL14	Se desconoce	Mo
	CC	MCP-1	CCL2	CCR2
MCP-4		CCL13	CCR2, CCR1, CCR3	
MCP-3		CCL7		
MCP-2		CCL8	CCR2, CCR3, CCR5	
MIP-1 β		CCL4	CCR5	B, Ba, iDC, MC, Mo, M Φ , NK, pDC, T act, T _{H1} , T _{REG}
MIP-1 α S		CCL3	CCR5, CCR1	
MIP-1 α P		CCL3LI		
RANTES		CCL5	CCR5, CCR1, CCR3	
MPIF-1		CCL23	CCR1, CCR2	CCR12: Mo, N
HCC-1		CCL14	CCR1	B, Ba, Eo, iDC, MC, Mo, M Φ , NK
HCC-2		CCL15	CCR1, CCR3	
HCC-4		CCL16		
Eotaxina		CCL11	CCR3	Ba, Eo, MC, iDC, T _{H2}
Eotaxina-2		CCL24		
Eotaxina-3		CCL26		
TARC		CCL17	CCR4	B, Ba, Eo, iDC, MC, NK, T _{H2} , T int, T _{REG} , T piel
MDC		CCL22		
MIP-3 α		CCL20	CCR6	B, Eo, iDC, Mo, N, NK, T act, T mem
ELC		CCL19	CCR7	B, mDC, Mo, NK, pDC, T mem, T virgen, T _{REG} , Tim
SLC		CCL21		
I-309		CCL1	CCR8	Mo, T mem, T piel, Tim
TECK		CL25	CCR9	pDC, IgA PC, T mem, T int, Tim
CTACK		CCL27	CCR10	IgA PC, T piel
MEC	CCL28			
PARC	CCL18	Se desconoce		
XC	Linfotactina	XCL1	XCR1	Subgrupos de DC
	SCM-1 β	XCL2		
CX ₃ C	Fractalquina	CX3CL1	CX3CR1	Subgrupos de DC, MC, Mo, NK, T

Tabla 1. Se listan las 4 familias de quimiocinas, con sus nombres antiguo y nuevo, sus receptores y las células que expresan dicho receptor. Fuente (11)

De acuerdo con Pello(13), los ligandos se nombran por la familia de quimiocina seguido de una letra “L” (ligando) y el número correspondiente a la posición del gen que codifica a cada proteína dentro del cromosoma, y en el caso del receptor se emplea una letra “R” (receptor) (Imagen 5).

Las interacciones ligando – receptor pueden ser únicos (ligando único-receptor individual) o promiscuos (único ligando- múltiples receptores o múltiples ligandos- único receptor).(13)

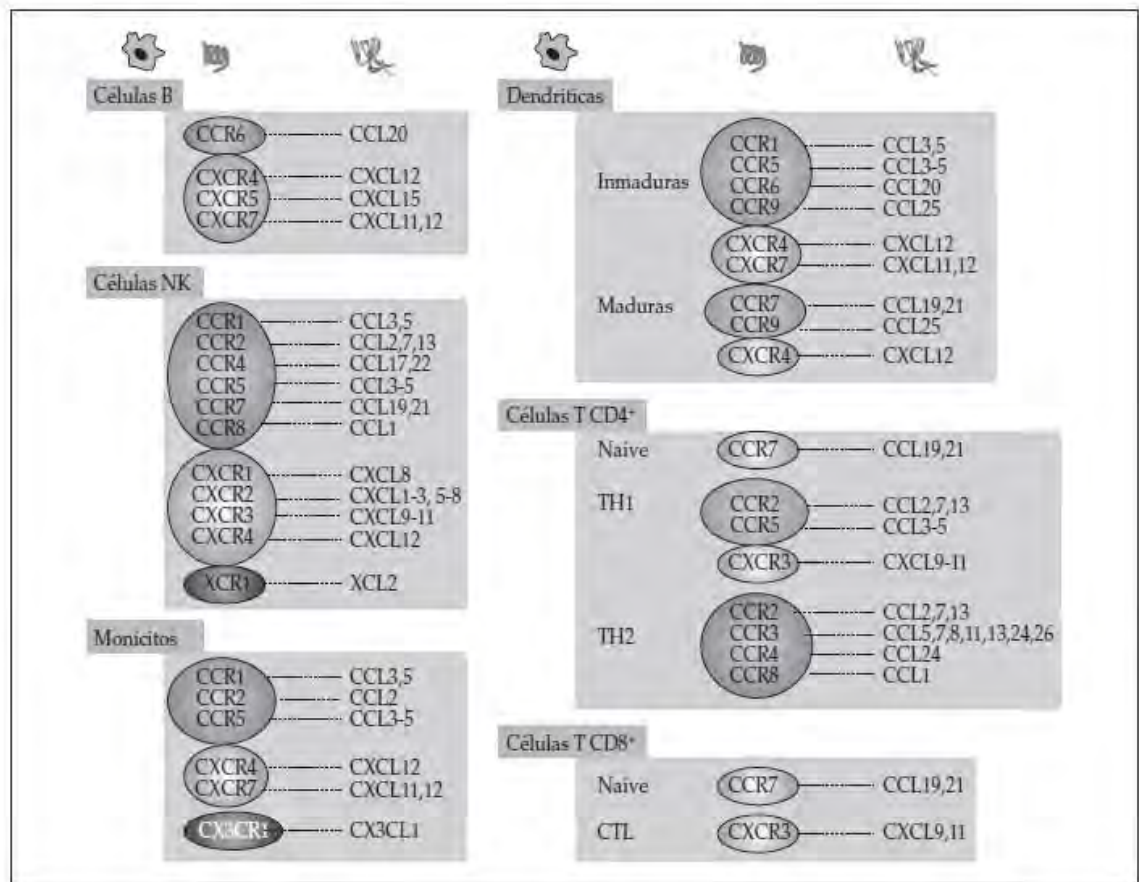


Imagen 5. Se muestran las células que expresan los receptores de quimiocinas con sus ligandos. Imagen tomada de (13).

Mecanismo funcional.

Se ha caracterizado que las citocinas tienen un papel importante en el reclutamiento de células inmunitarias al sitio de infección mediante el acoplamiento con receptores de membrana para la activación de vías de señalización, como la vía adenilato ciclasa, fosfolipasa C (PLC), Jak-STAT. Además participan en otros procesos inmunitarios como el desarrollo de tejidos linfoides, maduración de células inmunitarias, inducción de óxido nítrico (NO), producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y activación de la respuesta inmunitaria adaptativa.(1)

También poseen un papel importante en las defensas del huésped contra agentes patógenos, como el reclutamiento de leucocitos en las zonas extravasculares, aumentar la adhesión de los linfocitos al endotelio a través de la activación de integrinas, favorecer la migración de leucocitos (Tabla 2) hacia las células dañadas o al sitio de infección con un proceso conocido como *quimioquinesis*, asimismo intervienen en la migración de células dendríticas hacia los ganglios linfáticos donde presentan el antígeno a los linfocitos T y estimulan la proliferación celular.(13)

Quimiocina	Función
CXCL8	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL6	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL7	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL5	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL1	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL2	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL3	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL4	Agregación plaquetaria
CXCL10	Reclutamiento de linfocitos T efectores
CXCL9	Reclutamiento de linfocitos T efectores
CXCL11	Reclutamiento de linfocitos T efectores
CXCL12	Reclutamiento mixto de leucocitos
CXCL13	Migración de linfocitos B y T cooperadores a folículos
CXCL16	Receptor basurero en macrófagos
CXCL14	Migración de monocitos y células desdriticas
CCL2	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL13	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL7	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL8	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL4	Reclutamiento de linfocitos T, células desdriticas, monocitos y NK
CCL3	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL5	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL23	Migración de monocitos, neutrófilos, y linfocitos T
CCL15	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL16	Reclutamiento de linfocitos y monocitos
CCL11	Reclutamiento de eosinofilos, basófilos y T _H 2
CCL24	Reclutamiento de eosinofilos, basófilos y T _H 2
CCL26	Reclutamiento de eosinofilos, basófilos y T _H 2
CCL17	Reclutamiento de linfocitos T
CCL22	Reclutamiento de linfocitos NK y linfocitos T
CCL20	Reclutamiento de TH17, ubicación de DC en el tejido
CCL19	Migración de linfocitos T y células dendríticas a zonas parafoliculares de los ganglios linfáticos
CCL21	Migración de linfocitos T y células dendríticas a zonas parafoliculares de los ganglios linfáticos
CCL1	Reclutamiento de monocitos y migración de célula endotelial
CL25	Reclutamiento de linfocitos en el intestino
CCL27	Reclutamiento de linfocitos T en la piel
CCL28	Alojamiento de linfocitos T y B en las mucosas
CCL18	Alojamiento de linfocitos y células dendríticas
XCL1	Reclutamiento de linfocitos T y NK
CX3CL1	Reclutamiento de linfocitos T, NK y monocitos; activación de linfocitos CTL y NK

Tabla 2. Quimiocinas y sus funciones. Fuente (14).

Receptores de quimiocinas.

Los responsables de reconocer las señales mediadas por quimiocinas son los receptores de quimiocinas, que son de tipo receptores de siete dominios transmembranales acoplados a proteína G (GPCR) ubicados en la membrana celular (14) (Imagen 6).

La porción citoplasmática de GPCR se asocia con proteínas de unión a GTP triméricas intracelulares ($G\alpha$, $G\beta$, $G\gamma$). Cuando la quimiocina se une al receptor se produce un intercambio de GDP por GTP en la porción de $G\alpha$, formando un monómero $G\alpha$ -GTP y un dímero $G\beta\gamma$.(11)

El tiempo que dura la señalización puede limitarse por la actividad de GTPasa e incrementarse por proteínas activadoras de GTPasa (GAP), llamadas también reguladores de la señalización de proteína G (RGS).(11)

La subunidad $G\beta\gamma$ tiene el potencial de activar diferentes moléculas efectoras en la cascada de señalización, entre ellas la vía de la Ras/MAP cinasas. La activación de la vía Ras desencadena el inicio de la transcripción y regula la activación de moléculas de adhesión, tales como las integrinas, sobre la superficie celular.(11)

Tanto $G\alpha$ -GTP como $G\beta\gamma$ participan en la activación de la proteína efectora fosfolipasa $C\beta$ ($PLC\beta$), que puede incrementar la actividad del factor de transcripción NF- κ B.(11)

El complejo $G\alpha$ -GTP también activa a la proteína G Rho. Promoviendo la polimerización de filamentos de actina, lo que conduce al movimiento celular, también tiene la función de provocar cambios en el programa de

transcripción de la célula debido a la activación del factor de respuesta sérico (SRF).(11)

En la vía Jak-STAT mediada por citocinas se puede conducir a la activación de PKC, que a su vez activa la enzima Akt, lo que promueve la supervivencia celular y alteraciones en la transcripción mediante AP-1.(11)

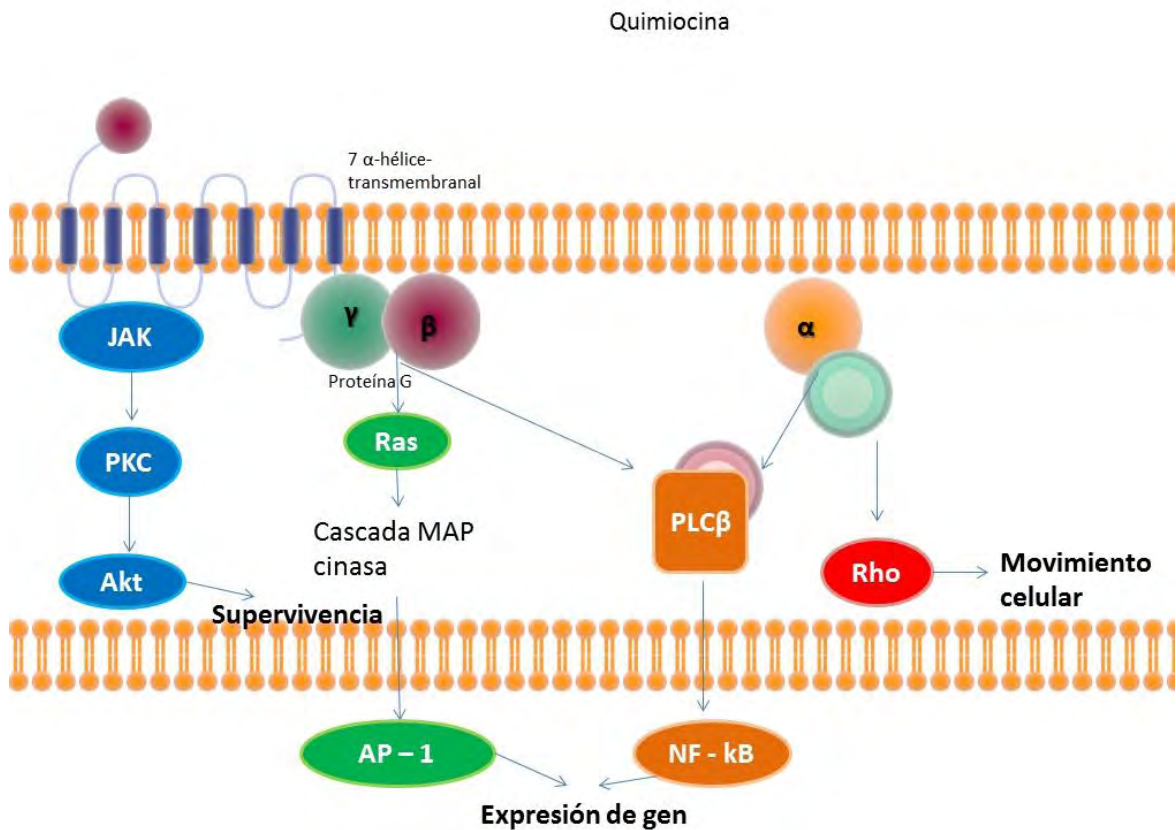


Imagen 6. Cascada de señalización activada por quimiocinas. Imagen tomada de (11) (14).

BIOLOGÍA MOLECULAR.

Cáncer.

Cuando se desarrolla un tumor, células normales adquieren alteraciones genéticas (que pueden obtenerse por varios procesos como infecciones, exposiciones medioambientales, etc.) y que le permiten transformarse de un tejido normal a uno displásico y eventualmente hacia uno neoplásico, ya sea benigno o maligno.(15)

Existen diferencias sustanciales entre los tumores benignos de los malignos. Los benignos suelen caracterizarse por ser de crecimiento lento, estar relativamente localizados y encapsulados de manera bien definida. De manera opuesta, los tumores malignos suelen no contenerse y proliferan por debajo de los tejidos donde se localizan, tienen crecimiento rápido y están constituidos por diferentes tipos de células. Otra característica de las neoplasias malignas es la anaplasia, que es la pérdida de organización y escasa diferenciación.(15)

Los células cancerígenas tienen como eje central la inestabilidad genética que les permite adquirir características biológicas distintivas, como procesos sostenidos de señalización proliferativa, evasión de supresores de crecimiento, adquisición de capacidades que confieren resistencia a la muerte celular y por lo tanto una inmortalidad replicativa, inducción de angiogénesis (formación de vasos sanguíneos), activación de procesos de invasión y metástasis, así como la reprogramación del metabolismo energético y la evasión de la respuesta inmune, aunque también existen fenómenos inflamatorios que participan en la promoción y mantenimiento de las demás capacidades.(15)

La principal capacidad biológica adquirida es el **mantenimiento de la señalización proliferativa**. Los tejidos normales regulan la liberación de señalización de factores de crecimiento para asegurar una homeostasis, en cambio las células cancerígenas adquieren la capacidad de sostener esa señalización proliferativa para su beneficio, permiten que dichos factores de crecimiento se unan en la superficie celular a receptores y activen cascadas de señalización intracelulares, por ejemplo, sabemos que en algunos melanomas existen mutaciones que afectan la estructura de la proteína B-Raf, resultante de la cascada de señalización de proteínas quinasas activadas por mitógenos vía MAP cinasas, de manera similar se han detectado mutaciones en isoformas de fosfoinositol 3 – quinasas (PI3K), promoviendo su hiper activación en conjunto con la señal de Akt/PKB.(15)

La señalización proliferativa puede aumentar también por defectos en los mecanismos de retroalimentación negativa, como es el caso en las mutaciones oncogénicas que afectan a Ras GTPasa (oncoproteína Ras), sin embargo, existen investigaciones recientes que demuestran que el exceso de señalización por oncoproteínas como Ras, Myc y Raf puede inducir a la senescencia celular o apoptosis.(15)

La segunda capacidad biológica adquirida, mencionada anteriormente, es **inhibir a los supresores de crecimiento** como genes supresores, entre ellos, la proteína del retinoblastoma (pRB), que determina la progresión del ciclo celular y cuya ausencia posibilita la proliferación celular; el gen p53, que pone fin al ciclo celular y tiene la capacidad de desencadenar la apoptosis; el gen NF2, responsable de la “inhibición por contacto” a través del acoplamiento de moléculas de adhesión celular (E-cadherina) a receptores tirosina quinasa (receptor de EGF); la proteína LKB1, otro responsable de la “inhibición por contacto” que organiza la estructura epitelial y mantiene la integridad de los tejidos; TGF- β , que posee efectos antiproliferativos, aunque

en etapas tardías del cáncer activa un programa celular llamado transición epitelio – mesenquimal (EMT) que concede a las células cancerosas rasgos asociados con alto grado de malignidad.(15)

Otra capacidad biológica adquirida de las células tumorales es la **resistencia a la muerte celular**, la familia de proteínas Bcl-2 (Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, A1) son las encargadas de inhibir la apoptosis, suprimiendo dos proteínas pro-apoptóticas (Bax y Bak), siendo éstas últimas las responsables de la liberación del citocromo c, que activa a su vez una cascada de caspasas para desencadenar la apoptosis. Otra estrategia para evadir la apoptosis es la inhibición de p53, como se mencionó previamente.(15)

Además de la apoptosis existe la posibilidad de que las células tumorales se necrosen, después de estallar liberan su contenido en el microambiente, con lo que se activan señales proinflamatorias con la finalidad de eliminar los restos necróticos, sin embargo, las células inmunes tienen la capacidad de promover la angiogénesis, proliferación e invasión celular. Las células necróticas liberan IL-1a, con lo que en consecuencia estimula la proliferación de células vecinas viables.(15)

El adquirir una **inmortalidad replicativa** corresponde a la cuarta capacidad biológica adquirida de los tumores malignos. Ésta cualidad está relacionada con los extremos de los cromosomas (telómeros), el ADN telomérico determina el número de generaciones celulares sucesivas, debido a que los telómeros tienden a erosionarse. En células cancerosas se expresan altos niveles de telomerasa, que se encarga de añadir repeticiones de segmentos de telómero a los extremos de los cromosomas, promoviendo así la inmortalidad.(15)

La quinta capacidad biológica adquirida es la **inducción de angiogénesis**, los tejidos tumorales al igual que los tejidos normales requieren de vasos sanguíneos para cubrir las necesidades de nutrientes y oxígeno, por un lado, y por el otro evacuar los desechos y dióxido de carbono. Dentro de los inductores de la angiogénesis está el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), este último está relacionado con el mantenimiento de la angiogénesis tumoral; mientras que trombospondina 1 (TSP-1) actúa como inhibidor. Las investigaciones recientes indican que la angiogénesis no sólo se presenta en tumores de rápido crecimiento, sino que existen también en la fase premaligna.(15)

La última capacidad biológica adquirida descubierta inicialmente es la **activación de mecanismos de invasión y metástasis**, para ello es de suma importancia la pérdida de las moléculas de adhesión como E-cadherina (15) (ver supresores de crecimiento).

Actualmente se sabe que la relación entre las células cancerosas y las células del estroma contribuye a la invasión y metástasis, ejemplo de esta característica es que las células mesenquimales del estroma tumoral secretan CCL5/RANTES por orden de las células cancerosas, dicha quimiocina actúan sobre las mismas células cancerosas para estimular la invasión. Las células cancerosas también producen IL-4 para promover la invasión de macrófagos, que se disponen en la periferia del tumor y mediante enzimas que degradan la matriz (metaloproteinasas y proteasas de cisteína) fomentan la invasión tumoral.(15)

Existen diversas formas de invasión, entre ellas “invasión mesenquimal” regulado por el programa transición epitelio – mesenquimal (EMT) que también aporta a las células epiteliales habilidades para difundir y resistir a la

apoptosis; otra forma de invasión llamada “invasión colectiva” consiste en nódulos de células de cáncer que avanzan por los tejidos circundantes, como en el caso de los carcinomas de células escamosas; en la forma “ameboide” las células muestran plasticidad morfológica, lo que les da la facilidad de deslizarse a través de los intersticios de la matriz extracelular.(15)

En la metástasis existen dos fases, la primera de ellas es la difusión física de células del tumor primario a tejidos distantes, mientras que la segunda es la adaptación de estas células al nuevo microambiente, con lo que se logra el éxito de la colonización.(15)

Como se mencionó, existen dos características que recientemente se unieron a las capacidades biológicas adquiridas, éstas son obtener reprogramación del metabolismo bioenergético y evitar la destrucción por parte de células inmunitarias.(15)

En muchos tumores se ha demostrado el aumento de la captación y utilización de glucosa, esta **reprogramación del metabolismo bioenergético** se asocia a oncogenes activados (Ras y Myc) y a supresores tumorales (p53), de igual forma el incremento tiene relación con condiciones hipóxicas propias de muchos tumores; tanto la proteína Ras como la hipoxia pueden aumentar los factores de transcripción HIF1A y HIF2A que se encargan de la regulación de la glucólisis.(15)

Las células cancerosas deben **evadir la destrucción inmune**, el sistema inmunológico se encarga de eliminar células cancerosas incipientes, sin embargo, cuando ya se han desarrollado tumores sólidos significa que se ha logrado evitar su detección por parte de las células inmunes, esto generalmente sucede en individuos inmunocomprometidos que presentan

deficiencias en la función de los linfocitos T citotóxicos CD8 + (CTL), las células T auxiliares CD4 + Th1 y células asesinas naturales (NK).(15)

Cáncer oral.

El cáncer oral es una enfermedad compleja caracterizada por una variedad de alteraciones genéticas (heterogeneidad genética) por ejemplo en P53, NOTCH, EGFR, CDKN2A, STAT3, ciclina D1, Rb y LOH;(16) así como a nivel inmunológico, epigenético y de desregulación del ciclo celular, provocadas por las capacidades biológicas adquiridas. Autores como Sahingur, mencionan que una microflora disbiótica puede contribuir al desarrollo de neoplasias orales pues bacterias orales pueden promover el desarrollo tumoral, análogo a la asociación de cáncer gástrico con *Helicobacter pylori* que causa inflamación de la mucosa gástrica mediante la producción de IL-8, que a su vez tiene la capacidad de estimular la proliferación celular y metástasis; un gran número de bacterias periodontales incluyendo *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* se han asociado con COCE,(12) que pueden provocar desde alteraciones en metabolismo óseo, pasando por una permanente estimulación de fenómenos inflamatorios.

El desarrollo de un tumor oral empieza cuando se adquiere una inestabilidad genética promovida por agentes carcinogénicos (Imagen 7). Eventualmente se tienen que adquirir más ventajas adaptativas, mismas que pueden ser promovidas por factores, mediadores y moléculas de señalización como quimiocinas (CXCL1, CXCL8). Esto tendrá como consecuencia la migración e invasión de tejidos adyacentes (metástasis).(16)

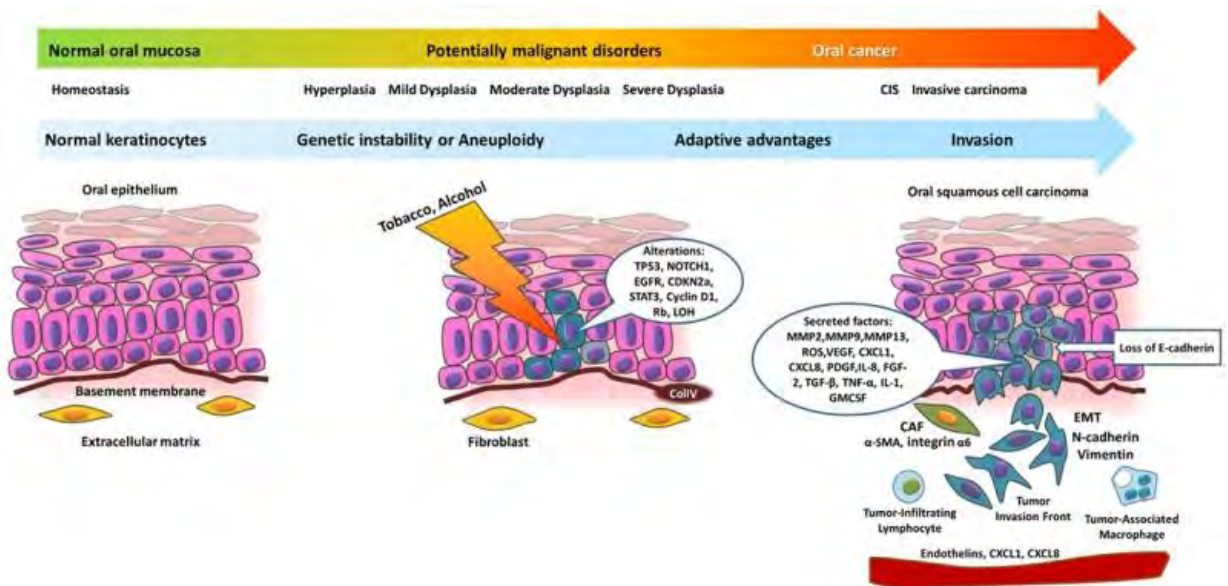


Imagen 7. El desarrollo de carcinoma oral de células escamosas se considera un proceso de múltiples etapas. Imagen tomada de (16).

La carcinogénesis oral inicia con la transformación de algunos queratinocitos normales, expuestos de manera crónica a un estímulo que rompe su homeostasis, propiciando un campo de pre-cancerización, siguiendo una hiperplasia epitelial, diferentes grados de displasia, que da como resultado una neoplasia maligna (carcinoma in situ) heredando estas alteraciones a sus clones, a continuación, se produce una invasión que conduce a la metástasis.(16)

En la actualidad se sabe que la inestabilidad genética de las células se debe a múltiples factores, entre ellos a las proteínas E6 y E7, que promueven la degradación de p53 y pRB, respectivamente, ambas proteínas codificadas por el VPH, provocando una desregulación del ciclo celular, esto también promueve una sobreexpresión del inhibidor de ciclina dependiente de quinasa p16Ink4a.(16)

La hiperactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) puede conducir a una mayor proliferación y motilidad celular, contribuyendo así al crecimiento tumoral y a la metástasis.(12)

El microambiente tumoral (TME) de COCE incluye fibroblastos asociados al cáncer (CAF), células del sistema inmunológico y otras células de soporte. Cuando existen cambios de expresión genética se manifiesta con alteraciones en dicho microambiente, que incluyen, acumulación de ROS (especies reactivas de oxígeno), sobreproducción de citocinas como factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) que contribuye con la transición epitelio – mesenquimal (EMT), inmunosupresión, y la evolución de las CAF.(16)

Se puede identificar COCE mediante algunos marcadores, incluyendo E-cadherina, citoqueratina, PD-L1, FasL (COCE); CD33, CD144, ALDH (células madre de cáncer marcadores); N-cadherina, vimentina (EMT); α -SMA, integrina $\alpha 6$ (CAF); CD4, CD25, FoxP3 (células T reguladoras); CD8, TCR, Fas, PD-1 (células T citotóxicas), CD4 (células Th2 citotóxicos) y CD34 (células precursoras mieloides). Aunque no existen biomarcadores específicos, recientes estudios han demostrado que elevados niveles de IL-8 y SAT se presentan en pacientes con COCE.(16)

Dado el papel que ahora se ha establecido de dichos mediadores y moléculas de señalización, haremos énfasis en investigaciones recientes sobre los de tipo quimiocinas.

QUIMIOCINAS Y CÁNCER.

El concepto de entender al cáncer como una masa aislada de células que proliferan indefinidamente es considerado sesgado pues los tumores son complejos medioambientes comprendidos por más de un tipo de células que se comunican entre sí y el medio que los rodea, con el objetivo de perpetuar su supervivencia. Se sabe que en la mayoría, si no es que en todos los tipos de cáncer participan en el denominado microambiente tumoral (TME) (Imagen 8), además de las células cancerosas: células inmunitarias, fibroblastos asociados a cáncer, células madre (que quizás dan origen a los tumores), células endoteliales, pericitos, etc.(1)

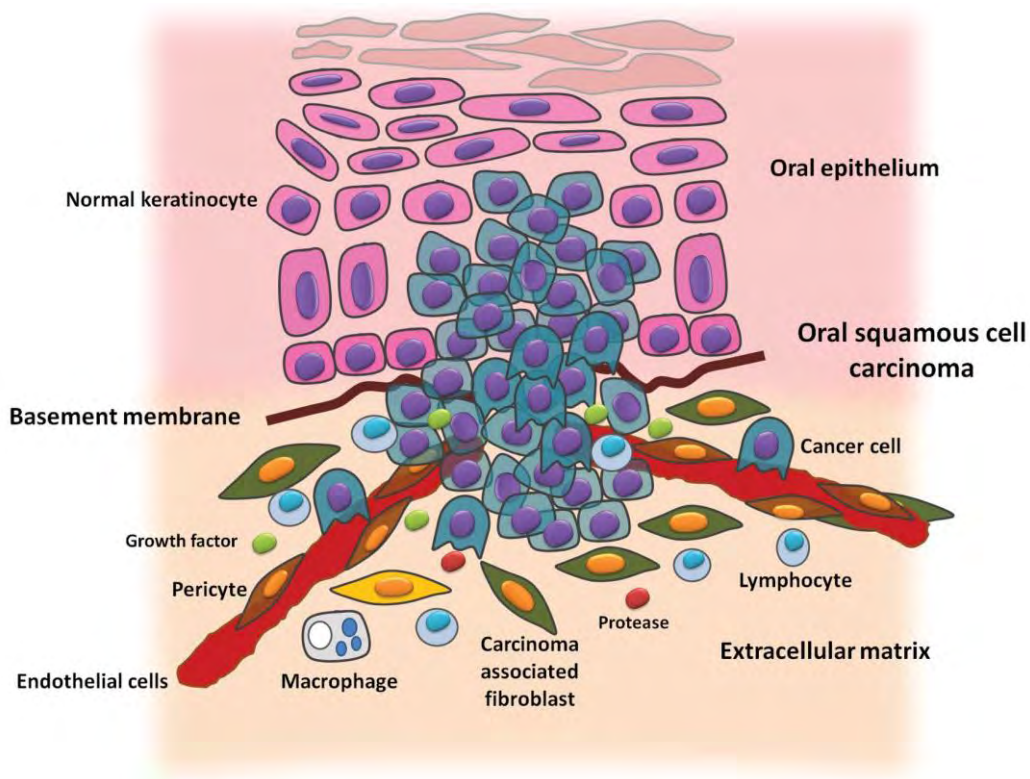


Imagen 8. Microambiente tumoral (TME), contiene células tumorales y diferentes tipos de células estromales, incluyendo células del sistema inmunitario adaptativo, células endoteliales linfáticas, fibroblastos, pericitos. Además, el TME contiene componentes no celulares, incluyendo la matriz extracelular, factores de crecimiento, proteasas, inhibidores de proteasa u otras moléculas de señalización que son importantes en las reacciones del estroma con el microambiente tumoral. Imagen tomada de (10).

Por estos hechos mencionados previamente, no es de extrañar, que exista evidencia acerca del papel que juegan las quimiocinas para la comunicación entre las células de dicho microambiente pues se ha identificado que células del TME pueden liberar citocinas con efectos protumorales, como inducir el crecimiento de las mismas células tumorales, promover la formación de vasos sanguíneos y la metástasis.(1)

Quimiocinas inflamatorias pueden inducir la producción de quimiocinas en una célula tumoral epitelial. Macrófagos que expresan el receptor indicado pueden unirse a la quimiocina y tener un rápido reordenamiento del citoesqueleto. Esto es seguido de una inducción de programas transcripcionales que favorecen la migración celular, por ejemplo, la liberación de metaloproteinasas de matriz (MMPs) y supervivencia celular. La célula migra hacia donde se encuentren mayores concentraciones de quimiocinas. Conforme se incrementa la concentración de quimiocinas, el receptor puede sufrir una subregulación. Alternativamente, el perfil de receptor – quimiocina de la célula puede cambiar durante la influencia de otras quimiocinas inflamatorias o por condiciones locales como hipoxia. Esto quizás auxilia a que la célula se mantenga en el sitio de inflamación o que eventualmente migre a otras direcciones (17) (Imagen 9).

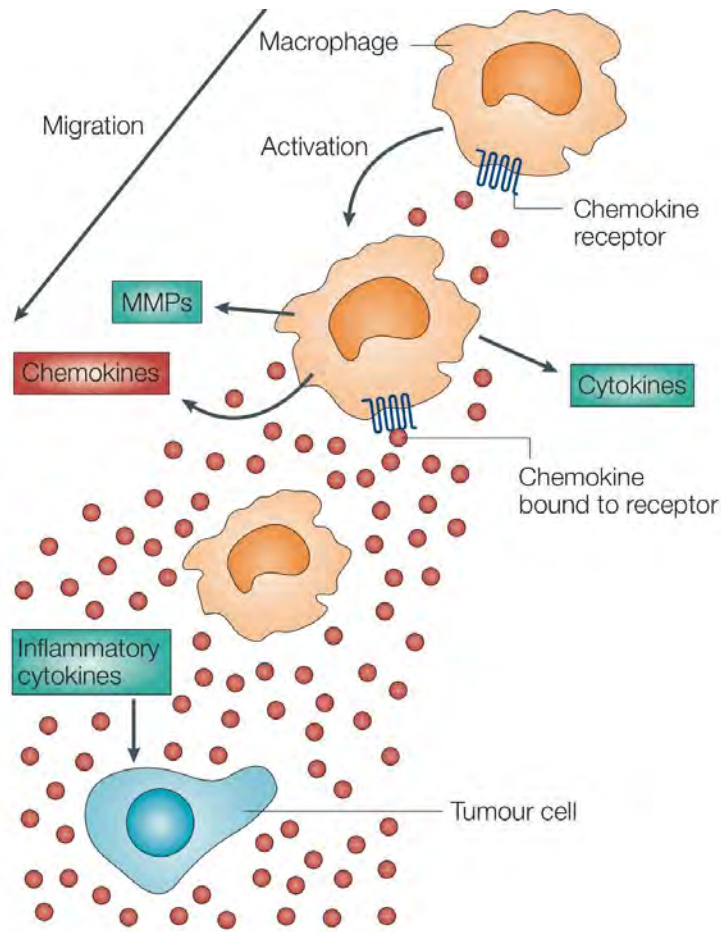


Imagen 9. Quimiocinas inflamatorias pueden inducir la producción de quimiocinas en una célula tumoral epitelial. Imagen tomada de (17).

Crecimiento tumoral y progresión.

Se ha caracterizado que las quimiocinas pueden promover la proliferación y supervivencia de células tumorales de diferentes maneras. Por ejemplo, mediante la activación de la vía de señalización MAPK/Erk activada por dichas quimiocinas se pueden conducir a la expresión de genes importantes en la estimulación de la división celular como las ciclinas D1, Fos, y el factor de crecimiento epidermal de unión a heparina.(1)

Además, se ha caracterizado que las quimiocinas pueden promover el desbalance en los procesos anti y proapoptóticos induciendo la expresión de Mdm2 y la subregulación en la expresión de Bcl-2 así como mediante la inhibición de la vías de las caspasas 3 y la activación de la vía de las caspasas 9.(1)

Se ha demostrado que células tumorales pueden adquirir la capacidad de expresar quimiocinas y sus receptores, esto aparentemente con el objetivo de promover capacidades de crecimiento y desarrollo. En melanomas se ha identificado la expresión de CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CCL2 y CCL5. La quimiocina CXCR4 que normalmente está ausente en células del epitelio mamario, en cáncer de mama se expresa en dichas células.(1)

Así también fibroblastos asociados a cáncer y macrófagos presentes en el microambiente tumoral pueden expresar quimiocinas implicadas al crecimiento del tumor.(1)

Angiogénesis.

Una de las capacidades adquiridas que dependen los tumores es la formación de vasos sanguíneos para poder tener una irrigación continua que permita el arribo de nutrientes, oxígeno así como la vía para poder comunicarse con tejidos anexos y distantes.(1)

Algunas investigaciones han caracterizado que las quimiocinas y sus respectivos receptores pueden participar en los procesos de formación de vasos sanguíneos. CXCL12 es identificada como la quimiocina angiogénica más potentes, aunque también se ha caracterizado que aquellas con motivos ELR terminales (Glu-Leu-Arg) pueden tener esta capacidad promotora de la angiogénesis. Dentro de estas quimiocinas se encuentran CXCL1, CXCL2,

CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7 y CXCL8. Estas activan a CXCR1 y CXCR2.(1)

Sin embargo también se ha identificado que ciertas quimiocinas pueden ser inhibitoras de las angiogénesis: CXCL4, CXCL9, CXCL10, CXCL11 y CXCL14. Estas quimiocinas comparten como característica la carencia del motivo ELR.(1)

El proceso por el cual se tienen dichos efectos pro y anti angiogénicos es uniéndose al receptor de quimiocinas presente en células endoteliales, aunque también se han caracterizado otros mecanismos de promoción angiogénica como estimulando la expresión de VEGF, lo que también tiene un efecto de retroalimentación positiva al estimular la síntesis de más quimiocinas por parte del mismo VEGF.(1)

Metástasis.

La metástasis es el proceso por el cual células tumorales malignas se diseminan a un tejido u órgano distante mediante mecanismos de invasión, intravasación, circulación, extravasación, proliferación/colonización, angiogénesis y crecimiento.(1)

Diversas investigaciones han asociado a las quimiocinas a estos procesos. Se establece que los sitios de metástasis (nichos) pueden producir quimiocinas que pueden atraer células tumorales circulantes ya que dichas células expresan los receptores para las quimiocinas, por ejemplo, la quimiocina CCL1 producida por células endoteliales linfáticas puede atraer células tumorales que expresen el receptor CCR8+ hacia los ganglios linfáticos para promover la metástasis.(1)

La quimiocina CXCR4 y su ligando CXCL12 se han implicado en estos procesos, incluso su bloqueo inhibe la metástasis de cáncer de mama en el pulmón.(1)

Las células cancerosas en un tumor primario tienen un potencial metastásico (Imagen 10), pero no siempre expresan receptores de quimiocinas (a), sin embargo, algunas células pueden adquirir eventualmente la expresión de receptores de quimiocinas (b), debido a mutaciones y fusión genéticas, o condiciones locales como hipoxia. Si existen niveles bajos (en el sitio primario del tumor) de quimiocinas (ligando) específicas para el receptor, las células tumorales ahora pueden responder a niveles mayores en sitios de metástasis, migrando hacia el gradiente de quimiocinas (c). Por lo tanto, la adquisición de estos receptores puede conferir una mayor capacidad de invasión y metástasis tumoral. Por su parte en el sitio de metástasis, el ligando puede funcionar como una señal antiapoptótica y proliferativa e inducir la liberación del factor alfa de necrosis tumoral (d). Esta citocina puede iniciar una red inflamatoria pro-tumoral en el estroma circundante. Por lo tanto, las quimiocinas (como ligando) fomentan que las células tumorales sobrevivan y crezcan. (17)

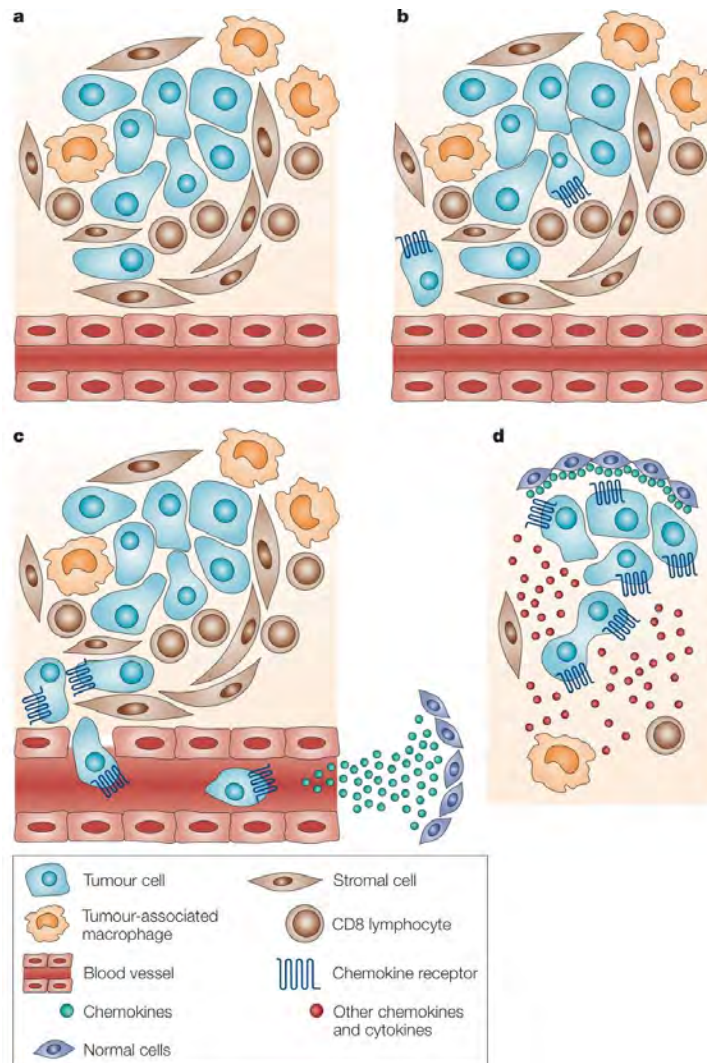


Imagen 10. La importancia de la expresión de receptor-quimiocina en las células cancerosas. Imagen tomada de (17).

QUIMIOCINAS Y CÁNCER ORAL.

La propiedad de las quimiocinas para reclutar leucocitos y prolongar la respuesta inflamatoria puede tener importantes implicaciones para la progresión de enfermedades orales, tales como cáncer oral de células escamosas, mediante el fomento de la proliferación y supervivencia celular,

motilidad, angiogénesis y metástasis. Se ha investigado el papel de varias quimiocinas en relación con el desarrollo de dicha enfermedad.

Quimiocinas CXC.

Las quimiocinas de la familia CXC son las mayormente observadas en COCE. Se sabe que CXCL8 (IL-8) actúa como un regulador autocrino del crecimiento tumoral y contribuye al aumento de la motilidad celular; CXCL5 (ENA-78) favorece el crecimiento de las células y la motilidad celular, así como la promoción de la angiogénesis(12), CXCR2, un receptor para CXCL5 mejora la supervivencia celular(18); CXCL1 (GRO α) y CXCL2 (GRO β) también se encuentran en niveles elevados en presencia de cáncer oral; CXCL12 (SDF-1) / CXCR4 promueven la invasión gracias a la señalización de NF-kB; el receptor CXCR4 se ha detectado en cáncer de lengua en niveles superiores cuando se presenta metástasis en comparación a los casos donde no la hay, lo que sugiere que este ligando quimiocina / receptor puede ser importante en la regulación del crecimiento del tumor y la diseminación linfática órgano específico, se sabe también que las células óseas adyacentes al tumor liberan dicho receptor de su ligando, para contribuir al recambio óseo gracias a la regulación positiva de IL-6 mediada por CXCR4, secretada por las células tumorales para estimular la producción de osteoclastos y con ello favorecer la invasión tumoral.(12) La mutación en CXCR4 tienen una mayor probabilidad de cáncer oral avanzado (estadio III y IV). Un estudio reciente ha demostrado que CXCL12 y CXCR4 se encontró tanto en lesiones potencialmente malignas y en cáncer oral; el eje ligando quimiocina / receptor de CXCL13 / CXCR5 es importante para la invasión de hueso y metástasis, también puede ser un agente terapéutico potencial para prevenir la osteólisis.(19)

Por el contrario, existen quimiocinas que se expresan en epitelio escamoso normal y se encuentran ausentes en presencia de tejidos malignos, ejemplo de ello es CXCL14 (BRAX) que bloquea el crecimiento de COCE, también está reprimida por la señalización de EGFR.(12)

Quimiocinas CC.

En cuanto a la familia de quimiocinas CC, de igual forma se ha documentado su participación en la carcinogénesis con disminución de CCR6 en lesiones metastásicas y regulación positiva de CCR7, los ligandos de CCR7 inducen la migración de células a los sitios de crecimiento secundario;(18) el receptor para CCL19 y CCL21 (CCR7)(11) se relaciona con metástasis en ganglios linfático, tamaño del tumor y el estadio clínico, la interacción entre éstas quimiocinas y su receptor puede ser significativa para la inducción de la diseminación linfática; CCL5 (RANTES) /CCR5 mejora la motilidad celular y se ha demostrado que es de gran importancia en la migración y metástasis de líneas cancerosas celulares, favoreciendo la migración de células de cáncer oral, probablemente a través de MMP-9(19); CCL2 es producida por fibroblastos asociados a cáncer (CAF) que estimulan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que recíprocamente aumenta la producción de CCL2 en CAF con lo que tanto las células tumorales como los fibroblastos se favorecen.(12)

Estudios recientes han demostrado que el tratamiento para cáncer oral con interferón-2b (IFN-2b), que se sabe tiene la capacidad de regular positivamente la expresión de CCR5, produce un aumento de destrucción de células tumorales mediada por células T, este tratamiento de inmunoterapia puede combinarse con la quimioterapia para la obtención de mejores resultados clínicos(19).

Quimiocinas XC.

También la familia de quimiocinas XC juegan un papel importante en el cáncer oral, XCR1, un receptor para linfotactina (XCL1) tiene una expresión mayor en células cancerosas en comparación con queratinocitos normales y neutrófilos, también se puede encontrar en metástasis, al mismo tiempo genera una elevada expresión de la MMP2 y MMP9 gelatinasas, que es mayor en las células cancerosas en comparación con los queratinocitos normales. Las células cancerosas también expresan MMP7, que no se observó en las células normales. XCR1 pueden mediar la remodelación de la matriz en el epitelio oral y potenciar migración e invasión.(12)

Inflamación.

Como se mencionó anteriormente la inflamación crónica posee un papel importante en el desarrollo de cáncer oral de células escamosas, las células de la inmunidad innata representan la primera línea de defensa del organismo y su función es proteger a las células a través de la liberación de mediadores inflamatorios, entre ellos las quimiocinas(20), estas se secretan en respuesta a señales como citocinas proinflamatorias tales como interleucina (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón- γ (IFN- γ) y por lo tanto desempeñan un papel importante en el reclutamiento de monocitos, neutrófilos y linfocitos(19). Sin embargo, cuando existe un mal funcionamiento podría conducir a la inflamación crónica, lo que genera el microambiente idóneo para la carcinogénesis. Se sabe que particular IL-8, CCL5 y STAT1 están altamente relacionadas con dicha inflamación crónica.(20)

Dadas las funciones relevantes de la inflamación en el desarrollo y establecimiento del cáncer se ha estudiado que dicho proceso pudiera estar

asociado a la transformación maligna de enfermedades mucocutáneas como liquen plano oral y no escapa de su visión que quizás algunas quimiocinas y sus receptores podrían estar asociadas en lesiones de LPO, se han identificado infiltrados inflamatorios con presencia de linfocitos T que expresan a la quimiocina CCL5 y CCR1.(21)

El tratamiento basado en la prevención de la inflamación y / o la ruta de NF- κ B se muestra prometedor para el cáncer oral de células escamosas. Ante los efectos de los fármacos antiinflamatorios, se inhibe la vía de señalización de IL-8 con la consecuente reducción de la proliferación y la viabilidad celular. En un reciente estudio se evaluó el efecto de la aspirina (AINE) y Velcade (proteasoma / NF- κ B inhibidor). Ambos tuvieron un profundo efecto sobre la proliferación celular y tasa de supervivencia de cáncer oral de células escamosas.(20)

Proliferación celular.

Existen estudios que demuestran que los niveles de la proteína IL-8 son significativamente mayores en las líneas celulares tumorales en comparación con queratinocitos orales normales y que puede actuar como una molécula de señalización autocrina mediante la activación de la vía Akt para estimular el crecimiento e invasión, lo que la pone en un papel de blanco terapéutico encaminado a desarrollar medicamentos inhibidores de su acción.(12) Estos niveles elevados de IL-8 corresponden al aumento del potencial de metástasis y desempeña un papel importante en el crecimiento y el desarrollo de tumores en condiciones de hipoxia. IL-8 controla la expresión de factores de crecimiento en las células endoteliales y es esencial para la proliferación celular a través de la vía NF- κ B, por otro lado su señalización induce la fosforilación de VEGFR en las células endoteliales y STAT tanto para la proliferación como para la angiogénesis y puede transactivar EGFR

para promover la proliferación a través de la señalización de MAPK. También aumenta la fosforilación de la serina / treonina quinasa y PKB / Akt. Se ha reportado que IL-8 se expresa altamente en formas agresivas de cáncer.(20) Además, se ha demostrado que no presenta respuesta ante la exposición a quimioterapia (5-fluorouracilo y cisplatino) y existe aumento de la expresión de esta quimiocina ante la radiación. Por lo que los niveles de IL8 están elevados en el suero de pacientes con cáncer oral aun después de ser tratados con radio-quimioterapia.(22)

Angiogénesis.

La angiogénesis tumoral requiere una interacción activa entre células endoteliales y tumorales para la promoción del crecimiento tumoral, el carcinoma de células escamosas presenta interacciones de contacto celular con ello activa la señalización de Notch en las células endoteliales adyacentes. En las células en contacto independiente del sistema, se observó factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) secretada por las células endoteliales asociadas al tumor. Se sabe que VEGF induce la expresión de Bcl-2 en células endoteliales y que la expresión de Bcl-2 en las células endoteliales asociadas al tumor se correlaciona directamente con la angiogénesis y por lo tanto con el crecimiento tumoral. También se sabe que Bcl-2 induce la expresión de quimiocinas CXC por las células endoteliales, lo que resulta en la invasión y recidiva local. Hemos demostrado que Bcl-2 a través de señalización de NF- κ B induce la expresión de CXCL1 y CXCL8 en las células endoteliales. IL-8 contribuye a la progresión del cáncer a través de varios mecanismos, incluyendo la promoción de la angiogénesis, se ha establecido que es un factor de crecimiento autocrino para una variedad de células del cáncer, también puede activar las vías de señalización STAT3, PI3K/Akt, y ERK(23). Estudios han demostrado que la acción antiangiogénica

del receptor activado por proliferadores de peroxisomas y es mediada por la inhibición de CXCL1, CXCL5, y CXCL8.(18)

Invasión y metástasis.

Algunas de las capacidades de las células tumorales es la adquisición de la capacidad de invasión, para lo cual deben tener capacidad motil. En el caso de células de cáncer oral se ha caracterizado que la quimiocina CCL5 y su receptor pueden promover la motilidad de dichas células, mediante la activación de varias vías de señalización como fosfolipasa C y NF-kB así como también en dichas células se caracterizó, se da un incremento en la expresión de la MMP-9, quien aparentemente juega un papel en mediar la sobreexpresión de CCL5.(24) Es necesario considerar que MMP-9 es una metaloproteinasas que podría tener un papel en la remodelación de la matriz extracelular, lo que puede conferir las capacidades invasivas y de migración. En un estudio posterior(25) se caracterizó (en células de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello) que la estimulación de CCL19 puede activar al su receptor CCR7 y este a su vez puede estimular la expresión y secreción de MMP-9, y mediante ensayos funcionales se demostró que estaba asociada al incremento en la quimiotaxis y la migración, lo que coloca tanto a la expresión de CCR7 y MMP-9 como potenciales biomarcadores de metástasis, pero también como posibles blancos terapéuticos.

A pesar de estudiarse las quimiocinas a nivel de expresión (proteico, mensajero) también existe un potencial en entender su papel y relevancia al estudiarlos a nivel genético, incluidas las variantes de los genes que codifican para dichas quimiocinas. Siguiendo sobre la quimiocina CCL5 y su ligando CCR5 en un estudio de 600 sujetos, entre casos y controles, se estudiaron 3 polimorfismos genéticos (SNPs), caracterizando que la presencia de dos de ellos (CCL5-28 y 403) incrementan el riesgo de

desarrollar cáncer oral y que al presentarse en conjunto hay efecto opuesto pues reducen el desarrollo clínico-patológico de los pacientes con la enfermedad.(26)

Los receptores de quimiocinas en tumores de cabeza y cuello también han sido estudiados en relación a la diseminación metastásica y su regulación durante tratamientos de quimioterapia. En un estudio se caracterizó a partir de líneas y tejidos obtenidos directamente de pacientes se compararon los perfiles de varios receptores de quimiocinas para carcinomas de células escamosas y carcinomas adenoideo quísticos, encontrando que las células del segundo expresaban al receptor CXCR4 y que este responde a la señal dada por la quimiocina CXCL12, activando la vía Akt/ERK. Asimismo se caracterizó que dicha quimiocina puede disminuir las tasas de apoptosis inducidas por tratamientos con cisplatino en dichos tumores, lo que sugiere que dicha vía mediada por la quimiocina y su receptor puede servir como un mecanismo de supervivencia tumoral.(27)

Un efecto que puede tenerse como consecuencia del desarrollo de cáncer oral es la destrucción del hueso subyacente al sitio del tumor. Dada la relación entre las respuestas inflamatorias y la pérdida ósea se ha estudiado sí en el caso de cáncer oral, mediadores inflamatorios podrían estar asociados a esta pérdida. Mediante estudios tanto *in vitro* como *in vivo* se identificó que la quimiocina CXCL2 puede inducir el incremento en el número de osteoclastos mediante el incremento en la expresión de RANKL, lo que pone en relevancia su papel en procesos asociados a cáncer oral no identificados previamente.(28)

El carcinoma oral de células escamosas posee una alta tendencia a invadir el hueso maxilar o hueso mandibular, esta invasión ósea es un problema clínico común en los pacientes con carcinomas orales. El factor del estroma

derivada de células 1 (SDF-1) es secretada por los osteoblastos y desempeña un importante papel en las células hematopoyéticas de la médula ósea, por otro lado, la interleucina 6 (IL -6) participa de manera activa en la osteoclastogénesis, favoreciendo la resorción ósea. En un reciente estudio se encontró que SDF-1 aumentó la secreción de IL-6 en cáncer oral de células escamosas, debido a que los osteoblastos derivados de SDF-1 activan el receptor CXCR4, lo que resulta en la activación de ERK y NF- κ B, dando lugar a la regulación positiva de la expresión de IL-6 y la promoción de la osteoclastogénesis, lo que representa un importante paso en el proceso de invasión ósea y metástasis en varios tumores malignos, incluyendo carcinomas orales.(29)

Por otra parte la producción de CXCL5 contribuye tanto a una mayor proliferación como invasión de células de cáncer oral de células escamosas. CXCL5 se sobreexpresa en células metastásicas comparados con células de tumor primario en cáncer de cabeza y cuello, puede ser un objetivo potencial en torno al cual desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para algunos tumores.(18)

En un estudio *in vitro* se identificó que los receptores de quimiocinas CXCR1 y CXCR2 a pesar de estar presentes en queratinocitos orales de manera normal, pueden tener un papel en procesos asociados a la migración celular, proliferación e invasión de carcinomas orales de células escamosas al interactuar con sus ligandos IL-8 y GRO α .(30)

Derivado de estudios previos, donde se identificó que la interleucina-1 β promueve la proliferación de células premalignas y que éstas pueden inducir la expresión de la quimiocina CXCL1 en células tanto premalignas como células de carcinoma oral de células escamosas, IL-1 β puede transactivar a EGFR a través del eje CXCL1-CXCR2 (ligando y receptor), lo que promueve

una respuesta proliferativa de dichas células.(31) Esto representa un importante mecanismo mediante el cual las células tumorales adquieren la capacidad de responder a múltiples polipéptidos disponibles en el medio extracelular y tal respuesta puede ser particularmente útil para las células en sitios distantes del tejido de origen, tales como células metastásicas en un ganglio linfático, donde los factores de crecimiento disponibles pueden ser diferentes de que en el sitio del tumor primario.(18)

Una de las características mencionadas previamente sobre el cáncer, es que muchos tumores pueden sufrir transición epitelio-mesenquimal, ésta transformación favorece la metástasis y progresión tumoral. EMT tiene lugar durante las fases críticas del desarrollo embrionario, incluyendo la morfogénesis y la remodelación de tejidos, este proceso se caracteriza por el desmontaje de los contactos célula-célula y la reorganización del citoesqueleto de actina, gracias a esto, las células cancerosas adquieran un fenotipo mesenquimal similar a fibroblastos.(32)

En el caso de cáncer de cabeza y cuello, se ha caracterizado que la quimiocina CCL2, también denominada MCP-1 puede inducir parcialmente este proceso a través de la activación de la vía Akt, lo que sugiere que mediante este mecanismo se puede adquirir la capacidad de metástasis a cuello.(33) EMT inducida por el sistema SDF-1/CXCR4 podría estar involucrada en la metástasis de cáncer oral de células escamosas a ganglios linfáticos a través de la activación de PI3K-Akt / PKB.(32)

Se sabe que el oncogén Ras y Src, ambos inductores de la EMT, también pueden activar PI3K, es posible que la activación de la vía PI3K-Akt a través de quinasas de la familia Src podría estar implicado en el establecimiento de EMT por el sistema de SDF-1/CXCR4, que está implicado tanto en metástasis como en el crecimiento y supervivencia de las células

cancerosas, lo que indica que este sistema regula la adquisición de diversos fenotipos malignos observados en cáncer.(32)

Gracias a EMT se reduce la adhesión célula-célula, lo que aumenta la motilidad, por otro lado, la plasticidad otorgada por EMT es crucial para la remodelación y arquitectura durante la oncogénesis, lo que mejora la invasión. Durante el proceso de metástasis en los ganglios linfáticos, las células de cáncer oral deben alterar su morfología mediante el uso de la EMT para lograr la intravasación, cuando lo han logrado se puede utilizar el sistema SDF-1 / CXCR4 como una “fuerza de atracción” para el establecimiento de metástasis en los ganglios linfáticos. Los inhibidores o antagonistas de CXCR4 podrían ser agentes anticancerígenos potenciales para reprimir tanto EMT y metástasis en los ganglios linfáticos(32).

Microambiente tumoral.

Las bacterias orales están implicadas también con el papel de las quimiocinas en el cáncer oral, por ejemplo *P. gingivalis* (ver Biología molecular. Cáncer oral) tiene la capacidad de retrasar la apoptosis mediante la activación de la vía Jak1 / STAT3 / Akt, disminuyendo la expresión de caspasa 3 y caspasa 9, con lo cual colabora con la carcinogénesis. Simultáneamente promueve la invasión mediante la inducción de MMP9, la presencia de *P. gingivalis* aumenta la producción de IL-6 e IL-8, además en un estudio se encontró que esta bacteria podría suprimir la secreción de CXCL9, CXCL10 y CXCL11, lo que podía promover la neovascularización y así favorecer el crecimiento tumoral.(12)

Como se ha mencionado anteriormente (Biología molecular. Cáncer oral) el desarrollo de los procesos tumorales implica interacciones entre las células cancerosas y las células estromales adyacentes al tumor, entre ellas se

encuentran los fibroblastos asociada al cáncer (CAF) que representan las células más importantes del estroma y juegan un papel importante en la tumorigénesis, son capaces de estimular la proliferación celular, así como la señalización del receptor tirosina quinasa y la síntesis de las proteínas implicadas en la remodelación de la matriz extracelular como MMP3.(34)

CAF produce especies reactivas de oxígeno (ROS), el estrés oxidativo estimula la expresión de proteínas en la progresión del ciclo celular, con ello conduce a la promoción de la proliferación, migración, invasión y crecimiento tumoral. Por otra parte, la producción de ROS activa la vía de señalización PI3K / AKT-mTOR, esta cascada de señalización provoca en los CAF la estimulación de STAT3 y la activación de NF-kB, con lo que se induce la producción CCL2. ROS-PI3K / AKT-CCL2 representa una forma de retroalimentación positiva en los CAF, de tal manera que un aumento en los niveles de ROS da lugar a una mayor expresión CCL2 y altos niveles de CCL2 genera más producción de ROS. Sin embargo, las células no pueden mantener niveles muy altos de ROS porque inducen daño al ADN y apoptosis celular. El aumento de la secreción CCL2 favorece la proliferación, migración y crecimiento del tumor, a través de sus efectos paracrinos sobre las células tumorales. En particular, la liberación de CCL2 en el entorno extracelular de las células cancerosas puede crear un microambiente favorable para el crecimiento tumoral.(34)

Se sabe que CCL2 funcionan como un quimioatrayente que recluta activamente monocitos al sitio de inflamación y se asocia con metástasis en ganglios linfáticos, así como infiltración de macrófagos en la cavidad oral. La metástasis en los ganglios linfáticos se correlaciona con la expresión de STAT3. Además, la expresión y la actividad de NF-kB está presente en pacientes con cáncer oral de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) regulando la supervivencia celular, el crecimiento tumoral y las

expresiones de citocinas y quimiocinas. Por lo que se piensa que la activación de STAT3 y NF- κ B es la principal razón de la expresión de CCL2 entre COCE y CAF.(34)

En estudios recientes en ratones se demostró que la inhibición de CCL2 redujo la carga tumoral de cáncer oral, lo que sugiere que representa un potencial terapéutico para su tratamiento, mediante la inhibición de CCL2 en CAF o la aplicación de anticuerpos neutralizantes CCL2.(34)

Por otra parte en estudios experimentales se ha demostrado que para evitar el estrés oxidativo las células utilizan la actividad antioxidante de algunas enzimas, como catalasa y superóxido dismutasa, este hallazgo sugiere que la inhibición de la producción de ROS en células de cáncer podría ser una estrategia terapéutica eficaz (terapia anti-oxidante) para el cáncer.(34)

Implicación clínica.

En la actualidad, se sabe que el cáncer oral de células escamosas posee una tasa de supervivencia baja (ver cáncer oral generalidades) por lo que es de suma importancia la detección temprana de la enfermedad para poder obtener mejoría en el tratamiento y, en consecuencia, la tasa de supervivencia.(35) Algunos autores han encontrado el valor de las quimiocinas como medio diagnóstico y pronóstico en relación a tumores de cabeza y cuello.

La saliva ha sido utilizada para el diagnóstico de varias enfermedades sistémicas, y su uso para el diagnóstico de cáncer oral se ha buscado intensamente,(35) el conocimiento de que los biomarcadores se pueden medir e indicar fácilmente en saliva tiene importantes implicaciones en la práctica clínica y pueden abrirse nuevas estrategias para el diagnóstico,

pronóstico(36) y hay indicios de que puede ser posible utilizar nuestra mejor comprensión de las quimiocinas asociadas con progresión de la enfermedad, metástasis e invasión ósea para desarrollar nuevos métodos para el tratamiento de cáncer oral. Los pacientes con cáncer oral y lesiones potencialmente malignas tendrán niveles elevados de quimiocinas específicas en los fluidos orales y de esa manera se pueden utilizar como biomarcadores tanto de la detección temprana de la enfermedad, como en la progresión a la malignidad.(19)

Muchas quimiocinas pueden ser secretadas al espacio extracelular, por lo que es lógico que haya un interés en estudiarlas como posibles biomarcadores circulantes a través de diversos fluidos, como sangre, saliva u orina. En un estudio comparativo de sujetos con cáncer oral comparado con sujetos con leucoplasia y sanos se encontró que CCL2 y CCL3 están asociados a la progresión de COCE y que la relación entre dichos marcadores se correlaciona con la clasificación TNM, el grado de diferenciación y tabaquismo. Así como también puede diferenciar a los sujetos con cáncer y leucoplasia de los sanos.(37)

A través de la prueba de ELISA, un estudio reciente evaluó la saliva de pacientes con cáncer oral y se evaluaron las quimiocinas inflamatorias (CXCL8, CXCL10, y CCL2) y quimiocinas homeostáticas (CXCL4, CCL14 y CCL18). Se encontró que el carcinoma da lugar a un cambio en la composición de quimiocinas en la saliva con un aumento significativo de CXCL8, CXCL10, y CCL14 antes de la terapia, hallazgo que no se presentó después de la terapia.(19)

Un grupo de investigadores ha estudiado la diferencia en los niveles salivares de IL8 mediante el uso de ELISA, para diferenciar entre lesiones malignas y lesiones premalignas en comparación con pacientes sano. Sus

resultados revelaron diferencias significativas en los niveles de los tres grupos, por lo que han sugerido que es posible monitorizar la transformación maligna de las lesiones orales premalignas mediante el uso de niveles salivales de esta quimiocina.(35)

Sin embargo, también se han realizado hallazgos negativos en relación al uso de la expresión de quimiocinas como marcadores diagnóstico. En un estudio de la expresión de RNA mensajero e inmunohistoquímica se midió y estudió la expresión de las quimiocinas CCL19, CCL21 y el receptor CCR7 en COCE así como su relación con metástasis a ganglios linfáticos cervicales. Como conclusión los autores establecieron que probablemente CCL19 y CCL21 no están asociados a metástasis ganglionar y que quizás algún otro eje como CXCR4/CXCL12 podrían participar en dicho proceso.(38)

En un estudio con muestras de tejido embebidas en parafina se concluyó que una alta expresión de CXCR4 puede servir como factor pronóstico negativo en tumores malignos de cabeza y cuello y que además ésta evidencia debería servir para plantear como blanco terapéutico a dicha quimiocina en relación con el desarrollo de metástasis.(39)

CONCLUSIONES

Una neoplasia se desarrolla cuando las células normales adquieren alteraciones genéticas, tales como promoción de la proliferación, supervivencia celular, angiogénesis, motilidad y metástasis, características que le permiten transformarse en tejido displásico, y posteriormente en tejido neoplásico. Las quimocinas juegan un papel importante en todas éstas características debido a que prolongan la respuesta inflamatoria y gracias a su propiedad quimiotáctica favorecen el reclutamiento de leucocitos, cuya función es proteger al organismo a través de la liberación de mediadores inflamatorios como quimiocinas, confiriendo las condiciones ideales para el desarrollo tumoral.

El mecanismo por el cual participan las quimiocinas en el desarrollo y limitación de neoplasias malignas es amplia y compleja pues involucra una compleja red de comunicaciones entre las células tumorales, inmunitarias, fibroblastos, etc. En el caso de cáncer oral existe un campo fértil para entender la participación de estas moléculas en procesos como la diseminación.

Aún existe un desconocimiento sobre la relación microorganismos/agentes cancerígenos-quimiocinas-cavidad oral. Ahondar en su conocimiento puede conducir a encontrar aplicaciones clínicas pues diversos estudios han mostrado la utilidad de las quimiocinas como biomarcadores diagnóstico y pronóstico, así como también el desarrollo de antagonistas de receptores de quimiocinas han mostrado resultados prometedores que podrían conducir al desarrollo de nuevas terapias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chow MT, Luster AD. Chemokines in cancer. *Cancer immunology research*. 2014;2(12):1125-31.
2. Brener IV, Mancera NGI, Eljure EE, Bravo FA. Retraso en el diagnóstico de cáncer en cavidad bucal y anexos como factor clave para el pronóstico. *Revista ADM*. 2014;71(4):188-91.
3. Albornoz López del Castillo C, Rivero Pérez O, Bastian Manso L. Avances en el diagnóstico de las lesiones cancerizables y malignas del complejo bucal. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2010;14(5):0-.
4. Francisco G-HJ. Factores que impactan en el pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral. *Clinical case*. 2010;9(3):110.
5. Rivera JC, Nacif ES, Romero MGG, Flores MRR. Cáncer oral en México. Revisión bibliográfica y presentación de caso clínico.
6. Álvarez Martínez E, Preciado A, Montoya Fernández SA, Jiménez Gómez R, Posada A. Características clínico-histopatológicas del carcinoma escamocelular bucal, Colombia. *Revista Cubana de Estomatología*. 2010;47(1):81-95.
7. Meza García G, Muñoz Ibarra J, Páez Valencia C, Cruz Legorreta B, Aldape Barrios B. Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México: Experiencia de cinco años. *Avances en Odontoestomatología*. 2009;25(1):19-28.
8. Martínez-Cortez IA, Martínez-Mejía VJ, Amezcua-Rosas G, Gonzalez-Gonzalez R, Carreon-Burciaga G, Palacio-Gastelum MG, et al. Diagnóstico tardío de carcinoma escamo celular en boca: reporte de caso. *International journal of odontostomatology*. 2011;5(3):240-4.
9. Patel SG, Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(4):242-58.
10. Rivera C, Venegas B. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncology letters*. 2014;8(1):7-11.
11. Owen JA, Punt J, Stranford SA. *Kuby. Inmunología*. 7 ed: Mc Graw Hill; 2014.
12. Sahingur SE, Yeudall WA. Chemokine Function in Periodontal Disease and Oral Cavity Cancer. *Frontiers in immunology*. 2015;6.
13. Pello O, Rodríguez-Frade J, Martínez-Muñoz L, Mellado M. Modulación del tráfico leucocitario: Papel de las quimiocinas y de los opioides. *Rev Inmolog*. 2006;25(1):39-49.
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 8 ed. España: Elsevier; 2015. 537 p.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
16. Rivera C. Essentials of oral cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(9):11884.
17. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(7):540-50.
18. Miyazaki H, Patel V, Wang H, Edmunds RK, Gutkind JS, Yeudall WA. Down-regulation of CXCL5 inhibits squamous carcinogenesis. *Cancer research*. 2006;66(8):4279-84.

19. Prasad G, McCullough M. Chemokines and cytokines as salivary biomarkers for the early diagnosis of oral cancer. *International journal of dentistry*. 2013;2013.
20. Rao SK, Pavicevic Z, Du Z, Kim J-G, Fan M, Jiao Y, et al. Pro-inflammatory genes as biomarkers and therapeutic targets in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(42):32512-21.
21. Mignogna MD, Fedele S, Russo LL, Muzio LL, Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? *Oral oncology*. 2004;40(2):120-30.
22. Reers S, Pfannerstill A-C, Rades D, Maushagen R, Andratschke M, Pries R, et al. Cytokine changes in response to radio-/chemotherapeutic treatment in head and neck cancer. *Anticancer research*. 2013;33(6):2481-9.
23. Neiva KG, Zhang Z, Miyazawa M, Warner KA, Karl E, Nör JE. Cross talk initiated by endothelial cells enhances migration and inhibits anoikis of squamous cell carcinoma cells through STAT3/Akt/ERK signaling. *Neoplasia*. 2009;11(6):583-IN14.
24. Chuang JY, Yang WH, Chen HT, Huang CY, Tan TW, Lin YT, et al. CCL5/CCR5 axis promotes the motility of human oral cancer cells. *Journal of cellular physiology*. 2009;220(2):418-26.
25. Guo N, Liu F, Yang L, Huang J, Ding X, Sun C. Chemokine receptor 7 enhances cell chemotaxis and migration of metastatic squamous cell carcinoma of head and neck through activation of matrix metalloproteinase-9. *Oncology reports*. 2014;32(2):794-800.
26. Weng C-J, Chien M-H, Lin C-W, Chung T-T, Zavras A-I, Tsai C-M, et al. Effect of CC chemokine ligand 5 and CC chemokine receptor 5 genes polymorphisms on the risk and clinicopathological development of oral cancer. *Oral oncology*. 2010;46(10):767-72.
27. Muller A, Sonkoly E, Eulert C, Gerber PA, Kubitza R, Schirlau K, et al. Chemokine receptors in head and neck cancer: association with metastatic spread and regulation during chemotherapy. *International journal of cancer*. 2006;118(9):2147-57.
28. Oue E, Lee J-W, Sakamoto K, Imura T, Aoki K, Kayamori K, et al. CXCL2 synthesized by oral squamous cell carcinoma is involved in cancer-associated bone destruction. *Biochemical and biophysical research communications*. 2012;424(3):456-61.
29. Tang C-H, Chuang J-Y, Fong Y-C, Maa M-C, Way T-D, Hung C-H. Bone-derived SDF-1 stimulates IL-6 release via CXCR4, ERK and NF- κ B pathways and promotes osteoclastogenesis in human oral cancer cells. *Carcinogenesis*. 2008;29(8):1483-92.
30. Raghuwanshi SK, Su Y, Singh V, Haynes K, Richmond A, Richardson RM. The chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 couple to distinct G protein-coupled receptor kinases to mediate and regulate leukocyte functions. *The Journal of Immunology*. 2012;189(6):2824-32.
31. Lee C-H, Syu S-H, Liu K-J, Chu P-Y, Yang W-C, Lin P, et al. Interleukin-1 beta transactivates epidermal growth factor receptor via the CXCL1-CXCR2 axis in oral cancer. *Oncotarget*. 2015;6(36):38866-80.
32. Onoue T, Uchida D, Begum NM, Tomizuka Y, Yoshida H, Sato M. Epithelial-mesenchymal transition induced by the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 system in oral squamous cell carcinoma cells. *International journal of oncology*. 2006;29(5):1133-8.

33. Lee C-C, Ho H-C, Su Y-C, Lee M-S, Hung S-K, Lin C-H. MCP1-Induced Epithelial–Mesenchymal Transition in Head and Neck Cancer by AKT Activation. *Anticancer research*. 2015;35(6):3299-306.
34. Li X, Xu Q, Wu Y, Li J, Tang D, Han L, et al. A CCL2/ROS autoregulation loop is critical for cancer-associated fibroblasts-enhanced tumor growth of oral squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2014;35(6):1362-70.
35. Osman TA, Costea DE, Johannessen AC. The use of salivary cytokines as a screening tool for oral squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. 2012;16(2):256.
36. Elashoff D, Zhou H, Reiss J, Wang J, Xiao H, Henson B, et al. Prevalidation of salivary biomarkers for oral cancer detection. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2012;21(4):664-72.
37. Ding L, Li B, Zhao Y, Fu Y-F, Hu E-L, Hu Q-G, et al. Serum CCL2 and CCL3 as potential biomarkers for the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Tumor Biology*. 2014;35(10):10539-46.
38. Oliveira-Neto HH, de Souza PPC, Da Silva MRB, Mendonça EF, Silva TA, Batista AC. The expression of chemokines CCL19, CCL21 and their receptor CCR7 in oral squamous cell carcinoma and its relevance to cervical lymph node metastasis. *Tumor Biology*. 2013;34(1):65-70.
39. Rave-Fränk M, Tehrany N, Leu M, Beissbarth T, Reichardt HM. Prognostic value of CXCL12 and CXCR4 in inoperable head and neck squamous cell carcinoma. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2016;192(1):47-54.

GLOSARIO

Actina: Proteína globular que forma los microfilamentos, uno de los tres componentes fundamentales del citoesqueleto de las células.

Adenilato ciclasa: Enzima liasa que inicia la conversión del adenosintrifosfato (ATP) en adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), que a su vez es un mediador de muchas actividades fisiológicas.

Angiogénesis: Proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes.

Antioxidante: Sustancias que tienen la capacidad de retardar o prevenir la oxidación en presencia de oxígeno, es decir, se encargan de contrarrestar los efectos nocivos de los radicales libres.

AP-1 (Proteína activadora 1): Factor implicado en la regulación de la expresión de genes relacionados con la respuesta a diversos estímulos, como citoquinas, factores de crecimiento, estrés e infecciones virales o bacterianas. Por lo que controla procesos celulares incluyendo diferenciación, proliferación y apoptosis.

Apoptosis: Muerte celular programada, proceso ordenado por el que la célula muere ante estímulos extra o intracelulares. Fundamental para el mantenimiento de la homeostasis del número de células y en la defensa frente a patógenos.

Autocrino: Efecto que una sustancia ejerce sobre la célula que la produjo.

Bax y Bak: Proteínas pro-apoptóticas, pertenecientes a la familia de Bcl2.

Bcl-2: Familia de proteínas que regulan procesos de permeabilización mitocondrial y constituyen un punto clave en la vía intrínseca de apoptosis.

Biomarcadores: Se utiliza para medir una interacción entre un sistema biológico y un agente de tipo químico, físico o biológico, la cual es evaluada como una respuesta funcional o fisiológica, que ocurre a nivel celular o molecular y además está asociada con la probabilidad del desarrollo de una enfermedad.

Carcinogénesis: Conjunto de fenómenos que determinan la aparición y desarrollo de un cáncer.

Carcinoma adenoideo quístico (ACC): Tumor maligno que aparece en las glándulas salivares y que está formado por células cúbicas.

Carcinoma de células escamosas (SCC): Cáncer que empieza en las células escamosas, que son células delgadas y planas. También se llama carcinoma epidermoide.

Carcinoma in situ: Grupo de células anormales que permanecen en el mismo lugar en el que se formaron. No se diseminaron. También se llama enfermedad en estadio 0.

Caspasa 3: Caspasa iniciadora, procesa las formas inactivas de las caspasas efectoras, activándolas.

Caspasa 9: Caspasa efectora, una vez activada procesa otros sustratos proteicos que mediarán en las distintas vías de apoptosis.

Caspasas: Grupo de proteínas perteneciente al grupo de las cisteín-proteasas, caracterizadas por presentar un residuo de cisteína que media la ruptura de otras proteínas. Son mediadores esenciales de los procesos de apoptosis, también están implicadas en procesos de maduración proteica como en el caso de mediadores del sistema inmune del tipo de la interleucinas.

CDKN2A (Inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina): Es una proteína supresora de tumores, tiene un papel importante en la regulación del ciclo celular.

Células endoteliales: Son células epiteliales planas de una sola capa que recubren el interior de vasos sanguíneos y el corazón.

Células madre: Células con capacidad de autorrenovación (es decir, producir más células madre) y de originar células hijas comprometidas en determinadas rutas de desarrollo, que se convertirán finalmente por diferenciación en tipos celulares especializado.

Células mesenquimales: También conocidas como células madre estromales o MSC, son células multipotenciales primitivas, con morfología fibroblastoide, originadas a partir del mesodermo, con la capacidad de diferenciarse en diversos tipos de células, incluyendo osteocitos, condrocitos, adipocitos, mioblastos, cardiomiocitos, neuronas y astrocitos.

Ciclina D1: Proteína que se caracteriza por incrementar drásticamente y a intervalos su concentración a lo largo del ciclo celular. Las ciclinas funcionan como reguladores de las quinasas dependientes de ciclinas o Cdk.

Cisplatino: Medicamento basado en el platino usado en quimioterapia para el tratamiento de varios tipos de cáncer, entre los que se incluyen sarcomas y carcinomas.

Cisteína: Aminoácido polar no cargado a pH neutro. Su símbolo es C y Cys, contiene azufre, al igual que la metionina, conteniendo un grupo tiol (-SH). A pH ligeramente básico este grupo se oxida y dos cisteínas pueden unirse por enlace disulfuro formándose la cistina.

Citocinas: Son un conjunto de proteínas que regulan interacciones de las células del sistema inmune. Su función inmunorreguladora es clave en la respuesta inmune, en la inflamación y en la hematopoyesis de distintos tipos celulares.

Citocromo C: Proteína pequeña, que funciona como transportador electrónico mitocondrial. En la apoptosis Bcl-2 produce un poro en la membrana externa de las mitocondrias que permite la liberación de numerosas proteínas del espacio intermembrana; entre ellas, el citocromo c, que una vez en el citosol, activa un complejo proteico llamado "apoptosoma", que activa directamente a la caspasa-9

Diferenciación: Proceso por el cual las células de un linaje celular concreto sufren modificaciones en su expresión génica, para adquirir la morfología y las funciones de un tipo celular específico y diferente.

Displasia: Anomalía en el desarrollo de un tejido, de un órgano o de una parte anatómica del organismo.

E-cadherina (cadherina epitelial): Forma parte de las moléculas de adhesión celular (CAM) y es responsable de la adhesión célula-célula dependiente de Ca²⁺ en tejidos epiteliales. Intervienen en reconocimiento celular, la morfogénesis y supresión de tumores.

ELISA: Acrónimo para enzimoimmunoanálisis de adsorción. Se trata de un examen de laboratorio comúnmente usado para detectar anticuerpos en sangre.

Eosinófilo: Se refiere a la apariencia de las células y estructuras vistas en cortes histológicos que toman el color de la tinción de eosina, tinte de color rosa brillante que tiñe el citoplasma y proteínas extracelulares.

Eritroplasia: Es definida como un parche rojo que no puede ser clínica ni patológicamente diagnosticada como cualquier otra condición.

ERK: Quinasas reguladas por señales extracelulares, llamadas MAP quinasas.

Estrés oxidativo: Estado de la célula en la cual se encuentra alterada la homeostasis óxido-reducción intracelular, este desbalance se produce a causa de una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno y/o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes, conduciendo a daño celular.

Estroma: Tejido conjuntivo que constituye la matriz o sustancia fundamental de un órgano y sostiene los elementos celulares que lo conforman.

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF): Aumenta el índice de actividad mitótica y síntesis de ADN facilitando la proliferación de varias células precursoras, como el condroblasto y osteoblasto, que forman el tejido fibroso, de unión y soporte del cuerpo.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF – A): Proteína señalizadora implicada en la angiogénesis, estimula la migración de monocitos/macrófagos, neuronas, células epiteliales renales y células tumorales, también es un vasodilatador e incrementa la permeabilidad vascular.

Factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Proteína que se encuentra en la superficie de algunas células a la cual se une el factor de crecimiento epidérmico y hace que las células se multipliquen. También se llama ErbB1, HER1, y RFCE.

Factor de crecimiento transformante- β (TGF- β): Citocina implicada en procesos celulares como hematopoyesis, proliferación, angiogénesis, diferenciación, migración y apoptosis celular.

Factor de necrosis tumoral (TNF): Proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células inmunes, interviene en la inflamación, apoptosis y la destrucción articular secundaria a la artritis reumatoide.

Factor de respuesta sérico (SRF): Se trata de un gen MADS-box (una superfamilia de factores de transcripción), que se une a elementos de respuesta a suero del tipo C-Fos. Está implicado en la regulación de genes involucrados en mecanismos esenciales de la fisiología celular, como el ciclo celular, la apoptosis, el crecimiento celular, la diferenciación celular, etc.

Factor nuclear-kappa B (NF- κ B): Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN y está implicado en la respuesta celular frente a estímulos como estrés, citocinas, radiación ultravioleta y antígenos bacterianos o virales.

Fosfolipasa C: También llamada fosfoinositida fosfolipasa C (PLC) es una familia de enzimas intracelulares y de membrana que participa en los procesos de transducción de señales. Pertenecen a la familia de las hidrolasas, es decir, actúan rompiendo enlaces diéster fosfóricos utilizando agua.

Fosforilación: Adición de un grupo fosfato a cualquier otra molécula, es uno de los principales mecanismos de regulación de la actividad de proteínas y enzimas.

GDP: Guanosín difosfato, nucleótido difosfato, producto de la defosforilación del GTP por parte de GTPasas, como, por ejemplo, las proteínas G implicadas en la transducción de la señal.

GTP: Guanosín trifosfato, nucleótidos trifosfato usado en el metabolismo celular. Es utilizado como moneda energética, además es el precursor de la base guanina en la síntesis de ADN (replicación) y en la de ARN (transcripción), cuando se asocia a proteínas G, el GTP actúa como segundo mensajero, activando a la proteína G al unirse a ésta.

HIF1A: Factor de transcripción encontrado en células a bajas concentraciones de oxígeno. Juega un papel esencial en la respuesta celular y sistémica a la hipoxia.

HIF2A: Factor de transcripción implicado en la inducción de genes regulados de oxígeno.

Hiperplasia: Aumento anormal de tamaño que sufre un órgano o un tejido orgánico debido al incremento del número de células normales que lo forman.

Hipoxia: Estado en el cual el cuerpo completo, o una región del cuerpo, se ve privado del suministro adecuado de oxígeno.

Homeostasis: Es el equilibrio del medio interno. Los mecanismos homeostáticos actúan mediante procesos de retroalimentación y control.

IL-1 (Interleucina-1): Citocina producida principalmente por macrófagos activados. Se produce como respuesta a infecciones, lesión o estrés. Es un mediador clave en la respuesta inflamatoria ocasionando fiebre, neutrofilia y producción de proteínas de fase aguda.

IL-1 α : Es mayormente intracelular y termina adherida a la membrana celular con ciertos efectos paracrinós en el entorno de la célula secretora.

IL-1 β : Es secretada a la circulación e interacciona con receptores tipo I, que se encuentran sobre la mayoría de las células y parece ser el mediador de las respuestas clásicas de la IL-1, y tipo II, que se encuentran sobre linfocitos B, neutrófilos, monocitos y células de la médula ósea.

IL-4 (interleucina-4): Glicoproteína del grupo de las citocinas, producida por las células T de tipo 2 (Th2), basófilos, mastocitos y eosinófilos activados. Participa en la regulación del sistema inmunitario y es un potente inhibidor de la apoptosis.

IL-6 (Interleucina-6): Glicoproteína secretada por macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Tiene actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.

Inmunoterapia: Inmunización pasiva de un individuo mediante la administración de anticuerpos específicos, generalmente contenidos en un suero, que se realiza con fines curativos o preventivos.

Integrinas: Forman parte de las moléculas de adhesión celular (CAMs: Cell Adhesion Molecules). Son proteínas de membrana formadas por dos cadenas, alfa y beta.

Interferón: Son glicoproteínas de la clase de las citocinas que reciben su nombre debido a su capacidad para interferir en la replicación de los virus, también activan células inmunes, como macrófagos y células NK, incrementan el reconocimiento de células cancerígenas o infecciones al dinamizar la presentación de antígenos a los linfocitos T.

Intravasación: Invasión de las células cancerosas a través de la membrana basal en un vaso sanguíneo o linfático.

JAK/STAT: La vía de señalización JAK/STAT involucra tres elementos. 1 Receptor de ligando, son receptores de citocinas, de ahí su función en la respuesta inmunológica; 2 Proteínas JAK asociadas al receptor en el interior de la célula; y 3 Proteínas STAT, cuya función es actuar como factores de transcripción una vez activadas por fosforilación.

Leucoplasia: Lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede caracterizarse como ninguna otra lesión conocida y con una elevada tendencia a convertirse en un cáncer oral.

Ligando: Molécula capaz de ser reconocida por otra provocando una respuesta biológica.

Liquen plano oral: Se define como una enfermedad inflamatoria de la piel y membranas mucosas que presentan brotes y pápula blanquecina, como lesión elemental. Es un trastorno autoinmune.

MAPK: Las vías de la MAP cinasas, MAP quinasas, vía MAPK/ERK o vía MAPK (proteína quinasas activadas por mitógenos) es una ruta de transducción de señal que se sitúa corriente abajo de los receptores tirosina quinasas así como la mayoría de receptores para citocina, regula la transcripción modificando la actividad de proteínas, modulando la expresión de distintos genes.

Mdm2: Proteína que actúa como un importante regulador negativo del supresor tumoral p53.

Metaloproteasa o metaloproteínasa de la matriz (MMP): Son enzimas que descomponen colágeno, se encuentra en los espacio entre las células de los tejidos. Estas son relevantes en la participación de procesos como curación de heridas, la angiogénesis y la metástasis de células tumorales.

Metástasis: Cuando el cáncer se propaga desde la parte del cuerpo donde comenzó (sitio primario) a otras partes del cuerpo.

Motivo ELR: Secuencia específica de aminoácidos (motivo) de ácido glutámico-leucina-arginina (ELR).

MYC: Familia de protooncogenes que se encuentran en las células y codifican proteínas del núcleo de la célula que se unen al ADN y facilitan su transcripción, regulan por lo tanto la actividad de otros genes.

Neoplasia: Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno.

NF2: El gen NF2 codifica una proteína llamada schwannomina o merlina, cuya función en la unión del citoesqueleto con la membrana plasmática.

NOTCH: Proteína transmembranal que sirve como receptor de señales extracelulares y que participa en varias rutas de señalización, desempeña un papel fundamental en las diferentes etapas del desarrollo celular como la proliferación, crecimiento, diferenciación y apoptosis.

Osteólisis: Proceso de destrucción del tejido óseo.

P53: Gen supresor que codifica una proteína nuclear de 53 Kd. Su función es la regulación del ciclo celular ante un daño del DNA, deteniendo el ciclo en G1, antes de que se duplique el ADN. Si se repara la lesión el ciclo continúa, pero si no se

repara se induce la apoptosis de la célula mediante la expresión de genes como bax. Se le ha denominado "guardián del genoma".

Paracrino: Se refiere a que la secreción química afecta a una célula vecina a la célula emisora.

PI3K (fosfoinositol 3-quinasa): Familia de enzimas. Su vía de señalización es crucial en numerosos aspectos del crecimiento y la supervivencia celular. Esta vía es estimulada fisiológicamente como consecuencia de muchos factores de crecimiento y factores reguladores.

PKB/AKT: Familia de proteínas, también llamadas proteína quinasa B (PKB), juega un importante rol en la señalización celular, se relaciona con el crecimiento y la supervivencia celular.

PKC: Proteína quinasa C, es una familia de proteínas quinasa consistente en al menos 10 isoformas

Proliferación celular: Es el incremento del número de células por división celular, regulado por el genoma, es característica de cada tipo celular gracias a los distintos receptores de factores de crecimiento.

Proteasoma: Complejo macromolecular cuya función es la degradación de proteínas.

Proteína del retinoblastoma (pRB o Rb): Proteína supresora de tumores que se encuentra alterada en muchos tipos de cáncer, inhibe la progresión del ciclo celular antes de la entrada en mitosis.

Protooncogén: Son genes cuyos productos promueven el crecimiento y la división de la célula. Codifican factores de transcripción que estimulan la expresión de otros genes, moléculas de transducción de señales que estimulan la división celular y reguladores del ciclo celular.

Queratinocitos: Son las células que forman la mayor parte de la epidermis, se organizan formando un epitelio estratificado plano queratinizado. Sintetizan queratinas.

Quimioatrayente: Sustancias orgánicas o inorgánicas que poseen efecto inductor de quimiotaxis en células móviles.

Quimioluminiscencia: Se define como la energía en forma de luz que dejan escapar dos componentes químicos al ser mezclados y provocar una reacción.

Quimiotaxis: Reacción de orientación de los organismos celulares libres como respuesta a un estímulo químico.

RAF: Protooncogén también conocido como c-RAF, funciona abajo en la cascada de señalización de la subfamilia Ras de las GTPasas de membrana asociada.

RANKL: Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B, es una importante molécula del metabolismo óseo. Su principal función es la activación de los osteoclastos.

RAS: Proteína clave en muchas rutas en las que la unión de los factores de crecimiento, con sus receptores celulares provocan diferentes vías de transducción de señales como efectos mitogénicos que afectan a la proliferación y diferenciación celular. Es especialmente importante en la activación de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK).

Receptores tirosina quinasa (EGF): Regulan la proliferación y diferenciación, supervivencia y modulación del metabolismo celular. Decenas de moléculas de señalización funcionan con este tipo de receptores, entre ellas abundan factores de crecimiento y citoquinas. Están constituidos por una sola cadena polipeptídica que presenta un dominio extracelular de unión al ligando y un dominio intracelular con actividad catalítica tirosina-quinasa, unidos mediante un dominio transmembranal.

Rho: Son hexámeros proteicos de la familia de las helicasas. Constituyen un método de terminación de la transcripción alternativo al habitual (las secuencias de terminación palindrómicas en las que el transcrito primario se vuelve autocomplementario y se disocia de la ARN Polimerasa).

RNA mensajero: Ácido ribonucleico que contiene la información genética procedente del ADN del núcleo celular a un ribosoma en el citoplasma, es decir, el que determina el orden en que se unirán los aminoácidos de una proteína.

ROS (especies reactivas de oxígeno): Son un conjunto de moléculas reactivas producidas en algunos procesos metabólicos en los que participa el oxígeno. Entre ellas iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos. Su gran reactividad se debe a que poseen electrones desapareados que les hace reaccionar con otras moléculas orgánicas en procesos de óxido-reducción.

Senescencia celular: Proceso iniciado como respuesta al estrés y daño, constituye una ruta alternativa de respuesta a la apoptosis y es de vital importancia para suprimir la formación de células cancerígenas.

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido, es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base nitrogenada de una secuencia del genoma.

Src: Protooncogen tirosina-quinasa, fosforila residuos de tirosina específicos en otras proteínas. Un nivel elevado de actividad sugiere la progresión del cáncer mediante la promoción de otras señales.

STAT (Transductor de señal y activador de transcripción): En presencia de citoquinas y factores de crecimiento, son fosforilados por un receptor asociado a tirosin kinasas, lo que les permite formar homo- o heterodímeros que se translocan al núcleo donde actuarán como activadores de la transcripción.

Vía de la Ras/MAP cinasas: La señal se transporta mediante GRB2 (proteína de unión al receptor el factor de crecimiento 2) y de SOS (daño al ADN) a Ras (una proteína G monomérica). Esta Ras, ya activada, estimula a tres proteínas quinasas que actúan de forma secuencial y que culmina con la activación de la MAP quinasa, que es una serín treonín cinasa capaz de traslocarse al núcleo para ahí regular la transcripción modificando la actividad de proteínas(incluyendo factores de transcripción), modulando así la expresión de distintos genes.

Vía de señalización PI3K / AKT-mTOR: Vía de señalización intracelular importante en la regulación del ciclo celular . Por lo tanto, está directamente relacionado con senescencia, proliferación, cáncer y longevidad.

Virus Epstein Barr: Virus de la familia de los herpesvirus, representa la mayor causa de mononucleosis aguda infecciosa.

VPH: Virus ADN pertenecientes a la familia de los *Papillomaviridae* que representa una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes.