



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



# FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Transición epitelio-mesenquimal. Implicaciones terapéuticas  
para el cáncer oral.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

SOFIA SORIANO VEGA

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINO ALEMÁN 



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.

<b>Índice</b>	
Objetivo	2
Introducción.	2
<b>1. Cáncer Oral</b>	<b>4</b>
1.1. Trastornos Orales Potencialmente Malignos	5
1.1.1. Leucoplasia	5
1.1.2. Leucoplasia Verrugosa	7
1.1.3. Leucoplasia Verrugosa Proliferativa	7
1.2. Eritroplasia	8
<b>2. Carcinoma Oral de Células Escamosas</b>	<b>10</b>
2.1. Definición	10
2.2. Epidemiología.	11
2.3. Factores de Riesgo	12
2.3.1. Tabaco	12
2.3.2. Alcohol	13
2.3.3. Alimentación	14
2.3.4. Edad	14
2.3.5. Virus del papiloma humano.	15
2.3.6. Inmunosupresión	15
2.3.7. Genéticos	16
2.4. Características histológicas.	16
2.5. Carcinogénesis	17
2.5.1. Biomarcadores de la carcinogénesis.	18
<b>3. Transición Epitelio Mesenquimal</b>	<b>20</b>
3.1. Definición	20
3.2. Interrupción de uniones celulares.	22
3.3. Alteración del citoesqueleto.	23
3.4. Vías de señalización implicadas en TEM.	23
3.4.1. Factor de crecimiento Transformante- $\beta$	23
3.4.2. Señalización Wnt	24
3.4.3. MicroARN	25
3.5. TEM en el proceso de Metástasis.	25
3.6. Células troncales cancerígenas.	27
3.7. Microambiente tumoral	28
3.7.1. Células troncales mesenquimales	28
<b>4. Resistencia terapéutica.</b>	<b>29</b>
<b>5. Terapéutica para COCE basada en TEM</b>	<b>30</b>
5.1. Inhibidores de estímulos del microambiente tumoral	32
<b>Conclusiones</b>	<b>37</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>38</b>

## **Objetivo**

Describir las características generales del carcinoma oral de células escamosas y su proceso de transición epitelio-mesénquima (TEM), así como la terapéutica basada en el manejo de la TEM.

## Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte más común en los países desarrollados y la tercera causa de mortalidad en los países en desarrollo. El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es una de las neoplasias más frecuentes, constituye más del 90% de todos los cánceres bucales y en su mayoría son precedidos por una lesión precancerosa. Los trastornos orales potencialmente malignos (TOPM) se definen como un conjunto de lesiones o trastornos epiteliales que tiene un mayor riesgo de transformación maligna. El diagnóstico de TOPM comienza con un examen clínico, y cuando está presente, se describe más comúnmente como una lesión blanca (leucoplasia) o menos a menudo como una lesión roja (eritroplasia). La carcinogénesis oral es un complejo proceso multifocal que toma lugar cuando el epitelio escamoso es afectado por severas alteraciones genéticas, lo que conduce a la proliferación celular incontrolada, la reparación deteriorada del ADN y la muerte celular defectuosa. La TEM es un proceso dinámico reversible que permite que una célula epitelial polarizada experimente múltiples cambios bioquímicos que conducen a un fenotipo de células mesenquimales. El proceso confiere a las células epiteliales, tanto normales como neoplásicas, propiedades que son críticas para la invasión y diseminación metastásica, notablemente mayor motilidad, invasividad y capacidad para degradar componentes de la matriz extracelular (MEC). El descubrimiento de las células troncales cancerígenas (CSC) en pacientes con cáncer llevó a plantear que esas células jugarían un papel fundamental en el curso clínico de la patología desde la tumorigénesis, la recurrencia debido a la resistencia a la quimioterapia hasta la formación de metástasis. Las células cancerosas pueden adquirir resistencia a la quimioterapia mediante varios mecanismos como la mutación con ganancia funcional o la sobreexpresión de moléculas encargadas de inactivar o eliminar los fármacos dentro de la célula. Actualmente se busca la identificación de las moléculas clave involucradas en el control de las propiedades únicas de las CSC, lo cual permitiría el desarrollo de terapias que las eliminen. Las aplicaciones más obvias son las destinadas a abordar las consecuencias funcionales de la TEM: formación de metástasis, farmacorresistencia y generación de CSC. Los inhibidores de la plasticidad pueden tener un gran potencial en el tratamiento del cáncer, ya que este tipo de fármacos puede prevenir tanto la resistencia a los fármacos como la metástasis del cáncer.

## 1. Cáncer Oral

La Organización Mundial de la Salud define el cáncer como “Un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo.”<sup>1</sup>

El cáncer es la segunda causa de muerte más común en los países desarrollados y la tercera causa de mortalidad en los países en desarrollo. Se estima que la incidencia de cáncer aumentará a 26 millones de casos y 17 millones de muertes por año en 2030 y, por lo tanto, es un problema de salud mundial importante.<sup>1</sup>

Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, este proceso se denomina metástasis, y es la principal causa de muerte por cáncer.<sup>1,2</sup>

El cáncer de la cavidad oral es una de las neoplasias más frecuentes, especialmente en los países en desarrollo y el carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el subtipo más común. Los carcinomas de células escamosas (CCE) constituyen más del 90% de todos los cánceres bucales y la mayoría de los COCE pueden ser precedidos por una lesión precancerosa. Según la OMS, los trastornos de la mucosa oral con mayor riesgo de transformación a cáncer se denominan trastornos orales potencialmente malignos (TOPM).<sup>1-3</sup>

Numerosos trastornos se han asociado con un mayor riesgo de carcinoma de células escamosas (CCE), que incluyen leucoplasia, eritroplasia, liquen plano oral, fibrosis submucosa oral, queilitis actínica, lesiones palatinas por tabaquismo inverso, lupus eritematoso discoide y algunos trastornos hereditarios, como como disqueratosis congénita y anemia de Fanconi.<sup>2,4</sup>

La etiología de los TOPM antes mencionados abarca desde aberraciones genéticas puras que predisponen a la regeneración tisular alterada, trastornos causados por factores exógenos como el tabaco y trastornos inmunomediados, y los asociados con enfermedades hereditarias raras.<sup>2,5,6</sup>

La clasificación de los tumores malignos de los tejidos blandos orales se define en función del tejido que derivan. El COCE pertenece a los tumores malignos

derivados del epitelio y a pesar de que el diagnóstico temprano para el cáncer oral es relativamente fácil, los hallazgos de enfermedad avanzada son frecuentes.<sup>2,3</sup>

El estándar de atención es la resección quirúrgica primaria con o sin terapia adyuvante posoperatoria. Las mejoras en las técnicas quirúrgicas combinadas con el uso rutinario de radiación posoperatoria o quimiorradioterapia han dado como resultado mejores estadísticas de supervivencia durante la última década. El tratamiento exitoso de pacientes con cáncer oral se basa en estrategias de tratamiento multidisciplinario para maximizar el control oncológico y minimizar el impacto de la terapia en la forma y función.<sup>1,3</sup>

## **1.1. Trastornos Orales Potencialmente Malignos**

Los trastornos orales potencialmente malignos (TOPM) se definen como un conjunto de lesiones o trastornos epiteliales que tiene un mayor riesgo de transformación maligna. El diagnóstico de TOPM comienza con un examen clínico, y cuando está presente, se describe más comúnmente como una lesión blanca (leucoplasia) o menos a menudo como una lesión roja (eritroplasia). Estos diagnósticos son solo clínicos, y un diagnóstico definitivo debe determinarse mediante biopsia y examen histopatológico. Una vez realizada el diagnóstico de un TOPM, se debe evaluar los factores de riesgo de transformación maligna y el tratamiento adecuado.<sup>1,4,7</sup>

### **1.1.1. Leucoplasia**

La leucoplasia, se define como una placa blanca de riesgo cuestionable que excluye otras enfermedades o trastornos (conocidos) que no conllevan un mayor riesgo de cáncer. Como tal, el diagnóstico clínico de leucoplasia se realiza después de la exclusión de otras lesiones blancas que tienen hallazgos clínico-histopatológicos que son predecibles y consistentes. La prevalencia de leucoplasia en todo el mundo es de alrededor del 2%. Se observan cambios displásicos sólo en 2 a 5% de los pacientes.<sup>1,7,8</sup>



Fig. 1. Leucoplasia de la superficie ventral y lateral derecha de la lengua.<sup>7</sup>

Las lesiones leucoplásicas pueden ocurrir en cualquier sitio de la cavidad oral. Los sitios más comunes incluyen el borde lateral de la lengua y el piso de boca, seguido de la mucosa bucal, paladar duro y blando y mucosa gingival/alveolar. La leucoplasia oral puede ser localizada en un sitio o presente como enfermedad de la mucosa oral difusa y generalizada.<sup>1,3,4</sup>

Dependiendo de la presentación clínica, la leucoplasia se puede dividir en formas homogéneas y no homogéneas. La forma homogénea muestra un patrón de reacción uniforme en toda la lesión, con una mancha blanca uniforme con crestas poco profundas en el epitelio. La forma no homogénea es de tres tipos: moteada con una mezcla de apariencia blanca y roja en la superficie, pero predominantemente blanca; nodular con pequeñas excrecencias polipoides que son excrecencias redondeadas rojas o blancas; y verrugoso con una apariencia de superficie arrugada u ondulada. La leucoplasia se debe principalmente al consumo de tabaco, alcohol y betel quid; algunos casos ocurren genéticamente y se conocen como leucoplasia idiopática.<sup>1,4,7</sup>

La tasa anual de transformación maligna de la leucoplasia es del 1%. Los factores de riesgo para la transformación maligna incluyen presencia de displasia, sexo femenino, leucoplasia de larga duración, localización en lengua o piso de boca, leucoplasia en no fumadores, tamaño mayor de 2cm y tipo no homogéneo.<sup>4,8,9</sup>



### 1.1.2. Leucoplasia Verrugosa

La leucoplasia oral no homogénea del subtipo verrugoso, es decir, la leucoplasia verrugosa (LV) es un diagnóstico clínico reconocido. Esta lesión se presenta con proyecciones exofíticas, múltiples, puntiagudas o romas. En el examen microscópico, LV puede presentar varios diagnósticos histológicos distintos que van desde hiperplasia verrugosa (HV) con diversos grados de displasia epitelial, carcinoma verrugoso (CV) y carcinoma de células escamosas (CCE). Desde una perspectiva histológica, HV y CV son dos lesiones estrechamente interrelacionadas. A menudo es difícil diferenciar histológicamente HV de CV. Sin embargo, una vez formada, la HV es inmutable y la mayoría de las veces progresa a carcinoma. En consecuencia, algunos consideran que la HV es un precursor del carcinoma, es decir, una lesión premaligna. La estrecha relación de VH-VC también se ilustra en el espectro clínico-patológico de la leucoplasia verrugosa proliferativa.<sup>4,8,9</sup>



Fig. 2. Leucoplasia verrucosa en la mucosa del labio inferior.<sup>7</sup>

### 1.1.3. Leucoplasia Verrugosa Proliferativa

La leucoplasia verrugosa proliferativa oral (LVP) es un término introducido por primera vez por Hansen, Olson y Silverman en 1985 como una variante de la leucoplasia; es una forma agresiva de leucoplasia de crecimiento lento que se asocia con una alta tasa de transformación maligna.<sup>8</sup>



Fig. 3. Leucoplasia verrucosa proliferativa.<sup>7</sup>

La LVP es una lesión de etiología desconocida y no siempre se asocia con factores de riesgo conocidos de cáncer oral. La historia natural de la LVP comienza como una leucoplaquia homogénea, unifocal benigna, persistente y de crecimiento lento. Es extremadamente difícil, si no imposible, reconocer la LVP en esta etapa. Durante un período de tiempo prolongado, esta lesión benigna pronto adquiere una superficie verrucoide o papilar, que a veces muestra áreas de cambio eritematoso, se vuelve multifocal o generalizada y finalmente se vuelve maligna.<sup>8,9</sup>

Las lesiones de LVP tienen un aspecto nodular / verrugoso y ocurren con mayor frecuencia en mujeres sin predilección racial. La edad media en el momento del diagnóstico se encuentra en la séptima década, aproximadamente dos tercios ocurren en personas que nunca han fumado y no existe una asociación sustancial con el consumo de alcohol.<sup>1,8</sup>

Se desconoce la etiología de la LVP; es un trastorno potencialmente maligno y casi todas las biopsias iniciales muestran hiperqueratosis sin displasia ni hiperplasia verrugosa.<sup>8</sup>

## 1.2. Eritroplasia

La eritroplasia se define como una mancha de color rojo intenso que no se puede caracterizar clínica o patológicamente como ninguna otra enfermedad definible. La lesión no puede tener causas traumáticas, vasculares o inflamatorias.<sup>1,4</sup>

La eritroplasia se presenta en pacientes de mediana edad y ancianos, más comúnmente en la sexta y séptima década de la vida. Ocurre con la misma frecuencia en ambos géneros. La eritroplasia tiene un rango de prevalencia de 0,02% a 0,83%, con una prevalencia media de 0,11% en la población general.

Aunque la eritroplasia es rara, tiene una tasa mucho más alta de transformación maligna que otras condiciones premalignas. Las revisiones sistemáticas han mostrado un rango de 1,3 a 34% de transformación maligna en lesiones eritroplásicas en la población mundial. <sup>2,4</sup>



Fig. 4. Eritroplasia borde de la lengua.<sup>7</sup>

Clínicamente, la eritroplasia se presenta como una lesión mucosa eritematosa que es a menudo suave en apariencia. Se pueden observar cambios erosivos, granulares o nodulares en lesiones de larga duración. En raras ocasiones, las lesiones pueden deprimirse debajo de la superficie mucosa, aludiendo a su naturaleza atrófica. Por lo general, estas lesiones son asintomáticas. Visualmente se puede apreciar un margen bien definido entre el tejido lesionado y la mucosa normal adyacente. Más comúnmente, la eritroplasia se presenta como una lesión solitaria, sin embargo se han reportado que involucran extensas porciones de la boca. <sup>1,4</sup>

El examen microscópico del tejido afectado ayuda a distinguir una verdadera eritroplasia de la candidiasis eritomatosa y las lesiones liquenoides, incluido el liquen plano, mucositis liquenoide y lesiones orales de lupus eritematoso, que pueden tener similares apariciones clínicas.<sup>7</sup> Las características histopatológicas de la eritroplasia muestran al menos algún grado de displasia e incluso carcinoma *in situ* o carcinoma invasivo.<sup>1</sup>

La eritroleucoplasia tiene una apariencia mixta de rojo y blanco. A diferencia de la eritroplasia, que es bien delimitada, la eritroleucoplasia a menudo tiene márgenes mal definidos. Clínicamente, la eritroleucoplasia, se presenta en dos patrones generales: numerosas leucoplasias pequeñas e irregulares dentro de un parche rojo, o como una eritroplasia adyacente a una leucoplasia. A diferencia de la

leucoplasia y la eritroplasia, los pacientes con eritroleucoplasia suelen presentar síntomas como dolor o molestias.<sup>4,7</sup>

## 2. Carcinoma Oral de Células Escamosas

### 2.1. Definición

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) o también llamado epidermoide es el cáncer que comienza en las células escamosas, encontrándose éstas en piel, revestimiento de los órganos huecos del cuerpo y en los pasajes de los tractos respiratorio y digestivo. Supone el 4% de todos los cánceres del organismo y el 90% de todos los cánceres de la cavidad oral.<sup>(3,5,7,10)</sup>



Fig. 5. Presentación clínica del Carcinoma Oral de Células Escamosas.<sup>10</sup>

El carcinoma de células escamosas que surge del epitelio de la mucosa oral sigue siendo una enfermedad letal y deformante debido a la invasión tumoral, la destrucción orofacial, la metástasis en los ganglios linfáticos cervicales y la diseminación sanguínea final.<sup>3,5</sup>

La OMS define el COCE como una neoplasia epitelial invasiva con diferentes grados de diferenciación escamosa y propensa a metastizar hacia los ganglios linfáticos en estadio temprano, presentándose con mayor frecuencia entre los 50 y los 60 años de vida.<sup>3,5</sup>

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) constituye el 92-95% de todos los cánceres orales. Los carcinomas de células no escamosas de la cavidad oral son infrecuentes. Los carcinomas de glándulas salivales menores representan menos del 5% de los cánceres de cavidad oral. Con frecuencia surgen en el paladar duro (60%), labios (25%) y mucosa bucal (15%). El carcinoma mucoepidermoide es el tipo más común (54%), seguido del adenocarcinoma de bajo grado (17%) y el carcinoma adenoide quístico (15%).<sup>1,2</sup>

La localización más frecuente es la lengua y el suelo de la boca, sobre todo en los países occidentales, donde se encuentra en más del 50% de los casos. Otras zonas de afectación son la mucosa yugal, el área retromolar, la encía, el paladar blando y menos frecuentemente, el dorso de la lengua y el paladar duro. El labio se afecta con más frecuencia en algunas áreas geográficas. La mayor parte de los estudios que existen en la literatura muestran una mayor frecuencia de localización en la lengua.<sup>3,10</sup>

Estudios recientes muestran un escaso índice de supervivencia global a los cinco años, inferior al 50%, derivado de su diagnóstico tardío, y la diseminación metastásica cervical incontrolada que representa una mortalidad del 85%, especialmente si consideramos el hecho de que la evaluación clínica del mismo, incluso con el apoyo de técnicas de imagen, permite únicamente una detección del 68% de los casos.<sup>10</sup>

La localización, tamaño y profundidad tumoral son los principales factores que determinan el riesgo de afectación cervical. No obstante, la tendencia actual es la de considerar otros parámetros, especialmente sus características histopatológicas, como factores que condicionan de forma decisiva el comportamiento y por tanto el pronóstico tumoral.<sup>10,11</sup>

## **2.2. Epidemiología.**

El COCE es el cáncer más frecuente en la cavidad oral, representa el 4% al 5% de todas las neoplasias y ocupa el número 12 de todas las neoplasias malignas en el mundo. El COCE afecta predominantemente a personas mayores, en su gran mayoría del sexo masculino, a partir de los 40 años con un pico máximo a la edad de los 60 años.<sup>2,3,12</sup>

El cáncer oral se caracteriza por una clara variación geográfica en su incidencia y prevalencia, con una amplia diversidad en su distribución en varias partes del mundo. Según los mejores informes de análisis disponibles de GLOBOCAN 2018, el cáncer de la cavidad y orofaringe representan el 2% y el 0,5% de todas las neoplasias malignas notificadas. La tasa de incidencia estandarizada por edad proyectada en todo el mundo de cáncer de labio y cavidad oral en 2018 es de 4.0 por 100.000 personas. De manera similar, se informó una tasa de mortalidad de 177,384 en todo el mundo por cáncer oral en 2018, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 2.0 por cada 100,000 personas. Por otro lado, la

incidencia estandarizada por edad y la tasa de mortalidad del cáncer de orofaringe es de 1.1 y 0.57 por 100.000, respectivamente. Según los informes mundiales, la mayor proporción de cáncer bucal se diagnostica en Asia (64,2%) seguida de Europa (17,4%), América del Norte (7,6%), América Latina y el Caribe (5,6%), África (3,8%) y Oceanía (1,3%). Sin embargo, se observa un patrón de tasa de mortalidad ligeramente diferente con la tasa más alta observada en Asia (73,3%) seguida de Europa (13,6%), África (5,3%), América Latina y el Caribe (4,4%), América del Norte (2,9%) y Oceanía (0,56%). La ASR global de la incidencia de cáncer oral es consistentemente más alta en los hombres (5,8 por 100.000) en comparación con las mujeres (2,3 por 100.000).<sup>2,3,12</sup>

La epidemiología del cáncer tiene como objetivo desarrollar la carga y la historia natural de diferentes cánceres en diferentes poblaciones. Con esta información disponible, se pueden desarrollar varias hipótesis y correlaciones en torno a las etiologías probables y se pueden verificar más a fondo con estudios analíticos. La ubicación geográfica parece ser una de las variables clave para la aparición de cáncer oral. Esto se debe a que la población que pertenece a un nivel socioeconómico bajo, particularmente en los países en desarrollo, corre un mayor riesgo de desarrollar COCE debido a su auto-negligencia y falta de conocimiento sobre las consecuencias de exponerse a los factores de riesgo evitables como el tabaco y el alcohol. Por lo tanto, es necesario definir el estado epidemiológico y los reportes de los COCE en diferentes regiones que puedan ayudar a los responsables de las políticas de salud en la preparación y ejecución de estrategias eficientes de prevención y control del COCE.<sup>10,12</sup>

Aunque la incidencia del COCE es menor que la de otras neoplasias, su importancia radica en su elevada mortalidad y en las graves alteraciones que se producen en el paciente debido al tumor o en sí al tratamiento.<sup>6,10,11</sup>

## **2.3. Factores de Riesgo**

### **2.3.1. Tabaco**

El tabaquismo es un problema de salud mundial y es el factor de riesgo que más se relaciona con diversos tipos de cáncer en mucosas.<sup>12</sup>

Los productos del tabaco contienen más de 70 cancerígenos conocidos, principalmente nitrosaminas e hidrocarburos policíclicos. Aunque estos dos agentes parecen ser los más importantes en el desarrollo de la carcinogénesis,

las nitrosaminas parecen causar el mayor daño. Se sabe que una deficiencia en la metabolización y desintoxicación de estos cancerígenos provoca la formación de aductos en el DNA de los queratinocitos orales. Además de ser perjudiciales localmente, pueden favorecer la absorción de otras sustancias cancerígenas.<sup>13</sup>

Las personas que han tenido el hábito de fumar por un tiempo prolongado pueden presentar una serie de cambios observables en el revestimiento de la mucosa oral, que puede preceder o acompañar a cambios premalignos. Es común observar eritema generalizado en la mucosa, especialmente en el piso de boca, acompañado de manchas de hipermelanosis, quizás a causa de la irritación térmica y química. Entre otros cambios se encuentra la estomatitis nicotínica que se presenta en la mucosa palatal, que consiste en irregulares y espesas manchas blancas y puntos rojos dispersos debido a la inflamación de los orificios de las glándulas salivales menores. En la mucosa labial también podrían presentarse manchas blancas debido al hábito de sostener el cigarro. Aunque ninguno de estos cambios en la mucosa provocados por el hábito de fumar es considerados potencialmente malignos por sí solos, la identificación de tales lesiones durante el examen clínico, debe ser considerado como evidencia clínica de que posibles carcinógenos están activos en la boca y estén causando daño al revestimiento epitelial.<sup>5,6,14</sup>

### **2.3.2. Alcohol**

El alcoholismo es el segundo factor etiológico de COCE después del tabaco. Una vez ingerido es metabolizado a acetaldehído, con propiedades cancerígenas. Algunos autores mencionan que el etanol no ejerce por sí mismo un efecto carcinogénico. El alcohol, al tener mecanismos cáusticos (solvente lipídico del estrato espinoso) sobre las áreas de la mucosa, provoca atrofia del epitelio, una disminución del índice inmunitario lo que hace a la mucosa oral más susceptible a otros carcinógenos y permite el pasaje de sustancias dañinas, como los productos derivados de la combustión del tabaco, lo cual resulta en un claro ejemplo de sinergia en el proceso carcinogénico.<sup>13-15</sup>

### **2.3.3. Alimentación**

La ingesta de frutas y vegetales, se asocia con un menor riesgo de padecer cáncer oral o pre-cáncer. Además de que se refleja en un estado nutricional general, podría haber efectos locales que modifiquen el estado oxidativo de las células epiteliales en transformación. Por consecuencia las dietas bajas en antioxidantes podrían predisponer a sufrir carcinogénesis oral. La condición nutricional más importante asociada al cáncer bucal es la anemia ferropénica. En el déficit de hierro se asocia a una atrofia de la mucosa, que junto a otros factores de riesgo puede incrementar la actividad mitótica y disminuir la capacidad de reparación del epitelio. También la deficiencia nutricional de hierro se acompaña de deficiencias de micronutrientes que favorecen la carcinogénesis bucal. Pacientes con déficit de vitamina A se consideran de alto riesgo de transformación maligna de la mucosa de la cavidad bucal. El papel de la vitamina A consiste en controlar la diferenciación celular y su deficiencia nutricional desencadena alteraciones celulares similares a las inducidas por carcinógenos químicos. La vitamina E incrementa la inmunidad, controla los trastornos asociados a los radicales libres, mantiene la integridad de las membranas e inhibe el crecimiento de las células cancerosas. Aunque aún se requieren estudios concluyentes. No solo la carencia de nutrientes, sino también la forma de ingerir los alimentos se convierten en una lección preventiva ya que los alimentos calientes, picantes, muy condimentados o de consistencia dura pueden representar agentes lesivos locales que asumirían un tipo de sinergia a los factores de riesgo antes mencionados.<sup>6,15</sup>

### **2.3.4. Edad**

El cáncer oral suele ser una enfermedad que se presenta en los hombres después de la quinta década de la vida. El reconocimiento de cambios en la mucosa bucal asociados con el envejecimiento es importante. Con la edad el epitelio bucal se hace más delgado y más frágil. Debido a la atrofia gradual de las glándulas salivares menores y a la menor actividad de las glándulas mayores, la mucosa bucal se muestra menos húmeda. En el anciano la actividad celular disminuye y aumenta la fibrosis. La capacidad de reparación se reduce, aumentando así el tiempo de curación. Aunque recientemente se ha reportado un aumento alarmante en la incidencia de cánceres orales entre las personas



más jóvenes (menores de 40 años) en muchas partes del mundo es una tendencia que parece continuar. En gran parte debido al abuso excesivo de tabaco y alcohol.<sup>6,12,15</sup>

### **2.3.5. Virus del papiloma humano.**

Los virus causan entre el 10 y el 15 % de los cánceres. Su principal efecto sobre la inestabilidad genética incluye mutaciones, aberraciones y daño del ADN. En relación con las infecciones virales, se ha detectado ADN del virus del papiloma humano (VPH) hasta en el 30-50 % de los casos de cáncer bucal.<sup>17</sup> Este virus tiene una gran afinidad por los queratocitos que se encuentran principalmente en el tracto genital, uretra, piel, laringe, mucosa traqueobronquial y bucal. Otros virus a considerar son el virus herpes simple también se ha asociado con la carcinogénesis. Los ácidos nucleicos de estos virus se han encontrado en el cáncer de labio que, junto al hábito de fumar parece incrementar el riesgo de cáncer. El virus de Epstein-Barr, también está implicado en el cáncer bucal, aunque las pruebas de ambos son controversiales.<sup>13-15</sup>

### **2.3.6. Inmunosupresión**

Un sistema inmunitario vulnerable, bien sea debido a una inmunodeficiencia congénita o a una inmunosupresión adquirida, también podría crear una predisposición a la carcinogénesis. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana contribuye al desarrollo tumoral y a un mal pronóstico. Se sabe que se asocia a enfermedades, como el virus herpes humano, de Epstein-Barr y del papiloma humano. Sin embargo, existe poca evidencia de que el VIH sea directamente oncogénico; aunque la infección viral pueda contribuir a la patogénesis o complicar el tratamiento neoplásico, no se ha encontrado alguna proteína viral directamente transformadora ni una transducción de oncogenes celulares. A pesar de ello, la asociación entre la infección por VIH y el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en especial de la cavidad oral, se ha incrementado.<sup>13,14,17</sup>

En estos pacientes puede haber infección por uno o más virus, por lo que podría considerarse un factor a tomar en cuenta al momento del diagnóstico.<sup>14</sup>

### 2.3.7. Genéticos

La variación genética en los mecanismos de protección contra el cáncer también puede estar implicada en la carcinogénesis oral. Existe información que sugiere la presencia de genes hereditarios del cáncer, característica que predispone a una gran cantidad de tipos de cáncer, entre ellos el COCE. Por lo tanto, en estos pacientes, la exposición a ciertos carcinógenos u otros factores de riesgo coadyuva o potencia la probabilidad de presentar este tipo de neoplasia. Por lo tanto, existe evidencia en que los pacientes con antecedentes familiares de cáncer, pueden tener un alto riesgo de presentarlo independientemente de su exposición a los factores antes mencionados.<sup>6,13,18</sup>

### 2.4. Características histológicas.

El COCE presenta varios grados de diferenciación escamosa. Las cuales se pueden clasificar en:

- COCE bien diferenciado: Numerosas perlas epiteliales, importante queratinización celular con puentes intercelulares, menos de 2 mitosis por campo, observado con gran aumento 40X; raras mitosis atípicas, pleomorfismo celular y nuclear.

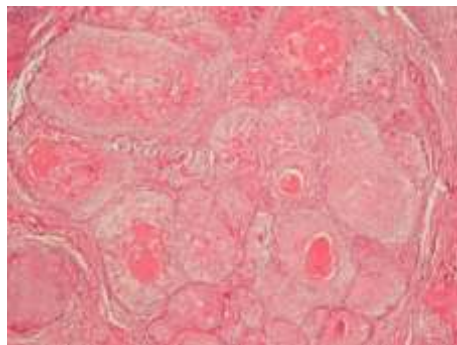


Fig. 6. COCE bien diferenciado.

- COCE moderadamente diferenciado: Perlas epiteliales escasas e incluso ausentes, queratinización celular y puentes intercelulares aparentes,

de 2 a 4 mitosis por campo, observado con gran aumento 40X; algunas mitosis atípicas, moderado pleomorfismo de las células y de los núcleos.

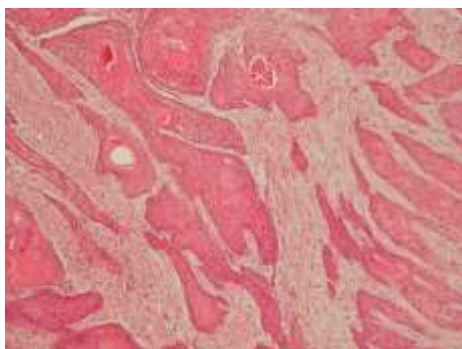


Fig. 7. COCE moderadamente diferenciado.

- COCE indiferenciado: Raras perlas epiteliales, queratinización celular prácticamente inexistente y ausencia de puentes intercelulares, más de 4 mitosis por campo observado con gran aumento 40X; frecuentes mitosis atípicas, pleomorfismo celular y nuclear muy pronunciado.

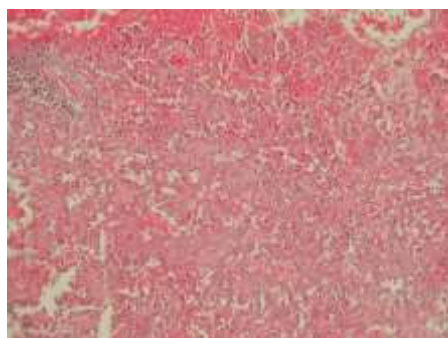


Fig. 8. COCE indiferenciado.

El fenómeno de invasión tumoral precisa de una compleja secuencia de procesos, incluyendo entre ellos la ruptura de los componentes tisulares estructurales que actúan a modo de barrera. La lámina basal del epitelio y de los vasos sanguíneos es uno de los componentes que impiden la progresión tumoral. La lámina basal se compone predominantemente de laminina y colágeno tipo IV, junto con otros elementos proteicos. En las células tumorales se han identificado cierto número de enzimas proteolíticas, responsables de la destrucción de estos componentes.<sup>11</sup>

## 2.5. Carcinogénesis

La carcinogénesis oral es un complejo proceso multifocal que toma lugar cuando el epitelio escamoso es afectado por severas alteraciones genéticas, lo que conduce

a la proliferación celular incontrolada, la reparación deteriorada del ADN y la muerte celular defectuosa. El desarrollo de COCE se origina con la exposición hacia un carcinógeno que produce alteraciones genéticas y moleculares tempranas en los queratinocitos orales en todas las áreas del tejido expuesto al carcinógeno, que es seguido por displasia epitelial en diferentes grados de evolución terminando con su transformación maligna a COCE y metástasis. <sup>19,20</sup>

### **2.5.1. Biomarcadores de la carcinogénesis.**

Los biomarcadores ayudan en la evaluación de la prevención o el uso de terapias y la detección de las primeras etapas de la transformación maligna de la mucosa. Los biomarcadores revelan los cambios epigenéticos y moleculares relacionados con diferentes momentos en el proceso de la carcinogénesis oral. <sup>20</sup>

Los componentes específicos reguladores como la cadherina epitelial (E-cadherina), la vimentina, el Snail y la cadherina neural (N-cadherina), se han implicado en la cascada de Wnt y el proceso de transición epitelio mesénquima. (TEM) en el COCE. Se sabe que la señalización Wnt controla diversos procesos y funciones biológicas; a través de esta vía se regula la proliferación celular, la apoptosis y la transformación. Los estudios han informado de la regulación de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina en el cáncer oral y en lesiones orales potencialmente malignas, aunque el alcance de activación de esta vía varía según la etapa de carcinogénesis oral. <sup>19,21</sup>

#### **2.5.1.1. Vía Wnt**

La vía de señalización Wnt es una vía intercelular que juega un papel fundamental en la proliferación y regeneración celular. La activación aberrante de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina se observa en diferentes cánceres humanos. En la carcinogénesis, rutas distintas de la Wnt/ $\beta$ -catenina podrían explicar no sólo el mantenimiento de la proliferación celular mejorada, sino también, en la adquisición de las capacidades de migración e invasión en las células de COCE. <sup>20,23,24</sup>

En la mucosa oral normal,  $\beta$ -catenina se encuentra principalmente asociada con E-cadherin, manteniendo las interacciones de célula a célula y preservando la arquitectura del epitelio. La acumulación nuclear de  $\beta$  catenina en las primeras etapas de la carcinogénesis oral es un fenómeno que podría desempeñar un papel

clave en la proliferación de células como evento central en la displasia oral. La señalización incontrolada de Wnt/ $\beta$ -catenina en el cáncer oral se está dilucidando, con especial énfasis en los primeros acontecimientos de la carcinogénesis oral. Particularmente, un aumento en la secreción de ligandos Wnt tiene un papel fundamental en la progresión del cáncer oral a través de su efecto en los procesos de tumorigenesis y metástasis.<sup>19,21,22,24</sup>

### **2.5.1.2. Cadherinas**

Las cadherinas con una familia de moléculas de adhesión, dentro de las interacciones físicas entre células. Son particularmente importante para la regulación dinámica de los contactos adhesivos que están asociados con diversos procesos morfogénéticos. Las cadherinas controlan la función de separación o fusión de las masas de tejido, regulan las formas y reordenamientos celulares, regulan las conversiones entre los estados histológicos de las células, y desempeñan un papel en la migración celular.<sup>21</sup>

Entre esta familia de glicoproteínas, la cadherina epitelial (E-cadherina) es la cadherina más comúnmente estudiada. E-cadherina es una glucoproteína transmembrana dependiente del calcio que participa en la adhesión célula-célula y la reordenación de la célula epitelial. Cuando la  $\beta$ -catenina se asocia con la E-cadherina, desempeña un papel en el establecimiento de la estructura epitelial o en el mantenimiento de la adhesión célula-célula. Después de la activación de la señalización de Wnt, la  $\beta$ -catenina citoplasmática se disocia del complejo proteico cadherina-catenina, se transloca y se acumula en el núcleo, donde la  $\beta$ -catenina induce la expresión génica descendente. De esta forma, puede verse afectada la proliferación, migración o invasión celular.<sup>19,23,25,26</sup>

### 3. Transición Epitelio Mesenquimal

#### 3.1. Definición

La transición epitelio mesenquimal es un proceso dinámico reversible que permite que una célula epitelial polarizada experimente múltiples cambios bioquímicos que conducen a un fenotipo de células mesenquimales, que incluye una mayor capacidad migratoria e invasividad, una mayor resistencia a la apoptosis y un aumento notable en la producción de componentes de la matriz extracelular (MEC).<sup>27-29</sup>

Las células tumorales derivadas de TEM adquieren propiedades de células troncales y exhiben una marcada resistencia terapéutica. Dados estos atributos, el complejo proceso biológico de la TEM se ha anunciado como un sello distintivo clave de la carcinogénesis, y dirigirse a las vías de la TEM constituye una estrategia atractiva para el tratamiento del cáncer.<sup>27,30,31</sup>

El proceso de TEM se ha observado en procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la embriogénesis, la inflamación, la fibrosis, la cicatrización de heridas y la progresión del cáncer.<sup>29,32</sup>

Los programas de TEM parecen activarse casi invariablemente en las células del carcinoma por señales heterotípicas que estas células reciben del estroma cercano asociado al tumor. Por lo tanto, durante el curso de la progresión del tumor, el estroma, que está compuesto por una variedad de fibroblastos, miofibroblastos, células endoteliales, mieloides y linfoides reclutadas de los tejidos del huésped, adquiere cada vez más la apariencia de un estroma que se forma típicamente durante la curación de varios tejidos heridos. Dicho estroma "reactivo" libera varias señales, que incluyen TGF- $\beta$ , Wnts y ciertas interleucinas que inciden en las células de carcinoma cercanas, lo que induce a estas últimas a activar sus programas TEM previamente silenciosos. Esta activación es generalmente reversible.<sup>33,34</sup>

La TEM se ha implicado en la generación de células cancerosas con características similares a las de las células troncales, incluida una mayor autorrenovación, capacidad de iniciación de tumores y resistencia a la apoptosis y la quimioterapia.<sup>31</sup>

La TEM se ejecuta en respuesta a factores de señalización pleiotrópicos que inducen la expresión de factores de transcripción específicos (TF) llamados EMT-

TF (p. Ej., Snail, Zeb, Twist y otros) y miARN junto con reguladores epigenéticos y postraduccionales, muchos de ellos que participan en el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas, la fibrosis y la metástasis del cáncer. <sup>31,32,35</sup>

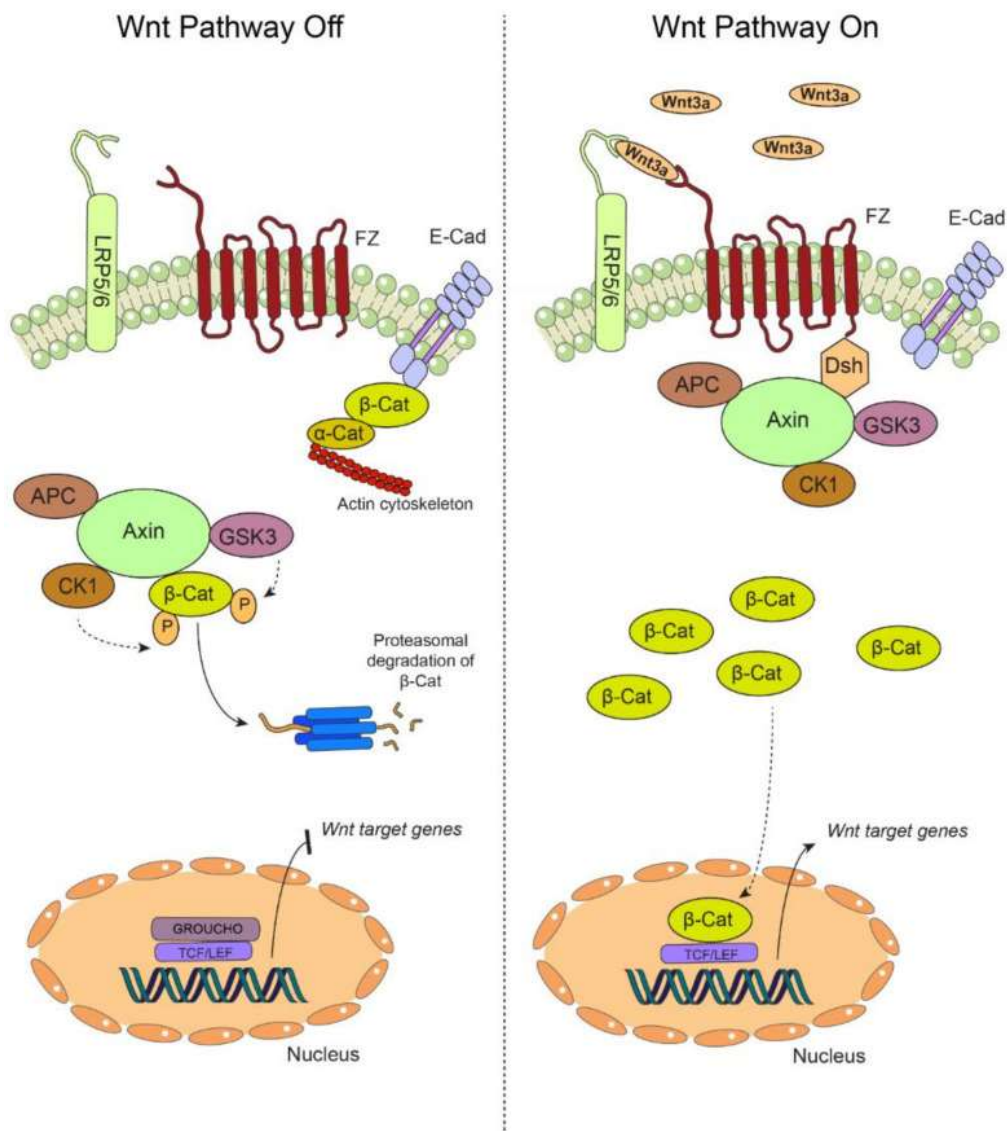


Fig. 9. Vía canónica de Wnt, izquierda. B-Cat se encuentra principalmente en los complejos de adhesión célula, célula, uniendo la molécula de adhesión intercelular E-Catherina (E-cad) y el citoesqueleto de actina. Derecha. Los ligandos Wnt secretados activan la vía lo que permite la acumulación citoplasmática de β-catenina, que estará disponible para la translocación al núcleo, lo que permite la transcripción de genes diana de Wnt.<sup>19</sup>

Las células cancerosas que se someten a TEM exhiben cambios morfológicos y alteraciones moleculares, como lo demuestra la disminución de la expresión de marcadores epiteliales, que incluyen E-cadherina, ZO-1 y ocludina, y una mayor

expresión de marcadores mesenquimales, que incluyen N-cadherina, vimentina, fibroblasto- proteína específica 1 y fibronectina. Además, los programas básicos de TEM que involucran factores de transcripción (Snail, Zeb, Twist, etc.), miARN y reguladores epigenéticos acompañan a la plasticidad celular durante la carcinogénesis.<sup>27,28,31,35</sup>

La conversión dinámica entre TEM y reversión epitelial (transición mesenquimal-epitelial [TME]) ocurre a través de estados híbridos intermedios variables en lugar de ser un proceso binario. Las células pueden adquirir uno o más fenotipos epiteliales/mesenquimales híbridos durante la TEM, también conocida como TEM parcial. Lo contrario de este proceso TME se asocia con una pérdida de esta libertad migratoria que se considera relacionada con factores de transcripción inhibidores de TEM o inductores de transición mesenquimal-epitelial (TME). Estas células híbridas pueden poseer un mayor potencial de iniciación tumoral y metastásico en comparación con las células en cualquier extremo del espectro TEM. La TEM es particularmente prominente en el frente invasivo y predispone a los carcinomas a un estado de progresión más avanzado.<sup>22,27</sup>

### **3.2. Interrupción de uniones celulares.**

Las interacciones célula-célula llamadas uniones adherentes son complejos de proteínas que incluyen cadherinas, vinculinas y filamentos de actina importantes en el mantenimiento de la organización de los tejidos.<sup>22</sup>

La E - cadherina se expresa y se localiza en la membrana plasmática del epitelio oral sano, mientras que su baja regulación y localización ectópica caracteriza las lesiones precancerosas orales y el COCE. La baja expresión de E-cadherina se correlaciona con una diferenciación deficiente, estadio TNM avanzado, metástasis frecuentes y recurrencia de COCE. La evidencia indica que su baja expresión en COCE probablemente se deba a mutaciones genéticas y silenciamiento epigenético.<sup>27,36</sup>

La N - cadherina también es una proteína transmembrana similar a la E - cadherina y solo se encuentra en el tejido neural y las células de origen mesenquimatoso. Sin embargo, se observó un fenómeno peculiar llamado "cambio de cadherina" en el cáncer humano, que consiste en una disminución de la expresión de E-cadherina y un aumento de la expresión de N-cadherina. Por lo general, la expresión de N -



cadherina es significativamente mayor en COCE en comparación con un control normal. Por lo tanto, la N-cadherina se considera un factor pronóstico desfavorable en el COCE.<sup>27,37</sup>

La  $\beta$  - catenina es una subunidad del complejo proteico cadherina y también actúa como un transductor de señal intracelular en la vía de señalización Wnt.<sup>39</sup>  $\beta$  - catenina se expresa de manera anormal en muchos cánceres, incluido el COCE y en lesiones precancerosas que conducen a su acumulación en el citoplasma y el núcleo, mientras que se pierde en la membrana celular.<sup>40</sup> Cuando la  $\beta$  - catenina llega al núcleo, se asocia con factores de transcripción de unión al ADN para regular la expresión génica relacionada con la TEM. Por lo tanto, estos cambios en la expresión de  $\beta$  - catenina se asocian con la diferenciación tumoral, el tamaño del tumor, la metástasis en los ganglios linfáticos, la tolerancia a los fármacos y la recurrencia de COCE.<sup>23,26,40</sup>

### **3.3. Alteración del citoesqueleto.**

La metástasis tumoral es un proceso complejo que implica la remodelación del citoesqueleto. Durante esta remodelación, una variedad de proteínas del esqueleto, incluidos microfilamentos, microtúbulos y filamentos intermedios, están sujetos a cambios significativos. Entre estas proteínas del citoesqueleto, la citoqueratina y la vimentina están particularmente relacionadas con el diagnóstico y pronóstico de los tumores epiteliales, incluido el COCE.<sup>41,42</sup>

### **3.4. Vías de señalización implicadas en TEM.**

Varias vías de señalización están involucradas en la regulación de TEM; estas incluyen factor de crecimiento transformante (TGF), proteína morfogénica ósea, factor de crecimiento de fibroblastos, receptor del factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), Wnt /  $\beta$ -catenina y vías de Notch.<sup>27,31</sup>

#### **3.4.1. Factor de crecimiento Transformante- $\beta$**

El factor de crecimiento transformante (TGF) - $\beta$  regula una amplia variedad de respuestas celulares, incluida la detención del crecimiento celular, la apoptosis, la diferenciación celular, la motilidad, la invasión, la producción de matriz extracelular, la fibrosis tisular, la angiogénesis y la función inmunitaria. TGF -  $\beta$  puede causar apoptosis de células cancerosas y supresión tumoral en un entorno

inflamatorio. Por el contrario, también puede inducir TEM de manera efectiva, promoviendo así la migración de células cancerosas.<sup>41</sup>

Cuando las células cancerosas han adquirido mutaciones oncogénicas y / o han perdido la función del gen supresor de tumores, las células son resistentes a la detención del crecimiento inducida por TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  funciona como un promotor tumoral al estimular las células tumorales para que experimenten TEM. Este último da lugar a metástasis y resistencia a la quimioterapia. El TGF- $\beta$  respalda aún más el crecimiento y la progresión del cáncer al activar la angiogénesis tumoral y los fibroblastos asociados al cáncer. Además puede permitir que el tumor evite las respuestas inmunitarias inhibitoras.<sup>41-43</sup>

### 3.4.2. Señalización Wnt

La familia Wnt tiene un papel crucial en el desarrollo y constituye 19 miembros en el genoma humano. La ligadura de Wnt a receptores de superficie celular activa vías de señalización mediadas por  $\beta$ -catenina. La degradación de MEC es un paso indispensable en la invasión tumoral y la metástasis, y las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP) tienen un papel central en dicha degradación. Estudios enfatizan el papel de la MMP de tipo 1 de membrana (MT1-MMP) en la invasión de células cancerosas y la progresión de otras enfermedades. Se sabe que la señalización de Wnt regula directamente al alza la expresión de MT1-MMP. La señalización de Wnt inicia la proliferación de TEM en varios tipos de células del carcinoma.<sup>22,24</sup>

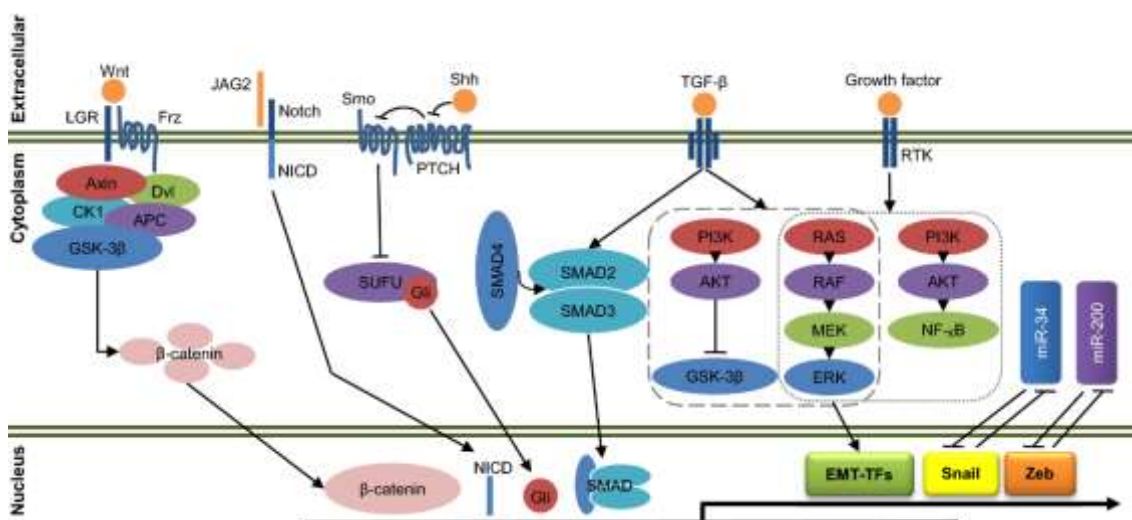


Fig. 2. Vías reguladoras de la transición epitelio-mesenquimal. La TEM está regulada por varias vías extracelulares e intracelulares que promueven los factores transcripcionales de TEM, Snail, ZEB y otros. <sup>44</sup>

### **3.4.3. MicroARN**

Otro nivel de control de la TEM lo proporcionan los microARN (miARN), una clase de ARN pequeños, no codificantes, conservados evolutivamente que regulan los procesos celulares mediante la modulación de la expresión génica. Varios miARN promueven o suprimen la TEM mediante la modulación directa o indirecta de la expresión de rasgos relacionados con la TEM o factores de transcripción. La desregulación de la familia de microARN-200 (miR-200) y genes asociados a TEM permite la metástasis tumoral y la resistencia a la terapia. La inhibición de miR-200 reduce la expresión de E-cadherina, aumenta la expresión de vimentina e induce el mecanismo TEM. Varios estudios previos establecieron que los miembros de la familia miR-200 son críticos para el mantenimiento del fenotipo epitelial, y se ha demostrado que se desregulan en las células metastásicas en varios tipos de cáncer. <sup>45,46</sup>

### **3.5. TEM en el proceso de Metástasis.**

La metástasis es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer; por lo tanto, la prevención y el tratamiento de la metástasis son fundamentales para mejorar los resultados clínicos. Se ha descubierto que varios tipos de células de carcinoma adquieren la capacidad de iniciar tumores después de la inducción de programas de TEM. El proceso confiere a las células epiteliales, tanto normales como neoplásicas, propiedades que son críticas para la invasión y diseminación metastásica, notablemente mayor motilidad, invasividad y capacidad para degradar componentes de la matriz extracelular (MEC). <sup>33</sup> Durante la remodelación del citoesqueleto en el proceso metastásico, una variedad de proteínas del esqueleto, incluidos microfilamentos, microtúbulos y filamentos intermedios, están sujetos a cambios significativos. Entre estas proteínas del citoesqueleto, la citoqueratina y la vimentina están particularmente relacionadas con el diagnóstico y pronóstico de los tumores epiteliales, incluido el COCE. El camino evolutivo que atraviesa un tumor primario para lograr su destino metastásico es complejo y conlleva un proceso de

varios pasos que implica la invasión local de las células cancerosas en los tejidos adyacentes en el sitio primario, seguida de la diseminación a la circulación.<sup>47-49</sup>

La diseminación de células cancerosas de tumores primarios y su posterior siembra de nuevas colonias tumorales en tejidos distantes implica un proceso de varios pasos conocido como cascada de invasión-metástasis. Esta secuencia de eventos implica la invasión local de células tumorales primarias en los tejidos circundantes; intravasación de estas células en el sistema circulatorio y supervivencia durante el tránsito hematógeno; detención y extravasación a través de las paredes vasculares hacia el parénquima de tejidos distantes; formación de colonias micrometastásicas en este parénquima; y la subsiguiente proliferación de colonias microscópicas en lesiones metastásicas manifiestas clínicamente detectables, este último proceso se denomina colonización.<sup>33</sup> Las células tumorales circulantes (CTC) se extravasan hacia órganos distantes y, por lo general, permanecen inactivas después de la colonización. Sin embargo, en algunos casos, se rompe la latencia, lo que lleva a la progresión a macrometástasis letal.<sup>31</sup>

Aunque los modelos tradicionales de tumorigénesis postulan que la metástasis es un evento tardío durante el curso de la progresión del tumor en varios pasos, algunos estudios han demostrado que la adquisición de rasgos asociados a la TEM y el proceso de diseminación pueden ocurrir en realidad relativamente temprano, siendo evidente incluso en ciertas lesiones preneoplásicas.<sup>50</sup>

Cada paso en la cascada metastásica está íntimamente asociado con la señalización entre las células tumorales y los elementos del microambiente.<sup>31</sup>

Una gran cantidad de informes destacan la existencia del estado de "TEM parcial" y su propensión a mejorar la progresión tumoral y la metástasis.<sup>51</sup> Por el contrario, la inducción de un estado completamente mesenquimatoso, como se logra experimentalmente a través de las acciones de TEM-TF introducidas y altamente expresadas y la finalización resultante de un programa TEM completo, produce células que han perdido la capacidad de iniciar tumores y, por lo tanto, el poder de fundar colonias metastásicas. Dicho de otra manera, la plasticidad fenotípica asociada con las células de carcinoma que habitan en la mitad del espectro epitelial-mesenquimatoso parece ser fundamental para la fundación de colonias metastásicas y su posterior crecimiento.<sup>33,51</sup>

### 3.6. Células troncales cancerígenas.

El descubrimiento de las células troncales cancerígenas (CSC) en pacientes con cáncer llevo a plantear que esas células jugarían un papel fundamental en el curso clínico de la patología desde la tumorigénesis, la recurrencia debido a la resistencia a la quimioterapia hasta la formación de metástasis.<sup>52</sup>

Debido a que se requiere una gran cantidad de alteraciones genéticas y/o epigenéticas para que se originen células con anomalías proliferativas, el estudio de los mecanismos moleculares que permiten la aparición de las células cancerosas es esencial para eventualmente encontrar terapias efectivas. El descubrimiento de las células troncales pluripotentes inducidas prueba que se requiere solo un número limitado de factores para inducir la pluripotencia; estos factores pueden ejemplificar la relación entre pluripotencia y la oncogénesis. Hace más de 15 años se propuso la idea de que existen células cancerosas que por la acumulación de estas alteraciones adquieren características fenotípicas parecidas a las células troncales no cancerosas y son esas células las que generan los tumores, a las cuales se les ha denominado como células troncales tumorales (CSC, del inglés cáncer stem cells).<sup>52,53</sup>

Se han postulado dos posibles postulados para describir los mecanismos por los cuales se originan las CSC:

1. De acuerdo con las propiedades de las células troncales, puede ser que las CSC tengan su origen en células troncales o progenitoras normales que han sido transformadas mediante estímulos oncogénicos.
2. Las CSC pueden originarse de células normales diferenciadas patológicamente, lo cual les confiere propiedades de célula troncal.<sup>54</sup>

La mayoría de las CSC expresan múltiples marcadores de superficie al mismo tiempo, por lo que el uso de un solo marcador no define a una célula como CSC. El estudio de la relevancia funcional de estos marcadores puede representar un punto importante para la búsqueda de nuevas terapias, mejorar las terapias actuales o sugerir el pronóstico para el paciente.<sup>52,53</sup>

Los estudios de tejidos neoplásicos han proporcionado evidencia de células troncales dentro de los tumores, que se han denominado células troncales cancerosas (CSC). Las CSC constituyen una pequeña minoría de células neoplásicas dentro de un tumor y se definen operativamente por su capacidad para sembrar nuevos tumores. Por esta razón, también se las ha denominado "células iniciadoras de tumores".<sup>55</sup>

Estudios anteriores demuestran que las células con un fenotipo TEM se convierten en fuentes ricas en CSC. Las CSC se renuevan por sí mismas, inician el desarrollo de tumores en sitios distales y también cumplen un papel importante en la quimio / radio-resistencia.<sup>45</sup>

### **3.7. Microambiente tumoral**

El microambiente del COCE está compuesto por células epiteliales cancerosas y normales, fibroblastos, células endoteliales (CE), melanocitos, células plasmocitoides y dendríticas (DC), células de Langerhans, macrófagos, células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), células asesinas naturales (NK), células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> y Tregs. (35) Se sabe que la inflamación juega un papel muy importante en el origen, progresión y metástasis del cáncer. El microambiente tumoral inflamatorio está conformado por citocinas, factores de crecimiento, quimiocinas y células del sistema inmune. Estos componentes generan un microambiente que favorece el desarrollo del tumor. Las principales células del microambiente tumoral inflamatorio incluyen los linfocitos, macrófagos y células endoteliales. Además se han identificado células asociadas a tumores, como las MSC.<sup>56</sup>

#### **3.7.1. Células troncales mesenquimales**

Las células troncales mesenquimales (MSC) son un componente importante del microambiente tumoral; se ha evidenciado que los tumores y sus microambientes inducen la atracción de las MSC, esencialmente a través de mecanismos de efectos combinados de diversas moléculas, entre ellas: citocinas inflamatorias, quimiocinas, factores de crecimiento y otras moléculas.<sup>56</sup>

La primera etapa de la atracción de las MSC circulantes hacia el tejido tumoral es su adhesión al endotelio vascular, seguida del cruce de la capa endotelial. Una vez

que las MSC forman parte del microambiente tumoral son capaces de inducir varios procesos que en conjunto favorecen el crecimiento, la progresión y la metástasis del tumor. Así, las MSC son capaces de: a) favorecer la evasión de la respuesta inmune (actividad inmunoreguladora), b) promover la TEM, c) inducir la proliferación de células tumorales y d) aumenta la proporción de células troncales de cáncer en tejido tumoral.<sup>53,56</sup>

#### **4. Resistencia terapéutica.**

Las células cancerosas pueden adquirir resistencia a la quimioterapia mediante varios mecanismos como la mutación con ganancia funcional o la sobreexpresión de moléculas encargadas de inactivar o eliminar los fármacos dentro de la célula. Las células cancerosas que adquieren esta resistencia a fármacos tienen una ventaja selectiva sobre el resto de las células cancerosas ante la quimioterapia. Las CSC se encuentran en estado de quiescencia, y por lo tanto, no se ven afectadas por terapias que van dirigidas a aquellas células que proliferan rápidamente.<sup>57</sup>

Se ha propuesto que las CSC son células naturalmente resistentes a la quimioterapia por:

1. Estar en estado de quiescencia
2. Su alta capacidad para reparación del daño al ADN
3. La sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas
4. Expresión de proteínas de eflujo de fármacos (Transportadores tipo ABC).<sup>57</sup>

Los mecanismos por los que se ha indicado que las CSC pueden estar contribuyendo a la radioresistencia de tumores son:

- 1) Reducción del daño al ADN
- 2) Aumento de la respuesta a la reparación del daño al ADN.

Las CSC presentan tiempos de duplicación mucho más largos en comparación con las células cancerosas, lo que las provee de un tiempo adicional para la reparación del daño al DNA a causa de la radioterapia.<sup>58</sup>

La heterogeneidad y plasticidad del fenotipo TEM no solo está involucrada en la metástasis, sino también en la resistencia a los medicamentos. No solo el fenotipo TEM está involucrado en cierta resistencia a los medicamentos, sino que también la plasticidad de las células cancerosas en los procesos TEM-TME es fundamental

para la resistencia a diferentes clases de medicamentos. Por lo tanto, sería necesario delimitar los inhibidores de TEM en subtipos, como inhibidores de TEM estables e inhibidores de plasticidad. Desde este punto de vista, los inhibidores de la plasticidad pueden tener un gran potencial en el tratamiento del cáncer, ya que este tipo de fármacos puede prevenir tanto la resistencia a los fármacos como la metástasis del cáncer.<sup>59</sup>

La demostración del vínculo entre la plasticidad fenotípica y la resistencia terapéutica, y el desarrollo de un método *in vitro* para el enriquecimiento de una subpoblación de CSC altamente resistente, brinda una oportunidad para el desarrollo de agentes quimioterapéuticos mejorados que pueden eliminar las CSC.<sup>59</sup>

Queda por determinar el mecanismo preciso que vincula la plasticidad con la resistencia a los fármacos. En este estudio, identificamos la importancia para las CSC plásticas de los procesos involucrados en el recambio de proteínas. Esto sugiere que podría ser necesaria una rápida renovación del contenido celular para la remodelación celular durante las transiciones entre estados fenotípicos, para lo cual se preparan CSC plásticas. Es probable que este rápido recambio ejerza un estrés celular considerable, y la resistencia terapéutica observada podría ser un subproducto de los mecanismos destinados a proteger a la célula del estrés durante las transiciones fenotípicas.<sup>60</sup>

La demostración de que una subpoblación de CSC altamente plástica y resistente a los medicamentos puede estabilizarse equilibrando las vías de señalización opuestas y, por lo tanto, enriquecida *in vitro*, brinda una oportunidad para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a las CSC resistentes a los medicamentos que de otro modo podrían sobrevivir a la intervención y el impulso terapéutico recurrencia del tumor.<sup>60</sup>

## **5. Terapéutica para COCE basada en TEM**

Actualmente se busca la identificación de las moléculas clave involucradas en el control de las propiedades únicas de las CSC, lo cual permitiría el desarrollo de terapias que las eliminen. Esta búsqueda se enfoca en cuatro áreas:

1. Los marcadores diferenciales de superficie
2. Las cascadas de señalización que regulan la multipotencialidad y la auto-renovación.



3. El microambiente que rodea a las CSC
4. Los mecanismos de resistencia asociados a su permanencia.<sup>61</sup>

Existe evidencia de que la función de las CSC está regulada en gran medida por las cascadas de señalización que involucran la unión ligando-receptor. Dentro de estas, las más estudiadas son las vías de Notch, Wnt y Hedgehog que son cascadas de señalización conservadas en células troncales no cancerosas y su desregulación está estrechamente ligada a la oncogénesis. La activación de Wnt promueve la acumulación intracelular de la proteína  $\beta$ -catenina que eventualmente se trasloca al núcleo para activar la transcripción de genes que promueven el mantenimiento de las características de troncalidad.<sup>62</sup>

La mayoría de los pacientes con cánceres orales presentan inicialmente una enfermedad localmente avanzada, que a menudo requiere un enfoque multidisciplinario que incluye cirugía, radiación y / o quimioterapia.<sup>13</sup>

Uno de los mecanismos clave de la inmunosupresión tumoral implica el agotamiento de las células T. Los macrófagos asociados a tumores (TAM), derivados de monocitos inflamatorios, desempeñan un papel fundamental en la regulación de la progresión tumoral. Generalmente, los TAM promueven la progresión tumoral y suprimen la respuesta inmunitaria a través de mecanismos inmunitarios tanto innatos como adaptativos. Sin embargo, como espada de doble hoja, los TAM conservan la capacidad proinflamatoria potencial para inhibir la progresión del tumor. Al agotar la función inmunosupresora o evocar la capacidad antitumoral, las estrategias terapéuticas dirigidas a los TAM muestran efectos preclínicos y clínicos prometedores. Ahora, los enfoques terapéuticos centrados en los macrófagos, como las células T anti-PD-1, terapias dirigidas que pueden reactivar las respuestas de las células T antitumorales, están entrando en la arena clínica.<sup>13,63</sup>

La vía Wnt/ $\beta$ -catenina parece ser relevante en varias neoplasias malignas y, por lo tanto, las terapias destinadas a atacar la señalización Wnt representan enfoques terapéuticos atractivos.<sup>19</sup>

El estado de activación de la señalización de Wnt se correlaciona con la expresión de MT1-MMP, que acelera la invasión a la matriz territorial. El análisis de los datos sugiere la posibilidad de que la inhibición de la señalización de WNT podría ser un objetivo potencial para la supresión de la progresión tumoral.<sup>23</sup>

## 5.1. Inhibidores de estímulos del microambiente tumoral

Una clase de inhibidores de TEM consiste en compuestos que previenen este proceso actuando sobre los estímulos del microambiente tumoral. Como tales estímulos son la consecuencia directa de la proliferación y el crecimiento de las células tumorales, se espera que estos agentes actúen como inhibidores de la TEM contra la mayoría de los carcinomas.<sup>30</sup> Sin embargo, los inhibidores de este tipo pueden no ser eficaces en las células tumorales que ya han adquirido un fenotipo mesenquimatoso. Ejemplos de esta clase de compuestos que han demostrado inhibir la TEM en estudios preclínicos incluyen: inhibidores de HIF1 $\alpha$ , un factor de transcripción inducido por hipoxia. Inhibidores de la anhidrasa carbónica 9 (CA9), una proteína inducible por hipoxia que eleva el pH intracelular en el medio ácido de las regiones tumorales hipóxicas; e inhibidores de la bomba de protones, que reducen la acidosis tumoral al inhibir la extrusión de protones de las células. Varios compuestos de esta clase se encuentran ahora en ensayos clínicos (hasta la Fase II) para el tratamiento de tumores sólidos.<sup>60</sup> Otro sello distintivo del microambiente tumoral de los tumores sólidos es una MEC anormal que se caracteriza por una red de moléculas de tejido conectivo, como fibras de colágeno, que son más densas que en los tejidos normales. Esto altera las propiedades mecánicas del estroma tumoral, que se vuelve más propicio para TEM.<sup>59</sup> Otro enfoque para inhibir la TEM es obstaculizar la actividad de los factores de transcripción maestros TEM como Twist, Snail, Slug, ZEB1 o ZEB2. Una posibilidad es silenciar la expresión de uno o más de estos factores de transcripción con moléculas pequeñas de ARN interferente (ARNip) o compuestos similares, pero este enfoque todavía está severamente limitado debido a la administración intracelular ineficaz *in vivo*.<sup>61</sup> Como enfoque alternativo, Azmi *et al*<sup>64</sup> describieron una pequeña molécula orgánica (GN-25) que inhibe la interacción entre el factor de transcripción promotor de TEM, Snail y el supresor de tumores p53. La administración de GN-25 revirtió la EMT y estuvo acompañada de la regulación a la baja de otros factores de transcripción inductores de TEM.<sup>65</sup>

Las aplicaciones más obvias son las destinadas a abordar las consecuencias funcionales de la TEM: formación de metástasis, farmacorresistencia y generación de CSC. Los compuestos que previenen la TEM pueden ser particularmente

adecuados para el tratamiento de tumores con un fenotipo predominantemente epitelial que puede adquirir rasgos malignos en la TEM, mientras que los compuestos que actúan sobre las células tumorales que ya han adquirido un fenotipo mesenquimatoso pueden ser más apropiados para tumores que expresan constitutivamente grandes cantidades de marcadores de células tumorales mesenquimales. Sin embargo, los compuestos que inducen la TEM pueden acelerar la proliferación de células tumorales y el crecimiento de células metastásicas sembradas como consecuencia de la readquisición de rasgos y funcionalidades epiteliales, que claramente serían indeseables.<sup>30,54,65</sup>

TGF $\beta$  (como mediador extracelular) y STAT3 (como factor de transcripción) son buenos ejemplos de dianas para inhibidores de TEM que podrían ser activos contra muchos carcinomas.<sup>43</sup> Sin embargo, esto no excluye la posibilidad de que las células tumorales se vuelvan resistentes con el tiempo al cambiar a otras vías u otros mecanismos, como la aparición de mutaciones en las vías diana.<sup>43</sup>

Los estímulos inductores de TEM son en última instancia la consecuencia de la proliferación de células tumorales y el crecimiento de tumores primarios o metástasis establecidas, ya que es este crecimiento el que da lugar a los estímulos inductores de TEM en el microambiente tumoral. Por lo tanto, es razonable esperar que si el crecimiento tumoral se reanuda después de la estabilización o regresión inducida por fármacos, las mismas condiciones que generaron estímulos inductores de TEM se recrearán y darán lugar una vez más a cambios fenotípicos relacionados con TEM y consecuencias funcionales. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, la terapia anti-TEM debe considerarse un complemento útil para lograr mejores resultados en la terapia tumoral, no una herramienta para la erradicación del tumor.<sup>35,58,62</sup>

Numerosas vías de señalización relacionadas con la TEM están implicadas en la resistencia a los fármacos en las células cancerosas. Las células sometidas a TEM muestran características similares a las células madre cancerosas (CSC), como un aumento en las bombas de salida de fármacos y efectos antiapoptóticos. Por lo tanto, la TEM dirigida se ha considerado una nueva oportunidad para superar la resistencia a los medicamentos contra el cáncer.<sup>60</sup>

Recientemente, el microARN (miARN) ha sido reconocido como un objetivo para superar la resistencia a los fármacos impulsada por la TEM. Los miARN son una

clase de pequeños ARN no codificantes de hebra única que regulan la expresión génica uniéndose a las regiones 3'UTR de los ARNm. Los miARN están implicados en diversas vías de señalización, incluida la TEM y la resistencia a fármacos. Los miARN juegan un papel importante en procesos celulares, incluidos procesos metabólicos, proliferación y diferenciación. En células troncales embrionarias, los miARN han mostrado estar involucrados en mantener el estado de pluripotencia y la habilidad de autorregulación a través de la regulación del miARN.<sup>66</sup> Existe evidencia de que los miARN estarían regulando los mismos procesos celulares en las CSC. El conocimiento de estos mecanismos podría dar lugar a terapias basadas en el uso de miARN.<sup>67</sup>

El microambiente o nicho que permite a las CSC mantener su estado de troncalidad parece ser un blanco crucial en el tratamiento dirigido contra estas células. El entendimiento del patrón molecular y la interacción con el microambiente podría ser la clave para modificar el paradigma de los tratamientos actuales del cáncer, pasar de un tratamiento que pueda atacar cualquier tipo celular a un tratamiento que tenga como único blanco las CSC y mejorar así el éxito terapéutico.<sup>67</sup>

Se ha sugerido desde hace mucho tiempo el papel de la TEM en la resistencia a los medicamentos contra el cáncer. Se hizo más claro cuando los científicos encontraron similitudes notables en las firmas de expresión génica y la expresión de marcadores entre las células sometidas a TEM y CSC. Las células madre cancerosas son resistentes a la mayoría de los regímenes de quimioterapia actuales, lo que las hace extremadamente difíciles de erradicar. Sobre la base de nuestra mejor comprensión de los interruptores moleculares y las vías de señalización clave en TEM, los científicos han desarrollado con éxito sistemas de ensayo para analizar el fenotipo de TEM y la detección de fármacos. Se ha realizado un gran esfuerzo para identificar moléculas pequeñas y miARN que revierten el fenotipo TEM y, posteriormente, la resistencia a fármacos en el cáncer. Como resultado, se han descubierto varias moléculas pequeñas como inhibidores de la TEM que son capaces de mejorar la quimiosensibilidad de las células cancerosas resistentes a los fármacos.<sup>28,30</sup>

Aunque se demostró que algunos de estos fármacos son eficaces para mejorar la eficacia de la quimioterapia, la toxicidad de los inhibidores de la TEM sigue siendo un problema. Los inhibidores de TGF $\beta$  de molécula pequeña mostraron

cardiotoxicidades graves en modelos preclínicos animales, lo que permitió que sólo unos pocos inhibidores de moléculas pequeñas ingresaran en las investigaciones clínicas. Además, todavía no está clara la seguridad en el uso a largo plazo de los inhibidores de la TEM. Esto es particularmente importante si los inhibidores de TEM a su vez activan el proceso de TEM que se cree que está involucrado en la metástasis del cáncer.<sup>29,31,44</sup>

La heterogeneidad y plasticidad del fenotipo TEM no solo está involucrada en la metástasis, sino también en la resistencia a los medicamentos. Biddle y col. sugirieron que no solo el fenotipo TEM está involucrado en cierta resistencia a los medicamentos, sino que también la plasticidad de las células cancerosas en los procesos TEM-TME es fundamental para la resistencia a diferentes clases de medicamentos. Por lo tanto, sería necesario delimitar los inhibidores de TEM en subtipos, como inhibidores de TEM estables e inhibidores de plasticidad. Desde este punto de vista, los inhibidores de la plasticidad pueden tener un gran potencial en el tratamiento del cáncer, ya que este tipo de fármacos puede prevenir tanto la resistencia a los fármacos como la metástasis del cáncer.<sup>31,32</sup>

<b>Terapéutica</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
Células anti-PD-1	Reactivación de macrófagos antitumorales.
Inhibidores de HIF1 $\alpha$	Reducción del pH del medio tumoral.
GN-25	Inhibir la interacción del factor de transcripción para TEM.
Belagenpumatucel-L, Trabedersen	Inhibidores de la señalización TGF- $\beta$ de TEM
MicroARN-200	Promover o suprimir la TEM mediante la modulación directa o indirecta de la expresión de rasgos relacionados con la TEM o factores de transcripción.

Cuadro 1. Terapéuticas basadas en TEM y mecanismos de acción.

## Conclusiones

El cáncer oral es un problema de salud mundial con una alta tasa de mortalidad, siendo el COCE la neoplasia más frecuente de los cánceres bucales. La metástasis es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer, por lo que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son fundamentales para un mejor pronóstico. La TEM involucra una serie de cambios moleculares determinados por factores epigenéticos, los cuales representan prometedoras oportunidades para el desarrollo de terapéuticas contra el COCE. La heterogeneidad y plasticidad del fenotipo TEM no solo está involucrada en la metástasis, sino también en la resistencia a los medicamentos. Las vías de señalización involucradas en TEM, específicamente Wnt y TGF- $\beta$ , representan enfoques terapéuticos atractivos. El miARN ha sido reconocido como un objetivo para superar la resistencia a los fármacos impulsada por la TEM ya que juegan un papel importante en procesos celulares, incluidos procesos metabólicos, proliferación y diferenciación. Se ha demostrado que las CSC están presentes en el proceso de TEM y la búsqueda de fármacos contra estas células sugiere una prometedora opción en el tratamiento contra el cáncer oral.

## Bibliografía

1. Ganesh D, Sreenivasan P, Öhman J, Wallström M, Braz-Silva PH, Giglio D, et al. Potentially Malignant Oral Disorders and Cancer Transformation. *Anticancer Res.* junio de 2018;38(6):3223-9.
2. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* julio de 2015;24(3):491-508.
3. Thomson PJ. Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention-proliferation, position, progression and prediction. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* octubre de 2018;47(9):803-7.
4. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* junio de 2018;125(6):612-27.
5. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 de mayo de 2011;16(3):e306-311.
6. Miguel Cruz PA, Niño Peña A, Batista Marrero K, Miguel-Soca PE. Factores de riesgo de cáncer bucal. *Rev Cuba Estomatol [Internet].* septiembre de 2016 [citado 3 de abril de 2021];53(3):128-45. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-75072016000300006&lng=es&nrm=iso&tling=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75072016000300006&lng=es&nrm=iso&tling=es)
7. Wetzel SL, Wollenberg J. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am.* enero de 2020;64(1):25-37.
8. Villa A, Menon RS, Kerr AR, De Abreu Alves F, Guollo A, Ojeda D, et al. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* julio de 2018;24(5):749-60.
9. Ghazali N, Bakri MM, Zain RB. Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia or not? *J Oral Pathol Med [Internet].* 1 de agosto de 2003 [citado 3 de abril de 2021];32(7):383-92. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1034/j.1600-0714.2003.00180.x>
10. Akriş S, Eskander-Hashoul L, Rachmiel A, Ben-Izhak O. Clinicopathologic analysis of verrucous hyperplasia, verrucous carcinoma and squamous cell carcinoma as part of the clinicopathologic spectrum of oral proliferative verrucous leukoplakia: A literature review and analysis. *Pathol Res Pract.* diciembre de 2019;215(12):152670.
11. Sánchez López JD, Chamorro Santos C, Esquivias López-Cuervo J, Valencia Laseca E. Factores histopatológicos en el carcinoma lingual de células escamosas. *Rev Esp Patol [Internet].* abril de 2006 [citado 3 de abril de 2021];39(2):99-104. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699885506700204>



12. García San Juan C, Salas Rodríguez M, Gil Milá J. Algunas consideraciones sobre etiología y fisiopatogenia del carcinoma epidermoide bucal. *MediSur* [Internet]. febrero de 2018 [citado 3 de abril de 2021];16(1):63-75. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-897X2018000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2018000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
13. Sarode G, Maniyar N, Sarode SC, Jafer M, Patil S, Awan KH. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis--Mon DM*. diciembre de 2020;66(12):100988.
14. Inchingolo F, Santacroce L, Ballini A, Topi S, Dipalma G, Haxhirexha K, et al. Oral Cancer: A Historical Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. mayo de 2020 [citado 6 de abril de 2021];17(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246763/>
15. Paré A, Joly A. [Oral cancer: Risk factors and management]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. marzo de 2017;46(3):320-30.
16. Gupta B, Bray F, Kumar N, Johnson NW. Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral cancer: A case-control study from India. *Cancer Epidemiol*. diciembre de 2017;51:7-14.
17. Cab-Sánchez BG, Hernández-Solís SE, Rueda-Gordillo F, Conde-Ferrárez L, Gómez-Carballo JG, González-Losa MDR. [Epidemiology of oral HPV infection in young healthy individuals]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia*. diciembre de 2017;34(6):557-62.
18. Valls-Ontañón A, Hernández-Losa J, Somoza Lopez de Haro R, Bellosillo-Paricio B, Ramón Y Cajal S, Bescós-Atín C, et al. Impact of human papilloma virus in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Med Clin (Barc)*. 1 de marzo de 2019;152(5):174-80.
19. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *Br Dent J*. 9 de noviembre de 2018;225(9):867-73.
20. Reyes M, Flores T, Betancur D, Peña-Oyarzún D, Torres VA. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling in Oral Carcinogenesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 30 de junio de 2020 [citado 3 de abril de 2021];21(13). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7369957/>
21. Tanaka T, Ishigamori R. Understanding carcinogenesis for fighting oral cancer. *J Oncol*. 2011;2011:603740.
22. Bai Y, Sha J, Kanno T. The Role of Carcinogenesis-Related Biomarkers in the Wnt Pathway and Their Effects on Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT) in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers* [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 3 de abril de 2021];12(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139589/>
23. Uraguchi M, Morikawa M, Shirakawa M, Sanada K, Imai K. Activación de la expresión y señalización de la familia WNT en carcinomas de células escamosas de la cavidad oral. *J Dent Res* [Internet]. 1 de abril de 2004 [citado 4 de abril de 2021];83(4):327-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/154405910408300411>

24. Moles MAG, Montoya JAG, Salvago MDM, Ávila IR, Campillo JJP, Bravo M. Implications of Differential Expression of  $\beta$ -Catenin in Oral Carcinoma. *Anticancer Res.* abril de 2016;36(4):1599-604.
25. Lo Muzio L. A possible role for the WNT-1 pathway in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 2001;12(2):152-65.
26. Cirillo N, Hassona Y, Celentano A, Lim KP, Manchella S, Parkinson EK, et al. Cancer-associated fibroblasts regulate keratinocyte cell-cell adhesion via TGF- $\beta$ -dependent pathways in genotype-specific oral cancer. *Carcinogenesis.* enero de 2017;38(1):76-85.
27. Li L, Liu H-C, Wang C, Liu X, Hu F-C, Xie N, et al. Overexpression of  $\beta$ -Catenin Induces Cisplatin Resistance in Oral Squamous Cell Carcinoma. *BioMed Res Int.* 2016;2016:5378567.
28. Ling Z, Cheng B, Tao X. Epithelial-to-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma: Challenges and opportunities. *Int J Cancer.* 1 de abril de 2021;148(7):1548-61.
29. Domingues CS da C, Serambeque BP, Laranjo Cândido MS, Marto CMM, Veiga FJ de B, Sarmiento Antunes Cruz Ribeiro AB, et al. Epithelial-mesenchymal transition and microRNAs: Challenges and future perspectives in oral cancer. *Head Neck.* octubre de 2018;40(10):2304-13.
30. Chen T, You Y, Jiang H, Wang ZZ. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *J Cell Physiol.* diciembre de 2017;232(12):3261-72.
31. Marcucci F, Stassi G, De Maria R. Epithelial-mesenchymal transition: a new target in anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* mayo de 2016;15(5):311-25.
32. Mittal V. Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. *Annu Rev Pathol.* 24 de enero de 2018;13:395-412.
33. Stone RC, Pastar I, Ojeh N, Chen V, Liu S, Garzon KI, et al. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis. *Cell Tissue Res.* septiembre de 2016;365(3):495-506.
34. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell.* 9 de febrero de 2017;168(4):670-91.
35. Amôr NG, Santos PS da S, Campanelli AP. The Tumor Microenvironment in SCC: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:636544.
36. Nieto MA, Huang RY-J, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell.* 30 de junio de 2016;166(1):21-45.
37. Kourtidis A, Lu R, Pence LJ, Anastasiadis PZ. A central role for cadherin signaling in cancer. *Exp Cell Res.* 1 de septiembre de 2017;358(1):78-85.

38. Afrem MC, Mărgăritescu C, Crăițoiu MM, Ciucă M, Șarlă CG, Cotoi OS. The immunohistochemical investigations of cadherin «switch» during epithelial-mesenchymal transition of tongue squamous cell carcinoma. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol*. 2014;55(3 Suppl):1049-56.
39. Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of  $\beta$ -catenin. *EMBO J*. 13 de junio de 2012;31(12):2714-36.
40. Cao Z-Q, Wang Z, Leng P. Aberrant N-cadherin expression in cancer. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. octubre de 2019;118:109320.
41. Ravindran G, Sawant SS, Hague A, Kingsley K, Devaraj H. Association of differential  $\beta$ -catenin expression with Oct-4 and Nanog in oral squamous cell carcinoma and their correlation with clinicopathological factors and prognosis. *Head Neck*. julio de 2015;37(7):982-93.
42. Derynck R, Muthusamy BP, Saeteurn KY. Signaling pathway cooperation in TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol [Internet]*. diciembre de 2014 [citado 2 de abril de 2021];31:56-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657734/>
43. Hao Y, Baker D, Ten Dijke P. TGF- $\beta$ -Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Metastasis. *Int J Mol Sci*. 5 de junio de 2019;20(11).
44. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*. febrero de 2009;19(2):156-72.
45. Cho ES, Kang HE, Kim NH, Yook JI. Therapeutic implications of cancer epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Arch Pharm Res*. enero de 2019;42(1):14-24.
46. Arunkumar G, Deva Magendhra Rao AK, Manikandan M, Prasanna Srinivasa Rao H, Subbiah S, Ilangoan R, et al. Dysregulation of miR-200 family microRNAs and epithelial-mesenchymal transition markers in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. enero de 2018;15(1):649-57.
47. Gibbons DL, Lin W, Creighton CJ, Rizvi ZH, Gregory PA, Goodall GJ, et al. Contextual extracellular cues promote tumor cell EMT and metastasis by regulating miR-200 family expression. *Genes Dev*. 15 de septiembre de 2009;23(18):2140-51.
48. Prahls LS, Odde DJ. Modeling Cell Migration Mechanics. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1092:159-87.
49. Sawant SS, Vaidya M m, Chaukar DA, Alam H, Dmello C, Gangadaran P, et al. Clinical significance of aberrant vimentin expression in oral premalignant lesions and carcinomas. *Oral Dis*. julio de 2014;20(5):453-65.
50. Zhou J, Tao D, Xu Q, Gao Z, Tang D. Expression of E-cadherin and vimentin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(3):3150-4.

51. Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, Maitra A, Bailey JM, McAllister F, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell*. 20 de enero de 2012;148(1-2):349-61.
52. Bednarz-Knoll N, Alix-Panabières C, Pantel K. Plasticity of disseminating cancer cells in patients with epithelial malignancies. *Cancer Metastasis Rev*. diciembre de 2012;31(3-4):673-87.
53. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 25 de agosto de 2006;126(4):663-76.
54. Heppner GH, Miller BE. Tumor heterogeneity: biological implications and therapeutic consequences. *Cancer Metastasis Rev*. 1983;2(1):5-23.
55. Eun K, Ham SW, Kim H. Cancer stem cell heterogeneity: origin and new perspectives on CSC targeting. *BMB Rep*. marzo de 2017;50(3):117-25.
56. Mani SA, Guo W, Liao M-J, Eaton ENg, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell [Internet]*. 16 de mayo de 2008 [citado 6 de abril de 2021];133(4):704-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728032/>
57. Sun Z, Wang S, Zhao RC. The roles of mesenchymal stem cells in tumor inflammatory microenvironment. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 6 de febrero de 2014;7:14.
58. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer*. abril de 2005;5(4):275-84.
59. Moore N, Lyle S. Quiescent, slow-cycling stem cell populations in cancer: a review of the evidence and discussion of significance. *J Oncol*. 2011;2011.
60. Du B, Shim JS. Targeting Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) to Overcome Drug Resistance in Cancer. *Mol Basel Switz*. 22 de julio de 2016;21(7).
61. Biddle A, Gammon L, Liang X, Costea DE, Mackenzie IC. Phenotypic Plasticity Determines Cancer Stem Cell Therapeutic Resistance in Oral Squamous Cell Carcinoma. *EBioMedicine*. febrero de 2016;4:138-45.
62. Chen K, Huang Y, Chen J. Understanding and targeting cancer stem cells: therapeutic implications and challenges. *Acta Pharmacol Sin*. junio de 2013;34(6):732-40.
63. Chan EF, Gat U, McNiff JM, Fuchs E. A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet*. abril de 1999;21(4):410-3.
64. Li B, Ren M, Zhou X, Han Q, Cheng L. Targeting tumor-associated macrophages in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. julio de 2020;106:104723.

65. Azmi AS, Bollig-Fischer A, Bao B, Park B-J, Lee S-H, Yong-Song G, et al. Systems analysis reveals a transcriptional reversal of the mesenchymal phenotype induced by SNAIL-inhibitor GN-25. *BMC Syst Biol.* 3 de septiembre de 2013;7:85.
66. Karatas OF, Oner M, Abay A, Diypoglu A. MicroRNAs in human tongue squamous cell carcinoma: From pathogenesis to therapeutic implications. *Oral Oncol.* 2017;67:124-30.
67. Tiscornia G, Izpisúa Belmonte JC. MicroRNAs in embryonic stem cell function and fate. *Genes Dev.* 15 de diciembre de 2010;24(24):2732-41.
68. Castaño Z, Fillmore CM, Kim CF, McAllister SS. The bed and the bugs: interactions between the tumor microenvironment and cancer stem cells. *Semin Cancer Biol.* octubre de 2012;22(5-6):462-70.