



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO COMO FACTOR DE
RIESGO PARA EL CÁNCER ORAL

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

VIRIDIANA MARGARITA FUENTES GARDUÑO

TUTOR: Dra. ADRIANA PÉREZ SORIA

ASESORES: Mtra. GABRIELA FUENTES MORA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A mi hija, Andrea Paola

Por enseñarme la razón por la que estamos aquí,

Y el porqué del amor que nos tenemos la una a la otra,

es tan inmenso que no se puede describir. . .

A mis Padres por apoyarme incondicionalmente y proveerme todo lo necesario para ser una mujer competente.

A mi Hermana, por ser mi compañera y regañadientes constante.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme el conocimiento necesario para ser una buena profesional.

A mis Profesores por enseñarme la vocación por esta profesión.

A mi Profesora Gabriela Mora, por siempre apoyarme en el transcurso de la carrera.

A mi Tutora por brindarme su tiempo y su dedicación.

A mis compañeros por enseñarme el trabajo en equipo.

ÍNDICE

CONTENIDO	PAG.
Resumen	5
Introducción	6
Planteamiento y justificación del problema	6
Objetivos	7
Contenido temático	8
Virus	8
Virus del Papiloma Humano (VPH)	11
Carcinoma de cabeza y cuello	22
Cáncer oral	24
Células troncales de Cáncer	25
Virus del Papiloma Humano y CSC	32
CSC en Carcinoma Oral	32
Metodología o propuesta a implementar	34
Resultados y experiencias	35
Discusión	36
Conclusiones	38
Material Visual	39
Gráficas	39
Figuras	40
Tablas	47
Bibliografía	52

RESUMEN

La infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) es muy común. La enfermedad se origina por virus de morfología icosaédrica pertenecientes a la familia Papillomaviridae, con capacidad de infectar a las células basales del epitelio y transformar su genoma, provocando una proliferación celular incontrolable, sin inducir la reparación o apoptosis. La transformación de las células, se evidencia con lesiones epiteliales de diversos grados de malignidad.

A pesar de que el VPH representa una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes, se cree que algunos tipos de virus también pueden generar cáncer. Actualmente se busca su asociación con diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer oral.

La asociación entre el VPH y el cáncer resulta muy controversial. La presente investigación documental, analiza la información reciente y plantea una opinión personal sobre dicha asociación.

INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.

Se ha determinado que el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello, es el resultado de múltiples factores, como el aumento en el consumo de alcohol y tabaco, el tipo de alimentación, antecedentes hereditarios, exposición a ciertos agentes físicos, químicos e incluso biológicos.

Dentro de los factores biológicos se han citado ampliamente, las enfermedades de tipo inflamatorias y escasamente las enfermedades infecciosas. En éstas últimas, el Virus del Papiloma Humano (VPH), se ha señalado como un cofactor para el desarrollo de lesiones potencialmente neoplásicas o malignas.

El estudio del VPH en relación al cáncer, sugiere la asociación entre una enfermedad infecto-contagiosa y una de tipo crónico degenerativa, tal relación es poco clara y no hay evidencia de que pueda generarse. Sin embargo en el presente trabajo, se considera un posible nexo entre ambas enfermedades, inherente al comportamiento de las Células Tumorales de Cáncer (CSC).

He aquí el valor de retomar las diversas actualizaciones literarias respecto al VPH y el cáncer oral, para comprender los factores que originan que el Virus del Papiloma Humano, represente un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer oral.

OBJETIVOS

I. General

Describir la implicación del Virus del Papiloma Humano (VPH), como factor de riesgo asociado al cáncer de vías aerodigestivas superiores.

II. Específicos

- Describir la prevalencia actual de infecciones por VPH.
- Conocer la asociación del VPH con el Cáncer Oral.
- Definir la capacidad oncogénica del VPH.
- Detallar las vías de transformación neoplásica del VPH.
- Determinar si el VPH representa un riesgo para el desarrollo de la actividad Odontológica.

CONTENIDO TEMÁTICO

VIRUS

Los virus son parásitos intracelulares obligados, es decir; que necesitan de una célula huésped para completar su ciclo de vida. Los diferentes tipos de virus son estructuralmente variables, respecto al tamaño y complejidad. Sus nombres pueden describir sus características virales, las enfermedades que originan, el tejido donde se replican o la localización geográfica donde se identificaron. Actualmente el método de clasificación más aceptado, engloba características físicas y bioquímicas, como: tamaño, morfología, tipo de genoma y método de replicación. ⁽¹⁾

Los virus son capaces de producir infecciones líticas, crónicas, latentes y transformadoras, en función de la identidad de la célula hospedadora. Mantienen una relación de tipo hospedero-parásito, donde las células infectadas han desarrollado estrategias para controlar la replicación viral, mientras que los virus han desarrollado mecanismos para evadir la respuesta antiviral de la célula huésped, logrando sobrevivir en un ambiente celular hostil. ⁽²⁾

Los ADN virus, asociados con enfermedades humanas, se dividen en 7 familias, mientras los ARN virus pueden dividirse en al menos 13 familias ⁽²⁾. Como se muestra en la tabla. 1. Es a la familia *Papillomaviridae*, a donde pertenece el Virus del Papiloma Humano. ⁽³⁾

Familia *Papillomaviridae*

Su tamaño se encuentra en el rango de 50 a 55 nanómetros (nm) de diámetro. No tienen envoltura, pero cuentan con una cápside de 60nm icosaédrica (72 capsómeros). ⁽³⁾

Antiguamente todos los virus se clasificaban dentro de la misma familia debido a las similitudes morfológicas, la composición de ácidos nucleicos y el potencial de

transformación, pero las diferencias en la organización de su genoma, replicación y actividad patógena, provocó su separación ⁽⁵⁾ en dos familias:

- *Papillomaviridae*, implicada en la aparición del cáncer cervicouterino (CCU)
- *Polyomaviridae*, representados por el virus JC y BK.

Los virus de la familia *Papillomaviridae*, generan característicamente lesiones verrucosas (verrugas), e incluyen diversos serotipos de alto riesgo que se asocian al desarrollo del cáncer humano. ⁽⁴⁾

Clasificación y Tropismo

Una característica de los virus de la familia *Papillomaviridae*, es que en ellos no se pueden llevar a cabo pruebas de neutralización puesto que no existe análisis *in vitro* para determinar su potencial infeccioso, de manera que las cepas se clasifican en base a criterios moleculares.

La familia *Papillomaviridae*, se divide en 39 géneros y se habían contabilizado 205 serotipos de VPH diferentes hasta el 2016, categorizados en 5 grupos: 65 (*Alpha-papillomaviridae*), 51 (*Beta-papillomaviridae*), 84 (*Gamma-papillomaviridae*), 4 (*Mu-papillomaviridae*) y 1 sola (*Nu-papillomaviridae*). Posiblemente los VPH α -*papillomavirus*, son el género de mayor importancia médica. Como se observa en la tabla 2. Los 19 subtipos restantes corresponden a otra clasificación sin relevancia médica. ⁽²⁾

Oncogénesis viral

El cáncer es uno de los retos más interesantes en materia de investigación. Tradicionalmente se ha asociado con radiaciones ionizantes y carcinógenos químicos, pero en la actualidad se conoce que las infecciones crónicas suponen la causa de hasta un 20% de las enfermedades tumorales. De ellas, las virales han adquirido importancia desde el avance de las técnicas diagnósticas para identificar a dichos agentes. Con el estudio de dichos agentes se estableció el concepto de

virus oncogénicos. Los primeros virus oncogénicos, inicialmente conocidos como “agentes filtrables libres de células”, se descubrieron hace 100 años. ⁽⁸⁾

Los virus oncogénicos u oncovirus son un grupo de virus que producen tumores. Se clasifican, según su material genético en: ADN virus y ARN virus. En el caso del Virus del Papiloma Humano pertenece al grupo de los ADN virus.

Dentro de los cambios producidos por los oncovirus, podemos destacar dos mecanismos básicos que pueden darse simultáneamente:

- Inserción de genes transformantes virales.- Es la incorporación de genes transformantes de origen viral, en el genoma de la célula, que dan lugar a proteínas transformantes, causales de la transformación neoplásica.
- Transducción.- Incorporación de ADN celular normal al genoma de un virus, el cual, infecta a una segunda célula e introduce este segmento de ADN transducido, que se comporta como un oncogen inductor de la proliferación celular.

La oncogénesis mediada por virus, involucra la modificación de oncogenes, que pueden ser activados por diferentes mecanismos moleculares como: mutaciones puntuales, inserciones de pequeños fragmentos de ADN en lugares próximos al oncogén, deleciones, translocaciones, amplificación genética y sobreexpresión de la proteína codificada por el oncogén. En algunos casos un mismo oncogén puede ser activado por distintos mecanismos. Estas mutaciones en los oncogenes predominan sobre los genes supresores tumorales. Aunque, la inducción de tumores, también puede ser provocada por un fallo en los genes supresores tumorales. Tanto los oncogenes como los genes supresores de tumores, se encuentran normalmente alterados en el cáncer, llevando a la transformación de células normales hacia un fenotipo maligno, con cambios morfológicos propios de las células neoplásicas. ⁽⁸⁾

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Las personas pueden adquirir el VPH en el periodo perinatal por infección transplacentaria, por líquido amniótico, por auto-inoculación durante el contacto sexual y también una posible transmisión por medio de la saliva, ha sido sugerida por algunos autores (Bologna-Molina).

El virus del VPH tiene gran afinidad a las células epiteliales de la piel y mucosas; infecta específicamente las células basales del epitelio escamoso, aprovechando la división celular activa de la zona, para su replicación. Según el sitio de infección, los virus se pueden dividir en VPH cutáneos y VPH de mucosas, dependiendo del tejido susceptible. ⁽¹⁾

La mayoría de los individuos inmunocomprometidos son capaces de eliminar la infección por VPH sin manifestaciones clínicas y solo el 10% desarrollará lesiones.

VPH asociado a cáncer

Por su grado de asociación con el cáncer, los genotipos de VPH se han clasificado en genotipos de alto riesgo (VPH-AR) que comprenden los genotipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, y 59) o de bajo riesgo (VPH-BR) los cuales comprenden (11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81). ⁽⁵⁾

Generalmente, los VPH-BR ocasionan las verrugas, condilomas genitales y otras patologías benignas en la piel y mucosas, mientras las malignas se asocian a los VPH-AR. ⁽¹⁾ (Véase en la Tabla 3).

Los serotipos 16 y 18 son considerados de alto riesgo para cáncer de cavidad oral y orofaringe, mientras que los serotipos 6 y 11 son considerados de bajo riesgo y se han relacionado con el cáncer de laringe.

De acuerdo al CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades), el 2015 obtuvo la estadística del cáncer de acuerdo al sexo, evidenciando que los hombres presentaban más incidencia de cáncer orofaríngeo que las mujeres, relacionándose directamente con el consumo del tabaco. ⁽⁶⁾ (Véase Gráfica no. 1).

En los últimos 15 años, se ha observado un incremento en la incidencia del carcinoma espinocelular, siendo más frecuente en pacientes jóvenes no fumadores o bebedores, pero positivos a serotipos de VPH de alto riesgo, como el subtipo viral 16. A pesar de que, los portadores del virus incrementan su riesgo de desarrollar carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, también se ha visto que presentan un mejor pronóstico al tratamiento y supervivencia. Un estudio realizado en Estados Unidos en 2010 demostró que el carcinoma espinocelular VPH positivo, presentó una reducción del 58% de riesgo de muerte, mientras que la edad, el índice de tabaquismo y la infiltración linfática continúan siendo factores determinantes para la sobrevida.

El mecanismo por el cual el VPH genera cáncer, no ha sido del todo aclarado y resulta muy controversial. La evidencia sugiere que el potencial oncogénico del virus, se debe a su capacidad para insertar los fragmentos específicos de ADN E6 y E7 en el genoma del huésped, dando como resultado la inhibición de la expresión de factores supresores de tumores tales como p53 y Rb. Incluso, la integración del ADN viral en el genoma del huésped, es predictor de lesiones displásicas y neoplasias malignas. ⁽²⁾

Transformación celular, inducida por el VPH de alto riesgo

La oncogénesis en múltiples fases es consecuencia de sucesivas alteraciones genéticas desencadenadas por la desregulación del ciclo celular derivada de la infección por VPH's de alto riesgo (AR).

Una célula no infectada y competente en sus funciones tiene un estricto mecanismo de control que se encarga de iniciar el ciclo celular y reparar el ADN previamente a cada división celular evitando que los errores genéticos, inherentes al proceso de replicación y favorecidos por ciertos cofactores como el tabaco, se acumulen en el genoma celular.

Cada cambio genético es detectado por un complejo sistema de control de ciclo celular y reparado con la mediación de proteínas como p53 y Rb. Si la acumulación de errores es irreparable, la nueva célula recién formada, al no poder

ser reparada es eliminada en un proceso denominado apoptosis. La presencia de secuencias genómicas de los VPH's de alto riesgo es considerada por el sistema de control del ciclo celular como un evento irreparable y la célula infectada es conducida por a ese proceso de muerte con todo su contenido viral, ha conducido al desarrollo de una estrategia defensiva, por parte de los VPH-AR, encaminada a la evasión de este proceso de control celular en las células infectadas, cuyas consecuencias llevan a una predisposición a la transformación neoplásica. ⁽⁷⁾

Genoma de los Virus del Papiloma

Los genomas de todos los virus del papiloma, están organizados de forma similar. Fig. 1 Consiste en una molécula circular de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) bicatenario de 7600 a 8000 pares de bases (pb). Dicho genoma facilita la replicación lítica en las células permisivas, también puede provocar una transformación oncogénica en las células no permisivas. ⁽¹⁾

Se refieren aproximadamente diez marcos de lectura abiertos (Open Reading Frames; ORF), donde solo una hebra de ADN se utiliza como plantilla para la transcripción de los Ácidos Ribonucleicos mensajeros (ARNm) policistrónicos. ⁽³⁾

El genoma viral se divide en tres regiones genómicas (como se esquematiza en la Fig. 2 en forma lineal). La primera corresponde a una región larga de control (LCR) que representa el 10% del genoma total y tiene una función reguladora de la transcripción de los genes virales E6 y E7. La segunda es una región temprana (E, por sus siglas en inglés Early), que codifica para las proteínas no estructurales implicadas en la replicación y la oncogénesis (Genes E1, E2, E3, E4, E5, E6 y E7), suman el 50% del genoma. La tercera es una región tardía (L, por sus siglas en inglés Late), que codifica para las proteínas estructurales L1 y L2 que contienen el restante 40%. ⁽⁷⁾. Las funciones de las proteínas oncogénicas, se describen en la tabla 4.

En el año 2000, Hanahan y Weinberg sugirieron que las alteraciones del genoma de la célula cancerosa, se manifiestan en 6 características de la fisiología celular

que determinan la transformación hacia un fenotipo maligno ⁽⁹⁾ (Véase fig. 3). Las cuales son:

1. Autosuficiencia en los factores de crecimiento.
2. Insensibilidad a los factores de inhibición del crecimiento.
3. Evasión de la muerte celular programada (apoptosis).
4. Capacidad de replicación ilimitada (inmortalización).
5. Angiogénesis continuada.
6. Invasión del tejido y producción de metástasis.

Oncogenes del VPH

En esta estrategia dos regiones virales denominadas E6 y E7 de los VPH-AR son capaces de traducir sendas proteínas del mismo nombre que tiene la capacidad de bloquear y degradar respectivamente a las proteínas del ciclo celular p53 y Rb, y como consecuencia evadir la vigilancia y capacidad reparativa de las mismas sobre el ciclo celular. ⁽¹⁰⁾ Fig. 4

Si bien recordamos, el ciclo celular es un conjunto ordenado de sucesos que conducen al crecimiento de la célula y la división en dos células hijas. Donde encontramos 5 fases del ciclo celular, las cuales son:

- G1: Crecimiento celular
- S: Síntesis y replicación del ADN
- G2: Preparación para dividirse
- M: División celular-reparto del material genético o mitosis y división del citoplasma o citocinesis

Las células que se encuentran en el ciclo se denominan “proliferantes” y las que se encuentran en fase G0 (fuera del ciclo o “quiescentes”, a lo que correspondería como una quinta fase. Véase fig. 5

El inicio del ciclo se controla por factores de proliferación regulados por la proteína E2F (Factor de Transcripción), controlada a su vez por la proteína del retinoblastoma (Rb), la cual en ausencia de factores tróficos, inhibe la actividad promotora de la transcripción del ADN de E2F. La fosforilización de Rb por complejos de Kinasas dependientes de ciclinas provoca la liberación de E2F promoviendo el inicio del ciclo celular.

Cada fase del ciclo está controlada por un sistema que comprueba que se cumplan las condiciones para pasar al de la etapa siguiente, de modo que si no se cumplen estas funciones, el ciclo se detiene, como cuando la fosforilación de Rb es parcial deja en libertad a estos factores de transcripción. La proteína p53 actúa en el Ciclo Celular evitando que la célula entre a fase S ante el daño de ADN, deteniendo el ciclo G1. Si el daño es producido luego de la replicación del ADN (fase S), la célula se detiene en la fase G2. Cuando el daño del ADN es irreparable, p53 lleva a la muerte celular por apoptosis. Estas proteínas supresoras de tumores permiten un control preciso del CC y bloquean eventos carcinogénicos, cuando estos fallan se debe a la inhibición de estos genes supresores. ⁽¹⁰⁾

Con estas proteínas degradadas la célula es incapaz de reparar los errores genéticos derivados de su replicación o de conducir a la célula a su apoptosis dejando en consecuencia un estado celular a la susceptibilidad neoplásica. De la capacidad de expresión de proteínas degradantes E6 y E7 de los VPH's dependerá en última instancia su capacidad de bloqueo de p53 y Rb, y esta expresión se verá modificada por factores como la carga viral, la integración del genoma viral en el genoma celular o cofactores como el tabaco y el alcohol.

Ciertos experimentos han demostrado que la expresión basal de E6 y E7 en los VPH's es muy baja comparada con la proteína E2, gracias a la función reguladora negativa de la región LCR, que mantiene prácticamente silenciada la expresión de estos genes, por ello en principio no sería capaz de producir suficiente cantidad de E6 y E7. El análisis de la biología de la infección nos ha permitido demostrar que en ciertos casos y tras ocurrir un proceso de integración viral en el genoma celular,

generalmente por disrupción de la región E2, la región reguladora LCR, se ve afectada e impide la represión de la transcripción de E6 y E7 con la consiguiente sobre-expresión de sus proteínas oncogénicas del mismo nombre.

De este modo, una pequeña cantidad de virus podría producir grandes cantidades de E6 y E7 las cuales podrían iniciar un proceso de bloqueo de p53 y Rb de una manera muy efectiva y establecer con ello el proceso de transformación neoplásica.

Recientemente se ha demostrado que, si bien el proceso de integración viral es un evento favorecedor del proceso de transformación neoplásica, indicador de infección persistente, y favorecedor de la estabilización del fenotipo tumoral, no debe ser considerado como necesario para la inducción de la transformación celular ya que la ausencia de esta integración de secuencia genómicas de VPH en el ADN huésped, también pueden llegar a transformar la célula por mecanismos distintos de desregulación de la expresión de E6 y E7, e incluso la expresión basal de estas proteínas, en casos de elevadas cargas virales, pueden ser suficientes para desencadenar el proceso de transformación neoplásica. ⁽⁷⁾

Queda bien demostrado que, en apoyo a los anteriores supuestos, que existe un porcentaje de lesiones tumorales, no despreciable, en el que no se ha demostrado la integración o bien coexisten las formas episomal e integrada.

Por tal motivo, es importante enfatizar acerca de estas proteínas y su capacidad alterar e inhibir el ciclo celular.

Proteína E6

La proteína E6 del VPH codifica para una proteína de 151 aminoácidos con un peso molecular de 16 y 18 KDa (KiloDalton). E6 es una de las proteínas que alteran el ambiente celular, con el bloqueo de la apoptosis mediante la degradación de p53, la alteración de la transcripción de genes celulares a través de la interacción con p300 y CBP (proteínas asociadas a modificaciones en la cromatina) más el incremento de la vida celular por la sobre activación de la telomerasa. La acción clave de E6 en los VPH's de alto riesgo es inhibir la función

de p53, mediante su degradación por la vía ubiquitina con la participación de la proteína celular asociada a E6-AP (Enzima ligadora de ubiquitina).⁽⁷⁾

Esta vía de ubiquitinación fue descrita por primera vez por el Dr. Ciechanover ganador del Premio Nobel. Este grupo se caracterizó la función de la ubiquitina como una marca para la subsecuente degradación de las proteínas en el proteosoma. Estas cascadas están involucradas en funciones tan diversas como el control de la apoptosis, el ciclo celular, la regulación transcripcional y la reparación del ADN.

El sistema de ubiquitinación está conformado por 3 enzimas:

- E1: Activación
- E2: Conjugación
- E3: Ligación

En 1983, Hershko descubrieron 3 actividades enzimáticas necesarias para la adhesión de ubiquitina a proteínas sustrato en un proceso dependiente de ATP. La primera unía la ubiquitina al centro activo de la enzima activadora de ubiquitina (E1). Esta unión requiere de ATP y se forma un enlace tioéster entre el carboxilo de la glicina última de la ubiquitina y un grupo sulfhidrilo del centro activo de la enzima. La segunda transfiere la ubiquitina desde la E1 hacia la enzima conjugante de ubiquitina (E2), también mediante un enlace tioéster. Al contrario de las E1, estas enzimas son numerosas. Las E2 realizan una función central en el proceso. Investigaciones recientes apuntan que el E2 determina si el producto final contendrá mono-ubiquitina o poli-ubiquitina o la unión de una lisina específica.⁽¹¹⁾

La tercera actividad es de ubiquitina ligasa (E3). Estas enzimas son numerosas y se distinguen 2 tipos principales:

Motivo Hect: Homólogo de E6-AP-Carboxilo terminal, que presenta una secuencia de 350 aminoácidos, encontrada por 1ra. Vez en la región carboxilo-terminal de la proteína asociada a la E6 de del Papiloma virus. En él se encuentra la cisteína

conservada que actúa como receptor de la ubiquitina desde la E2 y se transfiere al sustrato. ⁽¹³⁾

Motivo Ring (Really Interesting new gene): Que se define por la presencia de cisteínas e histidinas conservadas que forman una estructura como de “grapa cruzada”. Pueden ser simples o complejas. ⁽¹²⁾

Estas enzimas transfieren la ubiquitina directamente desde la E2 hacia el sustrato. Por lo tanto, es la E3 la que determina la especificidad de sustrato, lo cual explica su elevado número.

Por último se ha denominado una actividad que se ha denominado E4. Estas enzimas poseen un motivo RING modificado que nombra motivo U. Su función consiste en añadir ubiquitinas desde una E2 hacia otra ubiquitina ya unida al sustrato y, por lo tanto, formar las cadenas de poliubiquitinas que determinan la degradación del sustrato. ⁽¹⁴⁾ Fig. 6

La maquinaria molecular del ciclo celular asegura que cada ronda de duplicación de ADN sea seguida de una ronda de división celular y que cada uno de estos eventos se complete antes de comenzar un nuevo ciclo. El ciclo progresa por la oscilación de actividad de las kinasas dependientes de ciclinas que son activadas por las ciclinas y que son rápidamente inactivadas por la destrucción de las ciclinas.

La función de las ubiquitinas ligasas que controla el ciclo celular es principalmente marcada de las diferentes ciclinas en el momento adecuado y provoca esa oscilación en la actividad de las distintas ciclinas CDK's. ⁽¹³⁾

Durante la vida de la célula, es necesario que algunas proteínas solamente estén activas durante un estrecho intervalo de modo que el proceso transcurra unidireccional o irreversiblemente. La mejor forma de lograr de eliminar la actividad de una proteína es mediante la proteólisis. El sistema ubiquitina-proteosoma es altamente específico, pues en respuesta a señales moleculares solamente algunas proteínas son marcadas con ubiquitina y destruidas por el proteosoma. De esta forma selecciona cual proteína y en qué momento será

eliminada. Los grandes complejos que marcan esas proteínas, el APC y el SFC, se alternan durante el ciclo celular. ⁽¹³⁾

Pero no se trata de una destrucción fortuita sino que contribuye a la formación de nuevas células, las estructuras más complejas que pueden formarse a ese nivel de organización de la vida. Cada proteína realiza su función en el momento preciso e inmediatamente es marcada con ubiquitina y degradada, de manera que su acción no se prolongue más del tiempo estrictamente necesario.

La proteína p53 se activa cuando el ADN celular sufre algún daño, uniéndose a él e induciendo así la expresión del gen que codifica a la proteína p21. Dicha proteína es un inhibidor de ciclinas dependientes de cinasas (CDK), que se unen a los complejos de ciclina G1 con proteína CDK2, la cual conduce a la célula más allá del punto del control G1 del ciclo celular. ⁽⁷⁾

La proteína P21 bloquea la actividad cinasa de estos complejos evitando así la progresión la célula en fase S y la replicación de su ADN. Las células no podrán progresar en la fase S del ciclo celular y se retrasarán en la fase G1 o morirán por apoptosis. Por tanto la degradación de p53 tiene como consecuencia la evasión del punto de control del ciclo celular G1/S, dando lugar a la desregulación del ciclo celular. ⁽¹⁾ Explicando así la función oncogénica de la proteína E6. Véase. Fig. 7

Proteína E7

La proteína E7 va a codificar para una proteína de aproximadamente 98 aminoácidos con un peso molecular de 10 kDa. Fig. 11 Esta proteína tiene la mayor capacidad transformante y actúa mediante la unión a proteínas celulares supresoras de tumores de la familia pRB, que a su vez interactúan con factores de transcripción de la familia E2F.

La familia pRB controla la replicación celular y su unión con la E7 conduce a la liberación de los factores de transcripción E2F independientemente de la presencia de factores de crecimiento externos, lo que promueve el progreso de la fase S del ciclo celular. E7 también se asocia con otras proteínas tales como desacetilasas de histonas, AP1 e inhibidores de los complejos CDK, como p21 y

p27. Como resultado de la liberación de E2F se expresa ciclina E, importante para el progreso de la fase S. Estas interacciones inducen múltiples respuestas celulares, incluyendo la disminución de p53 que normalmente contrarrestarían esta replicación celular, anormalmente estimulada, mediante el incremento de la apoptosis. Sin embargo la proteína E6 degrada p53 y por tanto bloquea la respuesta celular. Con la división de las células basales infectadas por el VPH, los genomas virales son distribuidos en las células hijas, estas células se separan de la capa basal, migran hacia el estrato granuloso y sufren diferenciación. Cuando las células epiteliales normales no infectadas migran hacia las capas suprabasales, salen del ciclo de división celular, sin embargo, cuando las células infectadas migran hacia las capas suprabasales, se mantienen activas en el ciclo celular debido a la acción de la proteína E7, corroborando su papel transformante en las células infectadas. Estas células entran en fase S y activan la expresión de factores de replicación celular requeridos para la replicación viral. Las oncoproteínas virales E6 y E7 no solo son necesarias para la inmortalización y la retención de las células en el ciclo celular, sino también son necesarias para el mantenimiento extracromosomal del VPH en células basales no diferenciadas. ⁽²⁾

En las lesiones de bajo riesgo, los genomas de VPH de alto riesgo están presentes en episomas mientras progresan las lesiones hacia alto riesgo o carcinomas, donde el genoma viral es integrado en genoma del hospedero. Esta integración usualmente ocurre dentro del gen E2 dando como resultado la pérdida de control de la transcripción que ejerce la proteína E2, incrementando los niveles de expresión E6 y E7. Fig. 8

En el caso de la proteína E5, poco se sabe al respecto de su capacidad como oncogén, solo se reconoce que puede regular la actividad de los receptores de crecimiento, como epidérmico o el de crecimiento derivado de plaquetas. También se une a la subunidad de 16 kDa de la ATPasa vacuolar inhibiendo la maduración de los endosoma, lo que podría también la presentación antigénica y así disminuir el reconocimiento inmune del virus. Los queratinocitos que expresan E5 incrementan la producción de EGRF, explicando el papel de E5 en la proliferación

celular. La proteína E4, se expresa desde las fases tempranas de la infección pero de manera abundante durante las etapas tardías del ciclo viral. La expresión es previa a la síntesis de las proteínas de la cápside viral y el ensamblaje de las partículas virales, se localiza en los filamentos intermedios de la queratina del citoplasma. La proteína E4 causa el colapso de las queratinas y esto se ha relacionado con la liberación de viriones. Además funciona como incremento o disminución de la transcripción mediada por E2, dependiendo de las concentraciones relativas de ambas proteínas. Esta evidencia sugiere que durante la fase infecciosa reproductiva de viriones, E4 regula los niveles de la proteína E2 para facilitar la amplificación del genoma viral y la expresión de proteínas tempranas. Actualmente es difícil asignar un papel para las proteínas tempranas como E1, E2 y E4 en el proceso de carcinogénesis mediada por infección con el VPH. (2)

CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO

Descripción

El carcinoma de cabeza y cuello comprende un grupo de neoplasias que comparten un origen anatómico similar, la mayoría se origina en la mucosa que recubre el epitelio de tracto aerodigestivo.

Los sitios más comunes de origen son: la cavidad oral (50%), seguido de la lengua, encía, piso de boca, orofaringe y la región amigdalina.

En México, el 5% de todas las neoplasias corresponden al carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que por lo general se identifica en etapas avanzadas. ⁽⁷⁾

Prevalencia

Anteriormente se desconocía la prevalencia de las lesiones malignas en México, debido que no había registro o base de datos de los pacientes con cáncer. Actualmente, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México (RHNNM) se estableció como el organismo responsable de la vigilancia epidemiológica del cáncer en México. ⁽¹⁵⁾

Recientemente, se notificaron 1,389 casos de neoplasias localizadas en labio, cavidad bucal y orofaringe, en el año 2000. Para el año 2002, las neoplasias de las vías aerodigestivas superiores representaban ya un 12% de las lesiones malignas de cabeza y cuello, con 2,269 casos reportados en el RHNM. Las cifras indican un aumento del padecimiento en la población mexicana. Hoy en día, el cáncer oral en México representa entre el 1 y 5% de las neoplasias malignas, pero ha ido aumentando progresivamente.

Factores de riesgo.

En Latinoamérica se consideran factores predisponentes o de riesgo: la edad, sexo y raza; aunados al tabaquismo y el consumo de alcohol.

Es más frecuente en el sexo masculino, aunque se han presentado metástasis ganglionares en mujeres que no han estado expuestas a los factores de riesgo.

Diversos mecanismos han sido descritos en la génesis de los tumores, entre los que destacan los efectos carcinogénicos del alcohol y el tabaco, que son reconocidos como los principales factores de riesgo y juegan un papel importante en etiopatogenia debido a su potencial para inducir mutaciones en el gen supresor tumoral p53.

El hábito de colocarse el tabaco en la mucosa oral aumenta el riesgo de 4 a 6 veces para cáncer en labios, lengua y mucosa de carrillos. El consumo de alcohol es el segundo agresor en importancia después del tabaco. El riesgo de generar un carcinoma espinocelular de orofaringe, hipofaringe y supraglotis en bebedores, es 6 veces mayor que en no bebedores.

Cabe señalar que, la intoxicación de alcohol-tabaco, es sinérgica en la génesis del carcinoma epidermoide, disparando el riesgo a 16 veces. ⁽¹⁶⁾

Se ha determinado que el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello, es el resultado de múltiples factores, como el aumento en el consumo de alcohol y tabaco, el tipo de alimentación, antecedentes hereditarios, exposición a ciertos agentes físicos, químicos e incluso biológicos.

Dentro de los factores biológicos se han citado ampliamente, las enfermedades de tipo inflamatorias y escasamente las enfermedades infecciosas. En éstas últimas, el Virus del Papiloma Humano (VPH), se ha señalado como un cofactor para el desarrollo de lesiones potencialmente neoplásicas o malignas. Interesantemente, el 26.3% de las lesiones malignas se manifiestan en países económicamente desarrollados y tan solo el 7.7% en los países en vías de desarrollo. ⁽⁷⁾

CÁNCER ORAL

Se estima que, el 17.8% de los casos de cáncer en el mundo se relacionan con infecciones por VPH, más del 35% corresponde a cáncer en la cavidad oral. A su vez, en el 95% de los casos de cáncer oral, la neoplasia más frecuente es el Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) asociado al VPH [serotipo 16](#).

La localización más frecuente del COCE, es en la lengua móvil, después en el borde lateral izquierdo y ocasionalmente se ha localizado en el derecho. La localización se ha relacionado con el pronóstico, ya que los tumores de la región posterior de la cavidad oral tienen mayor incidencia de metástasis ganglionares, invasión linfocelular perineural, participación ósea y sialoadenotropismo (este último asociado a mayor riesgo de recurrencias). Mientras que la infiltración al tejido muscular y el espesor tumoral, representan datos predictivos de metástasis y recurrencias, a pesar del grado de diferenciación histológica. ⁽¹⁷⁾

En la población mexicana, el VPH representa un factor de riesgo importante en la etiología del COCE, debido a que se presenta en más del 40% de los hombres y más del 15% de las mujeres.

CÉLULAS TRONCALES DEL CÁNCER

Antecedentes

El investigador ruso Alexander A. Maximow, fue el primero en utilizar el término de “stem cell” (Célula madre en inglés) en 1909. Virchow y Cohein en 1855 encontraron que las células cancerosas presentaban características de proliferación y diferenciación parecidas a las células madre embrionarias. Posteriormente en 1950 Makino et al. Mostraron una serie de experimentos que incluían cultivos de células cancerígenas provenientes de fluidos peritoneales de ratas que contenía, una cierta subpoblación celular que se caracterizaba por un cariotipo específico y demostraron que estas células estaban presentes en todos los tumores injertados.

En 1961 Till y McCulloch injertaron células hematopoyéticas de la médula ósea de un ratón sano huésped, cuya médula ósea había sido destruida por radiación ionizante. Con este experimento, ellos demostraron que estas células dieron lugar a islotes de células madre hematopoyéticas en el bazo del ratón huésped, que posteriormente se diferenciaban en células sanguíneas maduras. Con esto definieron las dos características básicas que definen a las células madre (autorenovación y pluripotencialidad).⁽⁷⁾

Definición

Actualmente sabemos que los tumores son masas celulares con un crecimiento anómalo, que causan la invasión y destrucción de órganos y tejidos; y si estos no se detienen a tiempo causan la muerte del individuo. Sin embargo las células de la masa tumoral son heterogéneas. Hoy sabemos que dentro del tumor, existe un pequeño grupos de células que al ser trasplantadas a un ratón que se encuentre inmunodeprimido (nude nice, ratón desnudo en inglés) forman un tumor con las mismas características que el tumor original. La gran mayoría de las células tumorales, carecen de esta propiedad y tras su trasplante, las células se pierden y el tumor nunca aparece. Estas células son capaces de reproducir el mismo tumor

y probablemente la misma capacidad para generar metástasis, a estas células se les dominó como “Células Madre del Cáncer” (CSC). Esta hipótesis fue concluida en base al experimento que se realizó en 1994 el investigador Lapidot donde la población celular CD34 y CD38 de las células mieloide aguda eran capaces de formar leucemia en ratones donde estas células fueron trasplantadas (Fig. 9). Actualmente la trasplatación de células en ratones se ha utilizado como un estándar en la investigación de las CSC. Si estas células son responsables de inducir y mantener el cáncer su estudio nos permitirá, no solo conocer mejor las bases celulares y moleculares del cáncer, sino la probabilidad de abordar de una manera completa su tratamiento. ⁽¹⁸⁾

Por tal motivo las “Células madre del Cáncer” son células que tienen ciertas características que podemos considerar similares a las de las células madre adultas específicas de cada tejido. Actualmente existen nuevas investigaciones que sugieren que el desarrollo del cáncer sigue una jerarquía, donde solo un subconjunto de células tumorales es responsable de su origen y generar todas las líneas celulares que forman el tumor. ⁽¹⁹⁾

Además la Asociación Americana por la Búsqueda del Cáncer (AACR), definió a las células troncales del cáncer (CSC) como “células” dentro de un tumor que poseen la capacidad de autorenovación y de presentar resistencia a muchas de las terapias tradicionales contra el cáncer, que posiblemente afectan únicamente a las células diferenciadas que se encuentran en la masa del tumor.

Las CSC solo pueden definirse por su capacidad para generar un tumor en continuo crecimiento, la aplicación de este enfoque explica el uso de términos alternativos en la literatura como, células indicadoras de tumor, “tumor initiating cells” por su capacidad para presentar propiedades similares a la células madre normales.

Recordando los 3 grupos básicos células normales. Fig.10

1. Células madre
2. Células progenitoras

Células maduras o somáticas

Donde las células madre, son una población menor, cuentan con capacidad de autorenovarse y diferenciarse hacia células maduras, las primeras son responsables del mantenimiento celular y homeostasis, si existe una lesión en el tejido empieza la división celular para la regeneración. Sin embargo en estos casos de normalidad de las células madre rara vez se dividen para dar células progenitoras, las cuales se diferencian en un determinado tipo celular y tienen un número limitado de divisiones celulares, en contraste con células madre que pueden dividirse a lo largo de la vida útil del organismo, siendo reguladas por vías de señalización específica. ⁽¹⁹⁾

Al morir las células somáticas son reemplazadas por las células maduras recién diferenciadas de las progenitoras, este proceso está estrictamente controlado por las interacciones mutuas entre todas las células que forman el tejido, es aquí donde el delicado equilibrio es alterado por diversos factores dando origen a CSC. En la actualidad existen dos corrientes que describen este origen celular, la primera se refiere a que la célula madre se diferencia en célula somática y esta sufre alguna aberración que la transforma a CSC, o que la transformación maligna proviene de una alteración genética o epigenética (cambios en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia de ADN) en la célula madre.

Características de las CSC

Están asociadas a una sobreexpresión de genes y factores de crecimiento, que comparte con las células madres e impactan en las vías de señalización celular. Al conjunto de estas características se les conoce como troncalidad. Tabla 5

Autorenovación

La propiedad de autorenovación se define, como la capacidad de generar descendientes que mantengan las mismas características de la célula madre, en este caso de las CSC, la cual se logra por medio de la división asimétrica que consiste en que una de las hijas sea una célula madre o CSC y la otra se dirija a un programa de diferenciación.

Pluripotencialidad

La pluripotencialidad, otorga la habilidad para producir poblaciones celulares heterogéneas en los tumores, según el modelo de CSC supone que el tejido tumoral está organizado jerárquicamente, la población de CSC es responsable del crecimiento y progresión del tumor, la heterogeneidad significa presencia de células en diferentes etapas de maduración, sin embargo la evolución clonal de estas células aumenta su heterogeneidad fenotípica. ⁽¹⁹⁾

Buena expresión de la telomerasa

La buena expresión de la telomerasa de las CSC se refiere, a que la activación de la telomerasa y el mantenimiento de los telómeros son importantes en el cáncer y las características de troncalidad. Debido a que el telómero es una estructura que se encuentra en los extremos del cromosoma asociada a una secuencia de ADN no codificante, que contrarresta la tendencia del cromosoma a acortarse cada ronda de replicación. Por medio de su enzima telomerasa, la cual tiene una actividad de transcriptasa inversa (sintetiza ADN a partir de una secuencia de RNA que ella misma aporta) agrega los nucleótidos que se pierden cada vez que se duplica la célula, sin embargo la longitud del telómero alcanza cierto límite y se interrumpe la mitosis en células normales. Fig. 11

Es un mecanismo de control de división celular y en las CSC se encuentra alterado, lo que aumenta la posibilidad de descontrol de crecimiento celular.

Evasión de la apoptosis

Es una de las características de las CSC que la hacen potencialmente resistente a los tratamientos convencionales del Cáncer. Los principales mecanismos involucrados son: Inhibición de p53; autofagocitosis, descontrol de la familia Bcl2.

Evasión de p53

La literatura menciona que los genes supresores de tumores clásicos como p53, tienen un importante papel en la modulación de las características troncales. P53 generalmente conocido por su papel en el mantenimiento de la integridad genómica, mediante la regulación de las vías del ciclo celular y la muerte celular,

es un mecanismo represor de las células troncales del cáncer, sin embargo se encuentra inhibida en este tipo celular, por alguna aberración maligna causada por ejemplo, por un virus oncogénico, lo que conduce a una evasión de la apoptosis.

(20)

Autofagocitosis

Es la degradación de las proteínas y orgánulos de la misma célula que en exceso lleva a la muerte celular, uno de los genes encargados de esta regulación es Beclin-1. En las CSC Beclin-1 se encuentra inhibido, por lo que la autofagia proporciona una respuesta protectora, manteniendo la viabilidad de la célula tumoral, utilizando sus propios recursos para sobrevivir. Se ha relacionado con la quimioresistencia ya que la mayoría de los tratamientos farmacológicos aumenta el stress celular en las CSC y con este la autofagia. Por eso se le considera como un mecanismo de evasión de la muerte celular.

Descontrol de la familia Bcl2

La maquinaria encargada de la apoptosis parece ser similar a todas las especies de células animales. Interviene la familia de las proteasas caspasas, llamadas procaspasas, estas enzimas degradan proteínas clave de las células desmantelándola de forma rápida y limpia, sus restos pronto son incorporados y dirigidos por otra célula. Las principales proteínas que regulan la activación de las procaspasas son miembros de la familia Bcl2 proteínas intercelulares., algunas promueven la muerte celular y otras inhiben este proceso, las proteínas Bax y Bak son proapoptóticas, mientras que la propia Bcl2 inhibe la apoptosis. El equilibrio entre las actividades de los miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bcl2 determina si una célula vive o muere. En las CSC se encuentran sobre-expresadas familia Bcl-2 que inhibe la apoptosis.

Según Sinha encontraron que una línea celular específica para las células troncales del cáncer oral, estaban incrementados en altos niveles de genes de supervivencia como Bcl2 y Bcl2A1, la inactivación de la apoptosis en las CSC contribuye a la supervivencia y la autorenovación en medios ambientes hostiles, así como evadir la citotoxicidad de la mayoría de las terapias contra el cáncer.

Habilidad de migrar y generar metástasis

En las CSC esta característica se debe a la sobreexpresión de ciertos genes y vías de señalización, como lo son Nanog el cual es un factor de transcripción esencial para mantener la pluripotencialidad de las células madre embrionarias, no se expresa en tejidos normales de adultos, sin embargo se ha encontrado sobreexpresado en muchos tipos de cáncer humano junto con Oct14 (factor de transcripción). En recientes estudios sobre líneas celulares de cáncer se encontró sobreexpresado Nanog y Oct 14, al ser ambos inhibidos se descubrió que se invierte el proceso de transición de epitelio a mesénquima (EMT), que da origen a la migración de las células, es decir se inhibió el proceso de metástasis. ⁽¹⁹⁾

EMT y CSC

Transición epitelio-mesenquima (EMT), es el proceso que permite a una célula epitelial polarizada asumir propiedades fenotípicas de la célula mesenquimatosa, a través de la inhibición de los genes que codifican a las proteínas encargadas de las uniones adherentes y estrechas de las células epiteliales, así como de su polaridad apico-basal, esta inhibición les da características de mortalidad y evasividad. Por otro lado el EMT tiene un proceso importante en la embriogénesis y fisiología en el epitelio ovárico, el cual se somete a EMT durante la cicatrización de heridas después de la ovulación, y recientemente ha sido implicado en patologías, incluyendo fibrosis y cáncer. La adquisición de características fenotípicas mesenquimales se relaciona directamente con el incremento de las células invasivas del tumor por lo tanto la metástasis y desfavorable pronóstico clínico. Fig.12

Recientes estudios sugieren que el EMT está directamente involucrado en las características de CSC, mencionan que un grupo de investigación sometió a células epiteliales de tejido mamario a EMT y descubrieron que estas células adquirieron propiedades de CSC al formar modelos de esferas in vitro así como tumores en xenotransplantes in vivo. Por lo tanto se relaciona el proceso de EMT con la habilidad de migrar y crear metástasis de las CSC. Tabla no. 6

Resistencia al tratamiento

La suma de características anteriores da como resultado la resistencia a la quimioterapia y la radioterapia en CSC, sin olvidar que todas las características son dependientes de sobreexpresión o inhibición según sea el caso de algunos genes, factores de transcripción y vías de señalización. ⁽²¹⁾ Tabla no. 7

Biomarcadores de CSC

Sánchez et al. Definen a los biomarcadores como “moléculas que se expresan en niveles anormales, en ciertos tipos de cánceres y pueden ser utilizados para dignosticar o analizar la evolución de alguna enfermedad. En el caso de las CSC mencionan que no hay marcadores universales de CSC, y que es un error común suponer que el fenotipo de CSC es idéntico o similar en otro tipo de tumor, y Villanueva et al. Coinciden con el que los marcadores no han sido claramente establecidos. Sin embargo, la literatura menciona dos grupos de biomarcadores que destacan entre muchos son: los antígenos de membrana son los más útiles para reconocer las CSC debido a que permiten el aislamiento de células intactas.

⁽¹⁹⁾ Tabla.8

Modelo de esfera para el estudio de CSC

El modelo de esfera es creado para determinar, la habilidad de las líneas celulares para generar estructuras tridimensionales in vitro, a través de su agregación celular, provocada por factores de crecimiento. Con el principal fin, el estudio del comportamiento de las células cancerígenas incluyendo a las CSC. Pertenece a uno de los 6 modelos 3D in vitro que actualmente se conocen.

Las agregaciones de las líneas celulares in vitro llamadas también han sido utilizadas para recapitular el ambiente tisular en vivo de las neoplasias. Debido a que imitan, la masa tumoral que tiene diferentes tipos de células. Algunas células se encuentran expuestas en la superficie, algunas otras células en el interior del tumor, células en proliferación, células no proliferantes, células bien oxigenadas y algunas hipóxicas, reproduciendo mejor las condiciones de crecimiento y parámetros del microambiente tumoral como la oxigenación y el gradiente de nutrición celular. ⁽¹⁹⁾

Las esferas derivadas de las CSC en CaCu expresaron altamente el biomarcador CD49, una integrina alfa-6, esta proteína es considerada el principal receptor de la infección por VPH-AR, por lo que postularon que las células que expresaban CD49f podrán ser el blanco de infección por VPH-AR durante la carcinogénesis. Además que los marcadores asociados al EMT fueron encontrados altamente expresados en células esferoidales.

VIRUS DEL PAPILOMA Y CSC

La literatura propone que una célula indiferenciada con infecciones oncogénicas (VPH) o cambios genéticos, da origen a células iniciadoras de tumor o CSC no obstante diversos estudios han sugerido que las células diferenciadas con estas mismas variables pueden provocar resultados similares, a través de la reprogramación celular (des-diferenciación) mediada por VPH, promoviendo también la formación de CSC.

CSC EN CARCINOMA ORAL

El cáncer que se forma en los tejidos de la cavidad oral u orofaringe, se le conoce como carcinoma oral. Aproximadamente el 90% de los casos pertenece al carcinoma de células escamosas (CCS), las cuales se presentan comúnmente en el paladar, piso de boca, encías, lengua y zona retromolar, los pacientes sintomáticos pueden presentar dolor no específico, odontalgia, pérdida de los dientes, disfagia, odinofagia, otalgia, compromiso sensorial o motor de un nervio y la linfadenopatía cervical. Estos síntomas seguidos de placas blancas o rojas (leucoplasia), heridas o úlceras incurables, masas con ulceración central, con bordes no bien delimitados y lesiones exofíticas.

Los principales factores asociados al cáncer oral, son el alcohol y el tabaco con un efecto sinérgico en el desarrollo del cáncer, además de la infección de VPH

involucrada con los serotipos 16 y 18, considerados de alto riesgo. Sin embargo el VPH 16, es el más asociado al carcinoma oral y orofáringea, mientras que el 18 se ha vinculado con el desarrollo de lesiones neoplásicas (leucoplasia y liquen plano).
(22)

El cáncer oral como otras neoplasias, es una masa celular heterogénea formada principalmente por 3 tipos celulares: células diferenciadas, células de tránsito de diferenciación con máxima proliferación y finalmente una pequeña población de células indiferenciadas con elevada plasticidad (CSC) que contribuye al crecimiento y formación de células tumorales con una diversidad fenotípica. ⁽⁷⁾

Varios estudios han implicado a las CSC en el carcinoma celular por la progresión, invasión y recurrencia del tumor después de haber recibido el tratamiento, así como la alta mortalidad de los pacientes con este padecimiento, el reiterado crecimiento del tumor después del tratamiento se adjudica a la quimioresistencia y radioresistencia asociados a los mecanismos de protección normales de las células madre. Reportes previos Sihna, sugieren una hipótesis sobre las CSC, capaces de originar células madre epiteliales, debido a que tienen un mayor riesgo y probabilidad de adquirir mutaciones en los genes que afectan la división y la supervivencia celular, debido a su baja tasa de proliferación y alta capacidad de renovación, al contrario de las células basales epiteliales que no permiten el tiempo suficiente para acumular cambios genéticos necesarios para el desarrollo de carcinoma, debido a que su tasa de supervivencia es de 14-24 días y tienen una nula capacidad de autorenovarse.

Por otro lado, el patrón asimétrico de las células madre proporciona un estado estacionario en el que el número de células madre se mantiene constante, mientras suministra en forma continua células diferenciadas, sin embargo también existe la probabilidad que las células madre se dividan de forma simétrica, es decir generando 2 células madre o 2 células comprometidas a la diferenciación, cual sea el caso las células madre que ya adquirieron la mutaciones, pueden dar lugar a la expansión de las células con alto riesgo a la transformación maligna. ⁽¹⁹⁾ Fig.

13

METODOLOGÍA O PROPUESTA A IMPLEMENTAR

De acuerdo a la información recabada en esta tesina, es importante señalar que al estar atendiendo a un paciente con sospecha probable de una lesión premaligna (leucoplasia), hay que remitirlo al patólogo. Si se tratase de una lesión con características de transformación maligna y este a su vez realizar una interconsulta con un oncólogo para su pronto diagnóstico y tratamiento. Ya que la pronta atención del paciente para llegar al diagnóstico oportuno, es esencial para la sobrevida del paciente.

Como se menciona anteriormente, los diferentes mecanismos de los cuales se vale el VPH para evadir los mecanismos de ataque del cuerpo, se relacionan con la presencia de las “CSC”, que les brindan la capacidad de autorenovarse y sobre todo la resistencia que presentan ante el tratamiento (quimioresistencia y radioresistencia). El conocimiento que se tiene respecto a estas células es limitado.

En el presente trabajo se propone hacer una revisión bibliográfica, que apoye al conocimiento de esta relación entre el VPH, el cáncer mediante la asociación de las CSC.

RESULTADOS Y EXPERIENCIAS

Los resultados que obtuvimos al realizar esta revisión bibliográfica y los objetivos citados anteriormente se cumplieron, por el hecho de que entendimos a grandes rasgos la capacidad oncogénica que presenta el VPH, especificando las diversas vías que utiliza el virus del Papiloma Humano para inmortalizar a las células y generar tumores malignos.

El presente trabajo también permite valorar la directa asociación oncogénica del VPH con el cáncer oral, donde se ha descrito que el VPH es la etiología principal de los casos de cáncer, actuando sinérgicamente con otros factores de riesgo importantes como lo son el alcohol y el tabaco.

Respecto al VPH como un factor de riesgo en el área odontológica recordemos que este virus, tiene un tropismo por mucosas y piel, causando diversas lesiones tanto benignas como malignas, específicamente hablando de los tipos de VPH-AR y VPH-BR, si nos referimos de los VPH-BR causan lesiones como verrugas que pueden ser contagiosas y recidivantes sin embargo se dan más en áreas donde se involucra piel y no rara vez en mucosas. Los VPH-AR provocan la transformación de las células ocasionando neoplasias malignas como carcinomas de cabeza y cuello. En el área odontológica, perteneciente a la salud, tenemos acceso a observar en un paciente, lesiones que pueden ser causadas por VPH (pre malignas). La atención dental resulta clave para la detección temprana, y la información oportuna a los estudiantes permitiría, intervenir en esta estadística del cáncer oral de manera positiva.

También es importante resaltar las medidas de protección durante la atención dental de dicho pacientes, para prevención de la diseminación de infecciones virales.

DISCUSIÓN

De acuerdo a las diferentes fuentes bibliográficas en las cuales consultamos la hipótesis de que el virus del Papiloma Humano es un factor de riesgo para el Cáncer oral se confirma, no solamente porque dentro de su morfología se encuentran proteínas virales que le confieren la habilidad para infectar el genoma de las células epiteliales y mucosas (*Murray et al.*), sino que le brinda la capacidad para afectar el Ciclo Celular, el cual es regulador de la replicación de nuevas células, al ser afectado este proceso celular, no solo le indica a la célula de generar células atípicas de una forma descontrolada, sino que en muchos casos genera neoplasias de tipos específicos de VPH's como lo es el VPH-16 y VPH-18, logrando inmortalizar a las células. (*Harden et al.*)

La asociación de las CSC contribuye a que el Virus del Papiloma tenga un papel fundamental en el tratamiento contra el cáncer en general y el carcinoma de vías aerodigestivas superiores ya que contienen características similares a las células madre normales, que le confieren habilidad para evadir la apoptosis mediante la inhibición de p53 y pRB (Aldana, el descontrol de la familia Bcl2 y la autofagocitosis. Le brindan la función de ser autorenovadora, al darle las mismas características de célula madre a una célula hija y a la otra la diferenciación, esto se logra por medio de la división asimétrica, la capacidad pluripotente en las células que forman el tumor sean heterogéneas, encontrándose diferentes etapas de maduración que consisten en el crecimiento y progresión del tumor. Afecta de igual forma la expresión de los telómeros indicando el crecimiento no controlado de las células, ya que cada vez que se replican las células el telómero contrarresta el acortamiento del cromosoma funcionando como una forma de control de la división celular.

Es bien conocido como las CSC funcionan utilizando diversas vías para evadir de forma contundente cualquier posible probabilidad de destruirlas, el alcance que

tienen nos hace comprender como si se involucran en la generación de neoplasias en la cavidad oral.

Los datos estadísticos presentados son actuales y nos muestran el panorama de la oncogénesis viral.

La descripción del funcionamiento los componentes celulares durante el proceso de transformación maligna de las células epiteliales, dirigida por el VPH, nos aporta información relevante, haciendo de esta tesina, un documento de investigación fiable.

CONCLUSIONES

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 20% de los cánceres en todo el mundo son resultado de infecciones crónicas; en particular hasta un 15% de los cánceres humanos se caracteriza por una etiología viral con mayor incidencia en los países en desarrollo. ⁽¹⁴⁾

Siendo el virus del VPH, un factor de riesgo importante que valorar para la incidencia del cáncer, ya que su morfología (proteínas virales) la sustentan de las capacidades para generar una serie de fallos en el ciclo celular que terminan en el crecimiento incontrolado del tejido generando neoplasias malignas en vías aerodigestivas superiores, comprometiendo la vida del paciente.

Los diversos mecanismos virales para fomentar el inicio y mantenimiento del cáncer, parecen estar relacionados con la intervención de la proliferación celular, la capacidad de viajar a través del sistema linfático y el establecimiento de sitios de metástasis. Las características como: auto-renovación, pluripotencialidad, evasión de la apoptosis, resistencia al tratamiento y expresión de telomerasas, le brindan complejidad al cáncer, generado por virus.

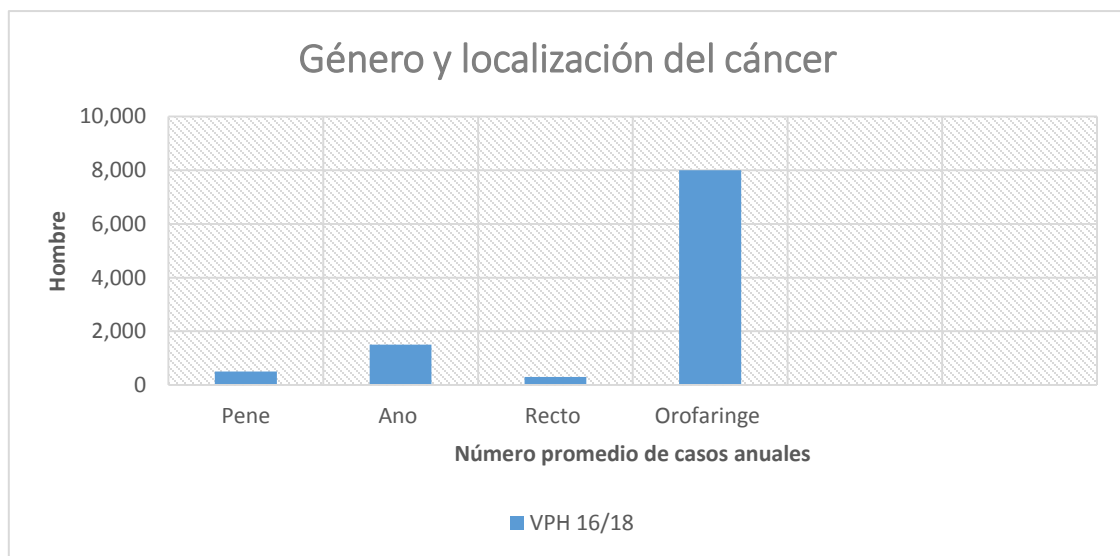
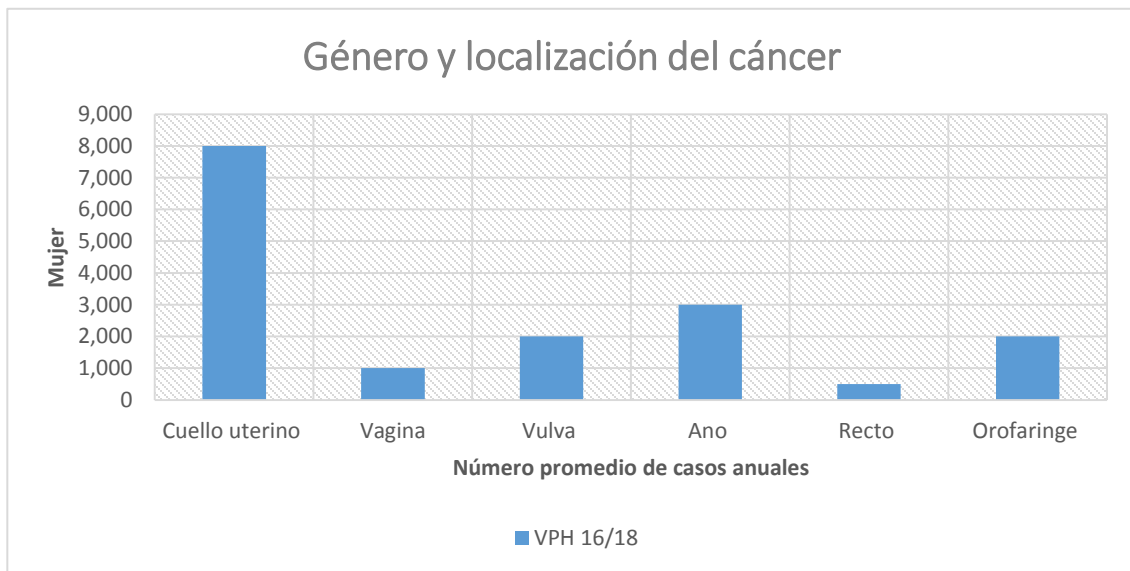
Las investigaciones sugieren que el VPH se asocia con Células Tumorales de Cáncer, que al conservar las características distintivas de las células madre normales, le brindan complejidad al cáncer generado por el VPH, a fin de evadir el ataque del sistema inmune y de cualquier tratamiento antitumoral.

La importancia de realizar un diagnóstico oportuno, así como el papel que juega el Cirujano Dentista en identificar las lesiones premalignas y malignas durante la atención dental, así como identificar las diferencias entre los procesos inflamatorios e infecciosos, para evitar un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento oportuno de los pacientes con cáncer, resulta vital.

MATERIAL VISUAL

GRÁFICAS

Gráfica 1.- Representa un comparativo entre los resultados obtenidos a partir de 2 gráficas de barras de acuerdo al género y a la localización del cáncer causado por VPH 16/18 en el 2015 con un promedio de 9,000 casos reportados anuales.



FIGURAS

Figura 1.- Se esquematizan las regiones del genoma del VPH. El mapa genético del VPH16 cuenta con 8000 pb (pares de bases), donde la transcripción ocurre en el sentido que las manecillas del reloj.

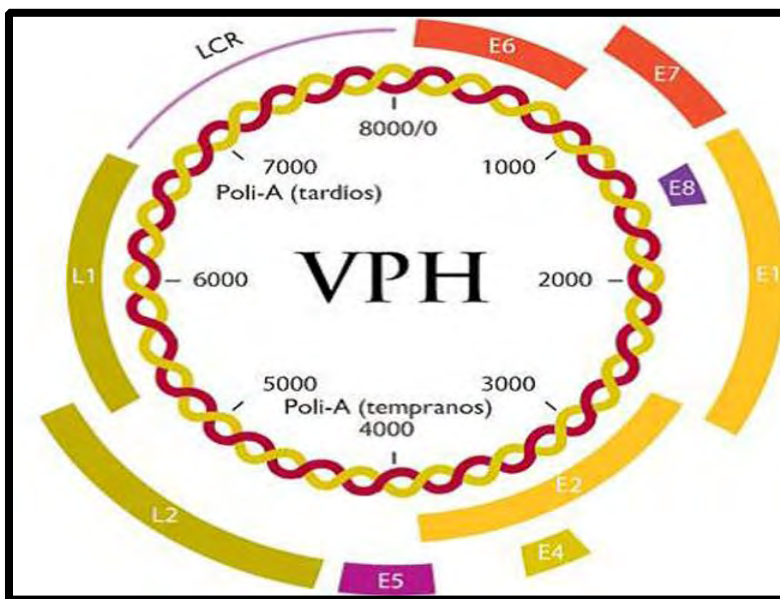


Figura 2.- Se ilustra el mapa del genoma del *Papilomaviridae* VPH-6. El genoma se muestra extendido en forma lineal. Se muestran algunos marcos de lectura abierta y sus funciones

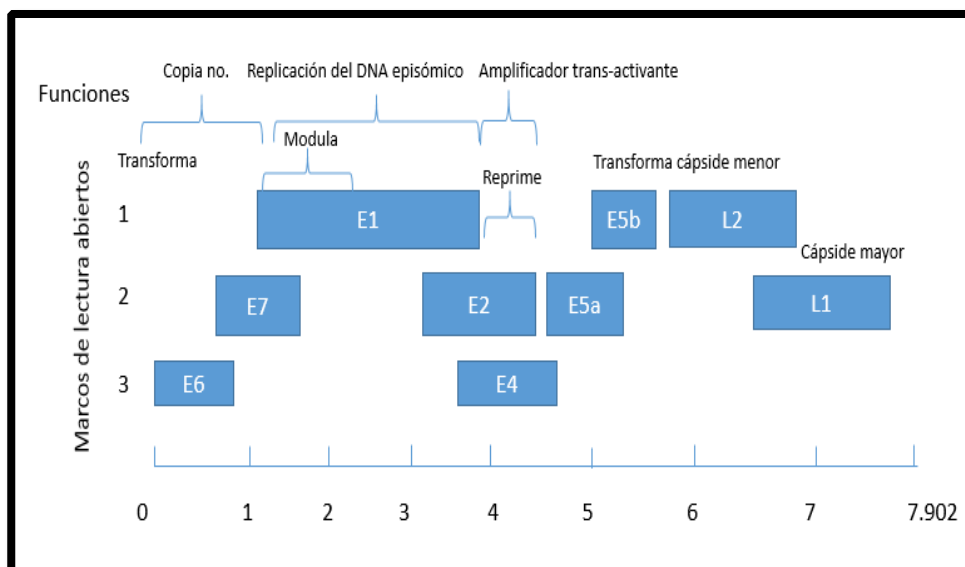


Figura 3.- Capacidades adquiridas en el proceso de la oncogénesis responsables de la transformación a un fenotipo maligno



Figura 4.- Ciclo Celular Normal: Funciones de sus fases

G1: Crecimiento celular (con la presencia de Retinoblastoma da comienzo al ciclo), S: Replicación del ADN (pRB y p53 son responsables de decidir si la célula es viable para continuar con el ciclo celular normal), G2: Preparación para dividirse y M: División celular (mitosis y citocinesis)

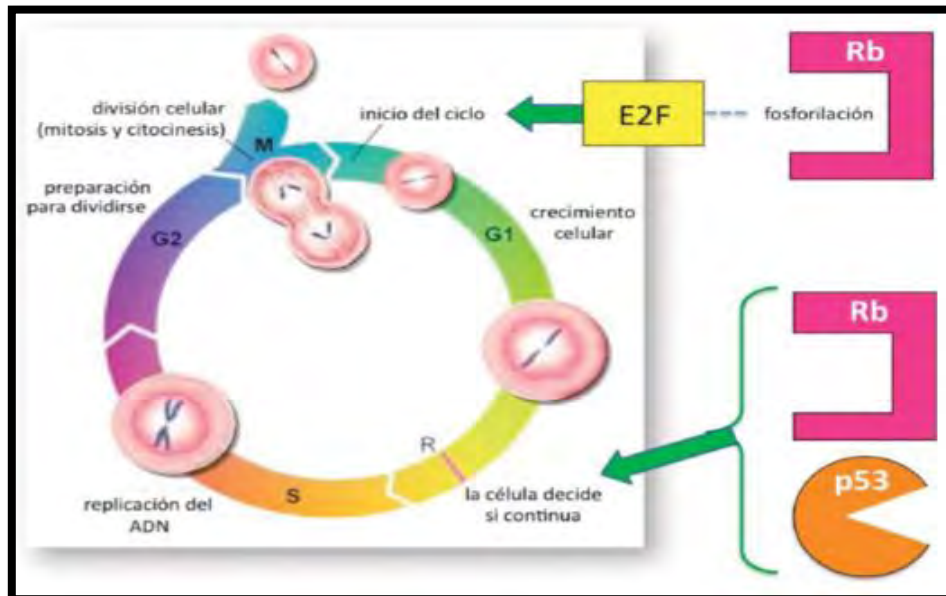


Figura 5.- Esquematación del ciclo celular y ciclinas asociadas a cada fase.

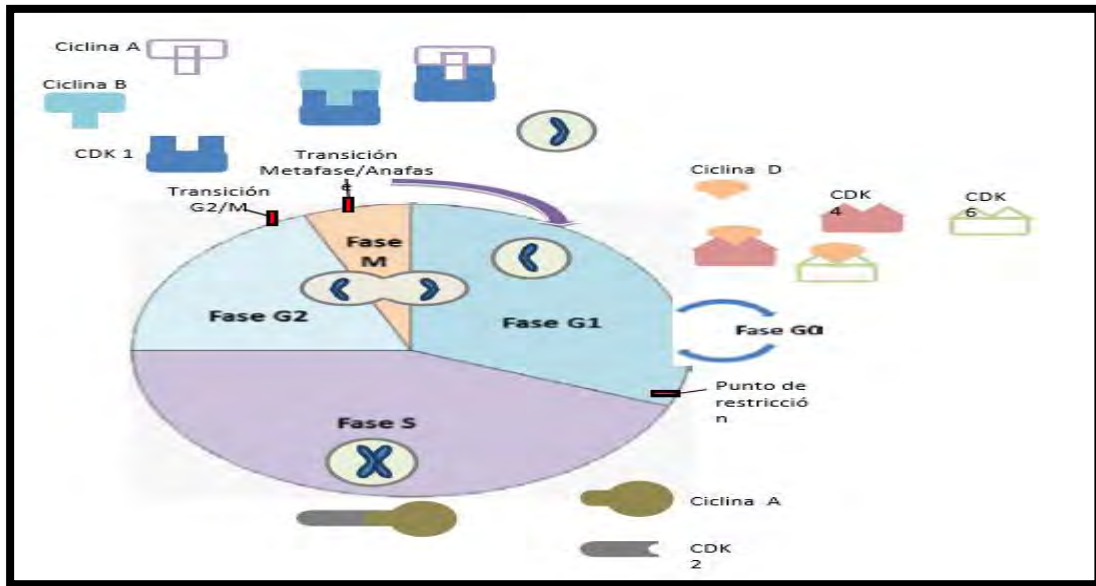


Figura 6.- Marcado de proteínas con ubiquitina

La ubiquitina (Ub) se une a la enzima E1 en una reacción dependiente de ATP, luego se transfiere a la enzima E2. En el caso de las enzimas E3 de tipo RING la ubiquitina se transfiere desde la E2 hacia el sustrato que posteriormente es poliubiquitinado por la acción de E4.

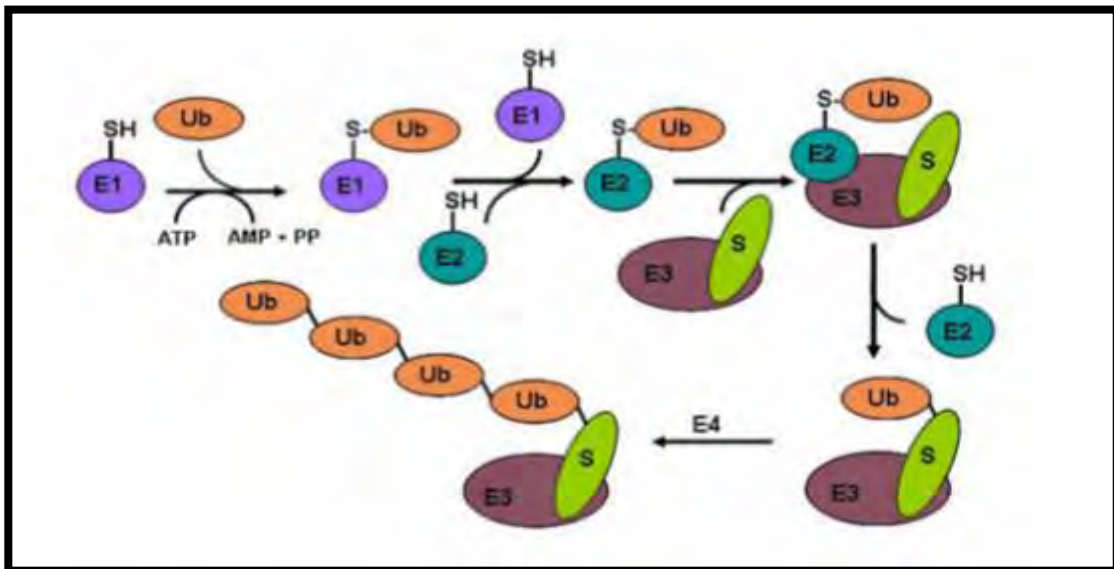


Figura 7.- Esquematación del ciclo celular y su disfunción creada por la acción viral de la proteína oncogénica E6. Donde la proteína E6 inhibe la función de p53, mediante su degradación por la vía de la ubiquitina con la asociación de la proteína (E6-AP).

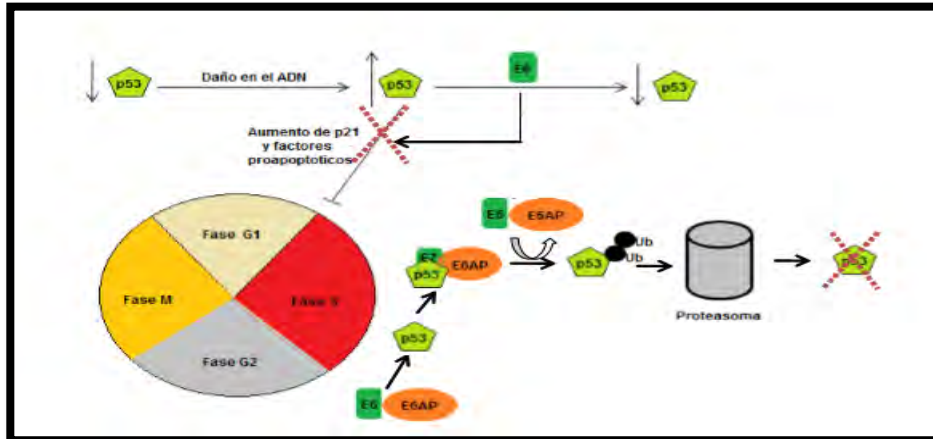


Figura 8.- Genética de la fases iniciales de la oncogénesis en las células infectadas por VPH-AR; Expresión de los oncogenes virales.

La región LCR de los VPH-AR, regula la transcripción de los genes tempranos E6 y E7, están frenados por el gen supresor E2.

La integración del ADN viral en el genoma de las células del epitelio, a nivel del gen E2, provoca la sobre-expresión de proteínas oncogénicas por desregulación de los promotores de los oncogenes E6 y E7, que degradan la función de las proteínas p53 y Rb.

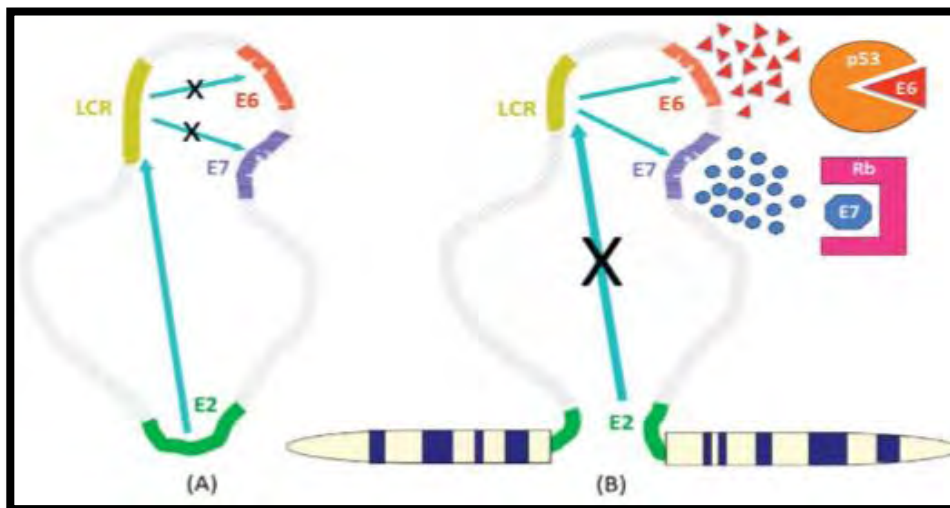


Figura 9.- Representación gráfica de los modelos de cáncer. A: Todas las células del tumor al ser trasplantada a otro mamífero no produce tumor. B: Solo un grupo pequeño de “CSC” o “CMT” son capaces de generar un tumor con las mismas características del tumor original al ser trasplantado

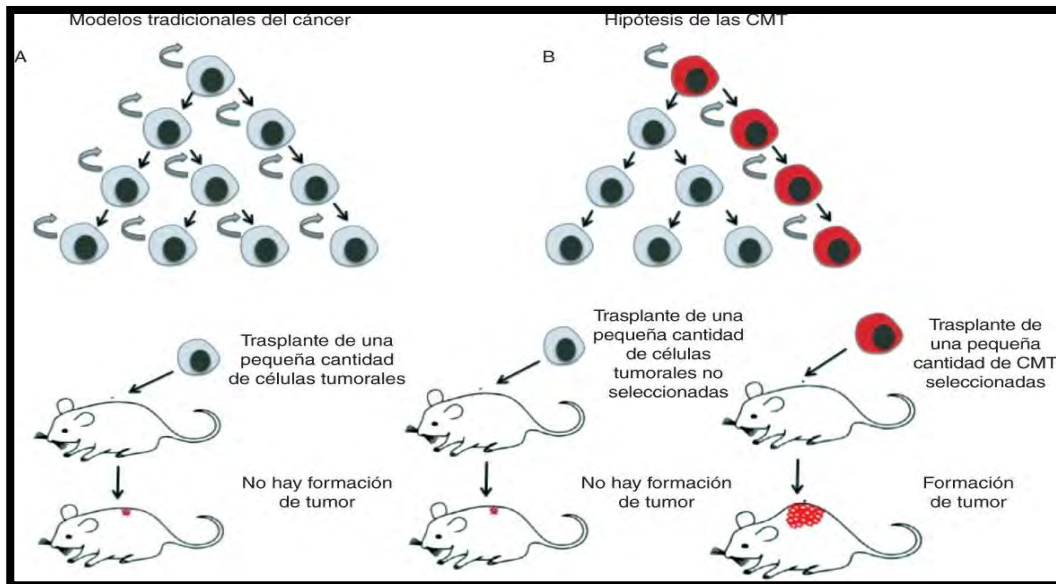


Figura 10.- Similitudes entre una célula madre normal y una célula madre tumoral. A medida que estas se diferencian pierden su capacidad de autorenovación, características que poseen cuando no están diferenciadas.

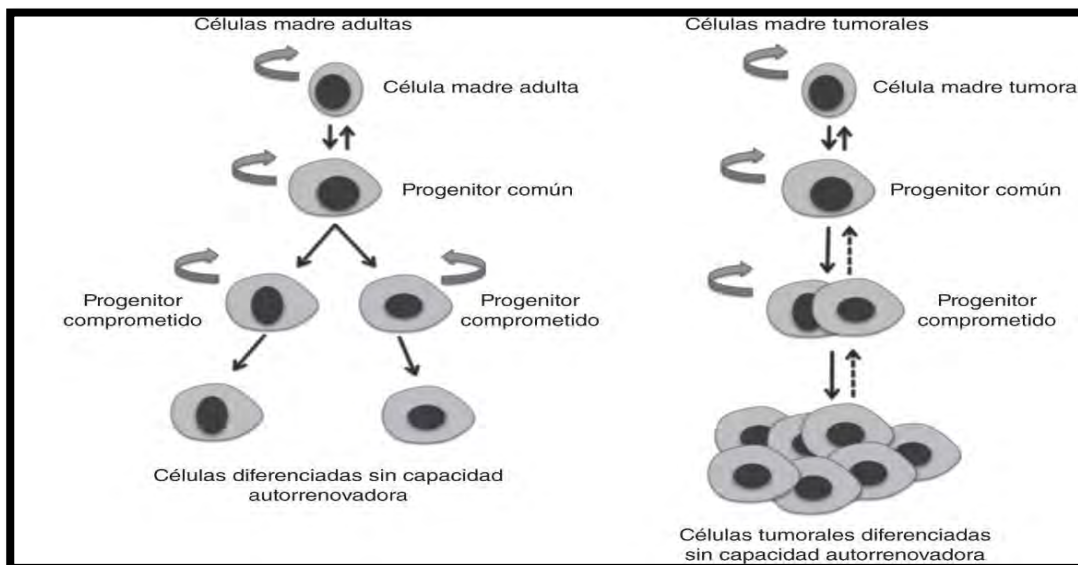


Figura 11.- Expresión de la telomerasa. El telómero normalmente contrarresta el acortamiento en cada replicación celular cuando este se ve modificado se registra un des...

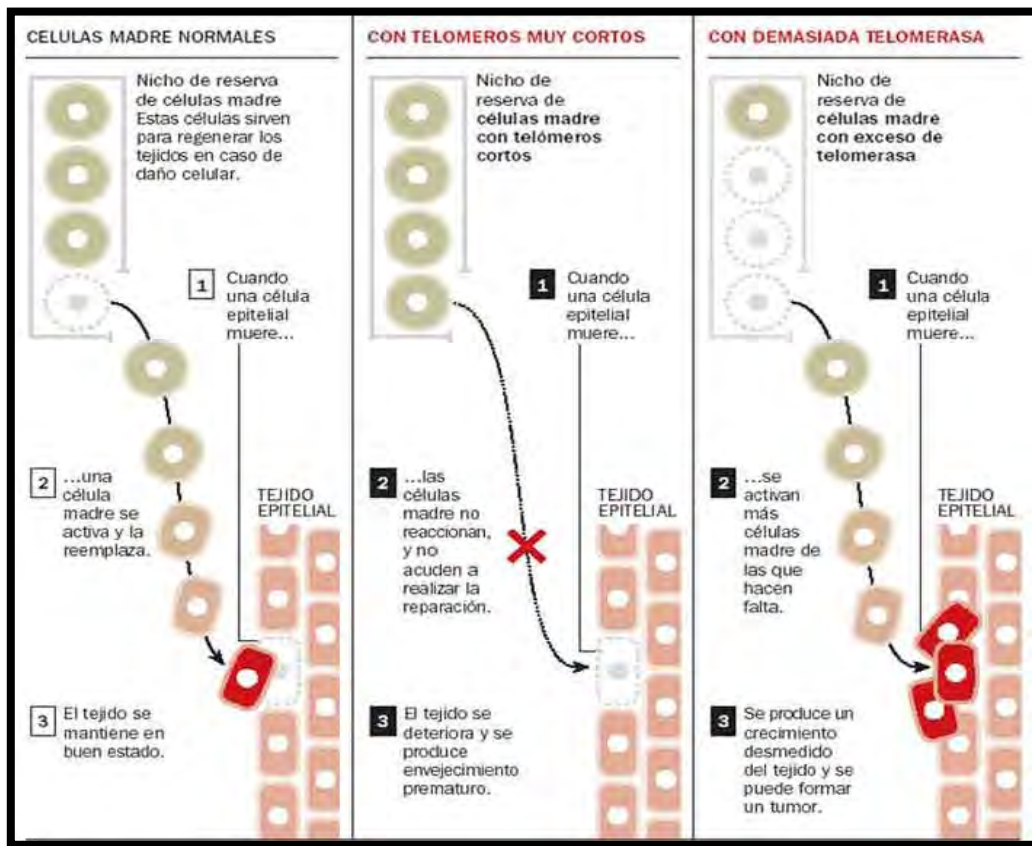
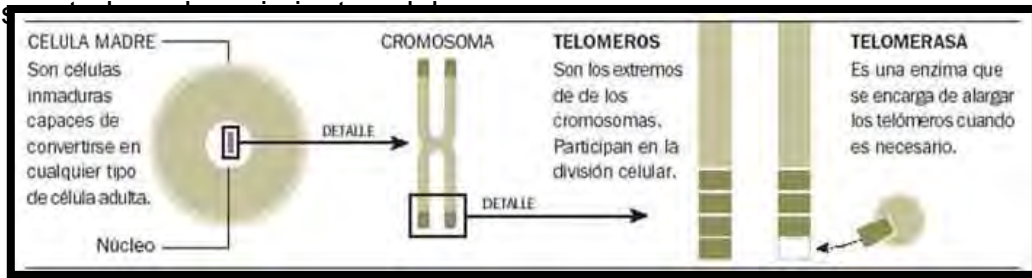


Figura 12.- EMT y su asociación con el carcinoma oral y su metástasis. EMT es el proceso por el cual las células epiteliales pasan el mesénquima. Las CSC orales migran a otros lugares a través del EMT que le permite hacer metástasis en los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos y a sitios distantes como los pulmones y estos a su vez por los vasos sanguíneos.

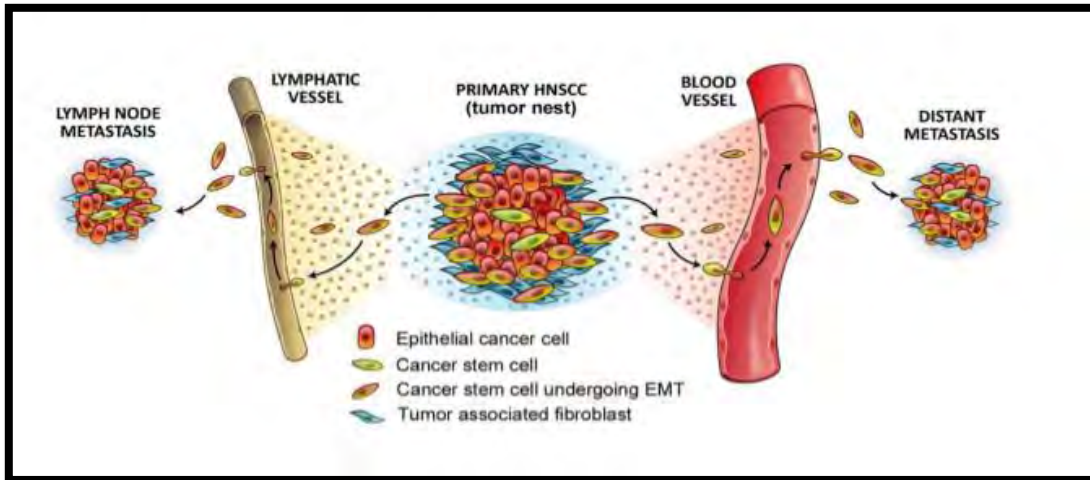
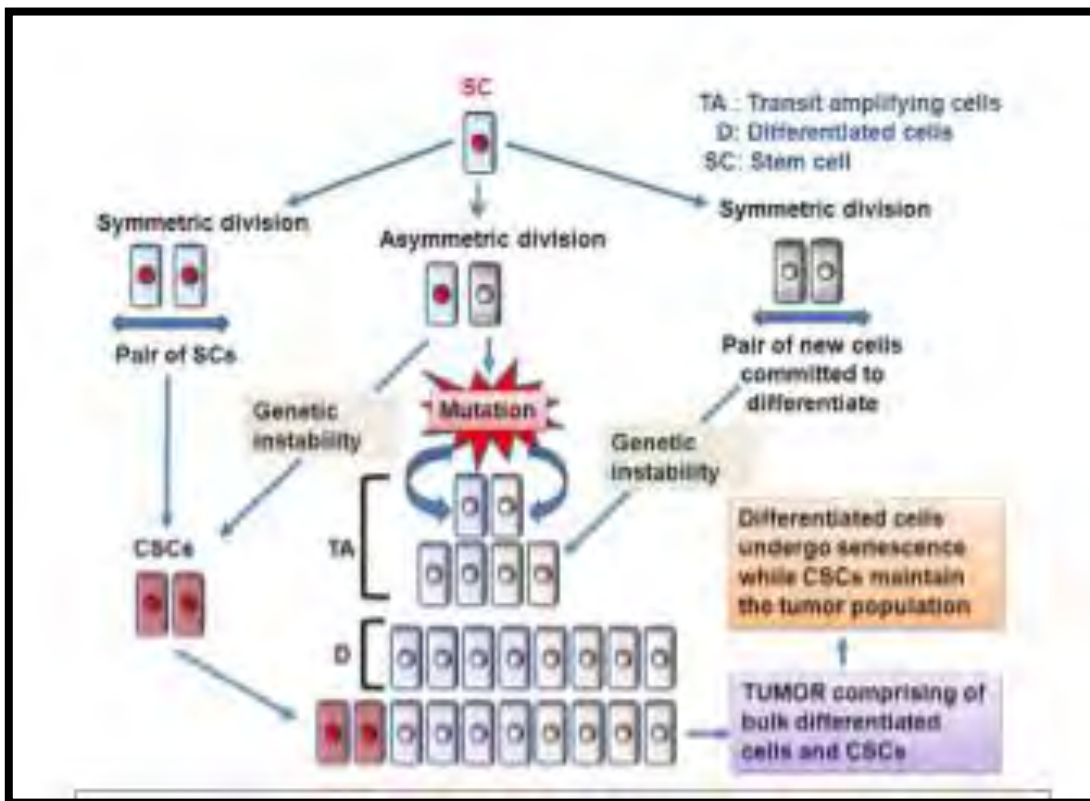


Figura 13.- División de las CSC en el cáncer oral. Las células madre del epitelio se dividen en simétrica y asimétrica. La división simétrica en 2 células madre y un segundo grupo de 2 pares de células diferenciadas. Por otro lado la división asimétrica resulta en una célula madre y otra diferenciada, después de varias divisiones celulares. La inestabilidad genética debido a las siguientes mutaciones en las células madre y las células de proliferación forman tumores malignos.



Tablas

Tabla 1.- Clasificación de los virus que contiene miembros capaces de infectar a los seres humanos: ADN virus y ARN virus.

ADN Virus	ARN virus
Parvoviridae	Picornaviridae
Anelloviridae	Astroviridae
Polyomaviridae	Calciviridae
Papillomaviridae	Hepeviridae
Adenoviridae	Picobirnaviridae
Hepadnaviridae	Reoviridae
Herpesviridae	Togaviridae
Poxviridae	Flaviviridae
	Arenaviridae
	Coronaviridae
	Retroviridae
	Orthomyxoviridae
	Bunyaviridae

Tabla 2.- Clasificación de los virus *Papillomaviridae* de acuerdo a su género: Se comparan los Tipos de VPH y su asociación con diferentes enfermedades. Los virus alfa del VPH, están más vinculados con caracteres oncogénicos, a diferencia de los Beta y Gamma, que se presentan en verrugas.

GÉNERO	ESPECIE	VPH TIPOS	TROPISMO	ENFERMEDADES ASOCIADAS
Alpha-PV	α1	32	Mucoso	Hiperplasia Epitelial o Enfermedad de Heck
	α2	3, 10, 28	Cutáneo	Verrugas Planas
	α4	2, 27, 57	Cutáneo	Verruga común
	α7	18, 39, 45, 59, 68	Mucoso	Neoplasia intraepitelial, carcinoma invasivo
	α9	16, 31, 33, 35, 52, 58	Mucoso	Neoplasia intraepitelial, carcinoma invasivo
	α10	6, 11, 13	Mucoso	Condiloma
Beta-PV	B1c	5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 24,	Cutáneo	Epidermodisplasia Verruciforme
	β2	25, 36, 47	Cutáneo	Epidermodisplasia Verruciforme
	β3	9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 49	Cutáneo	Epidermodisplasia Verruciforme
Gamma-PV	γ1	4, 65	Cutáneo	Verrugas
	γ2	60	Cutáneo	Verrugas
Mu-PV	μ1	1	Cutáneo	Verrugas plantares

	μ2	63	Cutáneo	Verrugas
Nu-PV		41	Cutáneo	Verrugas

Tabla 3.- Clasificación de los virus *Papillomaviridae*, por su grado de asociación al Cáncer. Alto riesgo (VPH-AR) y bajo riesgo (VPH-BR) oncogénico.

TIPO DE VPH	LESIÓN CLÍNICA	POTENCIAL ONCOGÉNICO SOSPECHADO
1	Verrugas plantares	Benigno
2, 4, 27, 57	Verrugas cutáneas comunes	Benigno
3, 10, 28, 49, 60, 76, 78	Lesiones cutáneas	Bajo
5, 8, 9, 12, 17, 20, 36, 47	Epidermodisplasia verruciforme	Principalmente benigno, pero algunos se malignizan
6, 11, 40, 42, 44, 54, 61, 70, 72, 81	Condilomas anogenitales; papilomas laríngeos; displasias y neoplasias intraepiteliales (mucosas)	Bajo
7	Verrugas en las manos	Bajo
16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	Neoplasias malignas y carcinomas de la mucosa genital; carcinoma laríngeo esofágico	Gran correlación con carcinomas genitales y bucales, especialmente cervicouterino

Tabla 4.- Se simplifican las proteínas oncogénicas. ORF (E1 a E8) de la Región Temprana, necesaria para la Replicación viral. ORF (L1-L2): Proteínas de la cápside viral y ORF (E1 a E8 y L1-L2): Secuencias del control de replicación viral y transcripción.

ORF	FUNCIONES PRINCIPALES
E1	Proteína de unión. Replicación de DNA, con la maquinaria replicativa de la célula huésped. Función episómica.
E2	Regula la transcripción de los genes virales en conjunto con la E1 y reparte el genoma viral.
E3	Expresada en abundancia como proteína de fusión E1 y E4. Liberación de virus de desestabilización de la red de citoqueratina y transmisión.

E4	Proteína transmembranal, Interactúa con el receptor EGF.
E5	Regula la actividad de los receptores de los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el derivado de plaquetas (PDGFR). Evasión de la respuesta inmune.
E6	Induce la degradación a través de la vía proteosoma-ubiquitina
E7	Activación de los genes promotores de la proliferación celular. Degradación proteosomal y fosforilación del E2F.
E8	Función importante en la replicación y la transcripción.
L1	Proteína más abundante en la cápside, participa en la conformación icosaédrica.
L2	Presente en la cápside en menor proporción, semipermeable.

Tabla 5.- Características de las “CSC”, al conjunto de estas características se le conocen como “troncalidad”.

TRONCALIDAD
Autorenovación
Pluripotencialidad
Evasión de la apoptosis
Buena expresión de la telomerasa
Resistencia al tratamiento
Metástasis

Tabla 6.- Características de EMT.

	CÉLULAS EPITELIALES	CÉLULAS MESÉNQUIMAS
Morfología	En capas y polarizadas	Elongadas y no polarizadas
Desarrollo	No motilidad No invasividad	Migración Invasividad
Marcadores	E-cadherina Desmoplakin Cytokeratin	Vmetin N-cadherin Snail

Tabla 7.- Principales genes y vías de señalización de CSC.

GEN	FUNCIÓN	SOBREEXPRESIÓN O INHIBICIÓN DE CSC	FUNCIÓN EN CSC
Nanog	Mantiene la pluripotencialidad en células madre embrionarias	Sobreexpresión	Induce la expresión de PDGF promoviendo la carcinogénesis y la metástasis
Oct -4	Pluripotencia	Sobreexpresión	Carcinogénesis y metástasis
SOX2	Pluripotencia	Sobreexpresión	Carcinogénesis y metástasis
Vías de señalización			
WNT	Control de proliferación y migración celular	Sobreexpresión	Se asocia a metástasis ya que se encuentra en altas concentraciones en células que perdieron expresión de E-cadherina y beta-caterina. resistencia a la apoptosis
Notch	Regula la diferenciación celular	Sobreexpresión	Autorenovación y supervivencia de CSC
	Regula la autorenovación y reparación de los tejidos normales.		Reincidencia del tumor, después del tratamiento
			Metástasis por EMT
			Sobreexpresión por Notch3, provoca resistencia a la quimioterapia basada en platino
	Notch1 y 2 protege a CSC de la radiación		
Hedgehog	Importante en la organogénesis	Sobreexpresión	Iniciación, mantenimiento y crecimiento del cáncer
	Induce a la diferenciación		
	Mitogeno		
	Media la interacción		

	entre epitelio y tejido conectivo		
Musashi	Induce a la pluripotencialidad	Sobreexpresión	Incremento en la proliferación celular y metástasis
	Media la interacción entre epitelio y tejido conectivo		
Nucleosemin	Regula la proliferación y la apoptosis	Sobreexpresión	Proliferación celular y metástasis
	Autorenovación cuando ocurre un daño al ADN		
P53	Apoptosis cuando hay daño o mutación en el ADN	Inhibición	Reprograma la pluripotencialidad
			Inhibe la apoptosis
pRB	Punto de control de la mitosis al unirse con el factor de transcripción E2f	Inhibición	Crecimiento descontrolado y diferenciación celular

Tabla 8.- Biomarcadores de membrana de CSC y neoplasias malignas.

ANTÍGENOS DE MEMBRANA	NEOPLASIA MALIGNA
CD34+CD38-	Leucemia mieloide aguda
CD44+/CD24-	Cáncer de mama
CD44	Carcinoma de cabeza y cuello
CD133	Neoplasia cerebral, colorrectal y de pulmón
CD90+/CD45-	Carcinoma hepatocelular

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M, Di Francesco P, Angiolella L. Microbiología médica. 1st ed. Milano: Edra; 2013.
2. Álvarez Aldana A, Sepulveda Arias J, Siler López F. Carcinogénesis inducida por el Virus del Papiloma Humano [Internet]. 1st ed. Guadalajara: Investigaciones Andinas; 2011 [cited 30 March 2017]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01248146201000100007
3. Harden M, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. Mutation Research/Reviews in Mutation Research [Internet]. 2016 [cited 13 February 2017];1:2<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574216300679>
4. Cháirez Atienzo P, Vega Memije M, Zambrano Galván G, García Calderón A, Maya García I, Cuevas González J. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. International journal of odontostomatology [Internet].
5. Faro S, Soper D, Araiza Martínez M, Pérez Gómez J. Enfermedades infecciosas en la mujer. 1st ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
6. Villagómez-Ortíz V, Paz-Delgadillo D, Marino-Martínez I, Ceseñas-Falcón L, Sandoval-de la Fuente A, Reyes-Escobedo A. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. Cirugía y Cirujanos. 2016;84(5):363-368.
7. Pérez Sánchez L, Importancia de infección por Virus del Papiloma Humano en células troncales de cáncer. Tesina, Bibliotecas Unam, 2015, Pag 64
8. Reyes Bacardi K, Robaina Castellanos M. Oncogenic viruses [Internet]. Revista cubana Genet cobumt. 2017 [cited 21 April 2017]. Available from: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v7n2/010213.pdf>
9. McLaughlin-Dubrin ME, Munger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. Review. Virus Res. 143 (2009) 195-208

10. Scheffner M, Munger K, Bayne JC, Howley PM. The state of the p53 and retinoblastoma genes in human cervical carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991 Jul. 1;88(13):5523-7
11. Hershko A, Ciechanover A. Basic Medical Research Award The ubiquitin system. *Nat Med*. 1073-1081 (2000)
12. Amerik AY, Hochstrasser M. Mechanism and function of deubiquitinating enzymes. *Biochim Biophys. Acta*, 189-207 (2004)
13. Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev*. 2002;82:373-428
14. Budhidarmo R, Nakatani Y, Day CL. Rings hold the key to ubiquitin ligases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10:398-409
15. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Perfil Epidemiológico de los tumores malignos en México. México: Secretaria de Salud, D.F. 2011
16. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009;45:309-16
17. Luciano R, Oviedo JM. Virus del Papiloma Humano y cáncer bucal. *Acta Odontológica. Venezuela*, 51(1):1-3, 2013
18. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Nature* 414, 105-111
19. Martínez Sanabria I. Células troncales de Cáncer (CSC) y las modificaciones epigenéticas involucradas en la carcinogénesis. Ensayo de candidatura. 2013. Feb.
20. Hong H, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Kanagawa O, Nakawaga M, Supression of induced Pluripotent Stem cells by p53-p21. *Pathway*. 2009;460(7259):1132-5
21. Lu X, Mazur J, Lin T, Apella E, Xu Y. The pluripotency Factor Nanog Promotes Breast Cancer Tumorigenesis and metástasis oncogene. 2014 May 15;33(20):2655-64
22. Villagómez-Ortíz V, Paz-Delgadillo D, Marino-Martínez I, Ceseñas-Falcón L, Sandoval-de la Fuente A, Reyes-Escobedo A. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cirugía y Cirujanos*. 2016;84(5):363-368.