



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS Y
CARCINOGENESIS ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JESÚS ALEJANDRO HERNÁNDEZ LÓPEZ

TUTORA: Dra. MARÍA DOLORES JIMÉNEZ FARFÁN

ASESOR: Dr. JUAN CARLOS CUAUHTÉMOC HERNÁNDEZ
GUERRERO

VoBo
[Signature]
[Signature]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos y dedicatorias

Gracias a mi Alma Mater, UNAM, por recibirme en la Facultad de Odontología, a los miembros del DEPeI Laboratorio de Inmunología por abrirme sus puertas, a la Dra. María Dolores Jiménez Farfán, tutora que con paciencia, dedicación y pasión apoyó este trabajo de investigación, a todos los docentes quienes me han forjado desde la primera vez que pisé un aula, a mis pacientes cuya confianza depositaron en mis manos y en mis conocimientos.

A mi Madre, Irma López Hernández, por todo su cariño, amor y fé, a quien dedico todos mis logros, porque todo lo que soy se lo debo a ella, mujer, quien creyó en mí desde el momento en el que me tuvo en sus brazos, a mis hermanos mayores Jazmin, Miriam y David por sus enseñanzas, a Haku que cada noche estuvo en vigilia acompañándome en cada tarea desde que inicié la licenciatura, amigos que amenizaron este viaje y familia, quiero dedicarles:

“Gracias por haber tenido la necesidad de entrenar mi disciplina, carácter , generosidad, caridad y sentido del humor, así como de haber reconocido el valor de invertir en mi educación, haber trabajado duro con mis propias manos y haber deseado tan sólo lo justo y necesario para mi bienestar.”

- Capítulo I, Meditaciones, Marcus Aurelius Antoninus.

“Se debe orar que se nos conceda una mente sana en un cuerpo sano, pedid un alma fuerte que carezca de miedo a la muerte, que considere el espacio de vida restante entre los regalos y dones de la naturaleza., que pueda soportar cualquier clase de esfuerzos, que no sepa de ira, y esté libre de deseos, que crea que las adversidades y los terribles trabajos de Hércules son mejores que las satisfacciones, la fastuosa cena y la placentera cama de plumas de Sardanápalo.

Te muestro lo que tú mismo puedes darte, con certeza que la virtud es la única senda para una vida tranquila.”

- Traducido del Latín. Las Sátiras de Décimo Junio Juvenal. Roma.

“Memento mori”

- Antigua Roma (Siglo VIII a.C)

Tabla de contenido

Introducción	1
1. ¿Cuáles son los factores que producen mutaciones celulares?	2
2. ¿Qué son los Antígenos Leucocitarios Humanos?	6
2.1 Organización del Sistema HLA.	8
2.1.1. HLA I.	9
2.1.2 HLA-II.	10
2.1.3 HLA III.	11
2.2 Procesamiento y presentación antigénica.	12
2.2.1 Moléculas Clase I del MHC en la presentación del antígeno.	12
2.2.2 Moléculas Clase II del MHC en la presentación del antígeno.	14
3. ¿Los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) participan en los procesos patológicos?	16
3.1 ¿HLA en el cáncer?	20
3.2 HLA-G y su papel en el escape tumoral.	24
4. Los HLA en el Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE)	32
4.1 El papel del HLA-G en el COCE.	33
CONCLUSIONES	36
GLOSARIO	37
REFERENCIAS	40

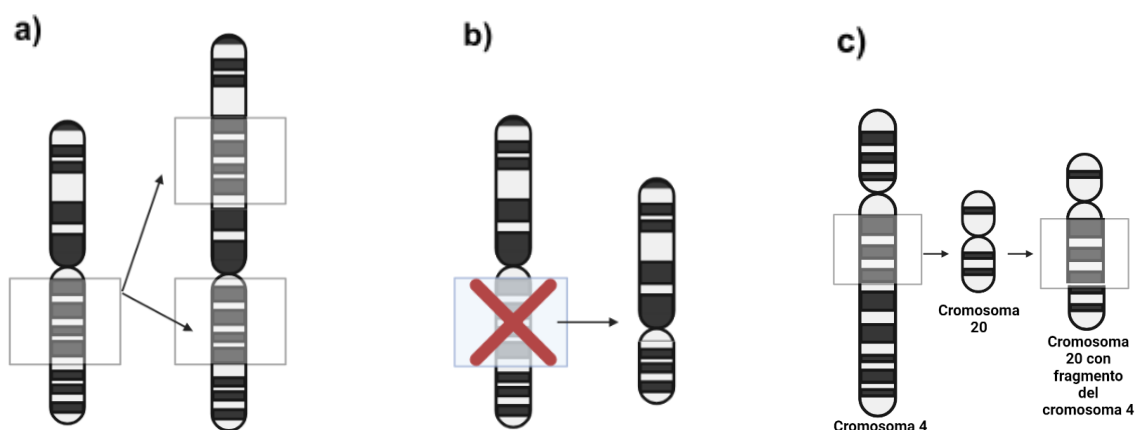
Introducción

Major Histocompatibility Complex (**MHC**) o Complejo Principal de Histocompatibilidad ha sido objeto de estudio desde el nacimiento de la inmunogenética hace más de 100 años con el descubrimiento de los grupos sanguíneos y el sistema de histocompatibilidad en ratones en el año de 1936 por el Dr. Peter Gorer.¹ Este sistema situado en el brazo corto del cromosoma 6 formado por tres regiones (HLA-I, HLA-II, HLA-III) se ha descrito como un complejo con notable polimorfismo dentro de la región genómica del **MHC**¹. El polimorfismo proporciona al sistema inmune humano gran variabilidad y diversidad de respuestas contra patógenos y antígenos, lo que puede ser aprovechado por las células y propiciar la aparición de diversas enfermedades. Se han identificado numerosas mutaciones en el **HLA** asociadas a enfermedades tan diversas como el linfoma de Hodgkin, liquen plano, pénfigo, penfigoide, Síndrome de Sjögren, entre otros.² Las alteraciones en el complejo **MHC** se pueden generar a partir de factores genéticos y epigenéticos capaces de facilitar la carcinogénesis.

El Carcinoma Oral de Células Escamosas (**COCE**) es la neoplasia más común de los tumores de cabeza y cuello.³ Se ubica en el lugar 22 en relación con todos los tipos de cáncer y algunos reportes han asociado la presencia de mutaciones en el **MHC** con el desarrollo de neoplasias en cabeza y cuello.⁴ En el presente trabajo se revisarán aspectos generales del **MHC** y su organización molecular, así como su participación en algunos procesos patológicos incluido el cáncer. Finalmente se revisará la información disponible respecto al **MHC**, sus mutaciones y la relación con la carcinogénesis oral.

1. ¿Cuáles son los factores que producen mutaciones celulares?

Una mutación se define como un cambio en la secuencia o en la organización del ADN en un ser vivo, lo cual puede ocurrir de manera aleatoria, espontánea o por factores externos como la exposición a carcinógenos. En las mutaciones cromosómicas existen tres tipos principales de mecanismos que causan estos cambios. Ocurre cuando se modifica el número total de cromosomas, por la duplicación o supresión de genes al igual que segmentos del cromosoma o, por el reordenamiento del material genético dentro o entre cromosomas. Las **aneuploidías** corresponden al aumento o disminución en el número de cromosomas. La **poliploidía** es la presencia de conjuntos adicionales de cromosomas. Cuando se gana un cromosoma completo se denomina **trisomía** y, **reordenamiento cromosómico** cuando implican cambios en la estructura de los cromosomas, como en la **duplicación (a)**, que es la aparición de dobles fragmentos de un cromosoma; la **delección (b)** que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma; la **inserción (c)** entendida como la adición de un fragmento de cromosoma a otro; la **inversión (d)**, que es el cambio estructural en el sentido de un fragmento (**loci**) dentro del propio cromosoma y, la **translocación (e)**, relativa al desplazamiento de un segmento del cromosoma a otro nuevo.^{5,6} (Figura 1)



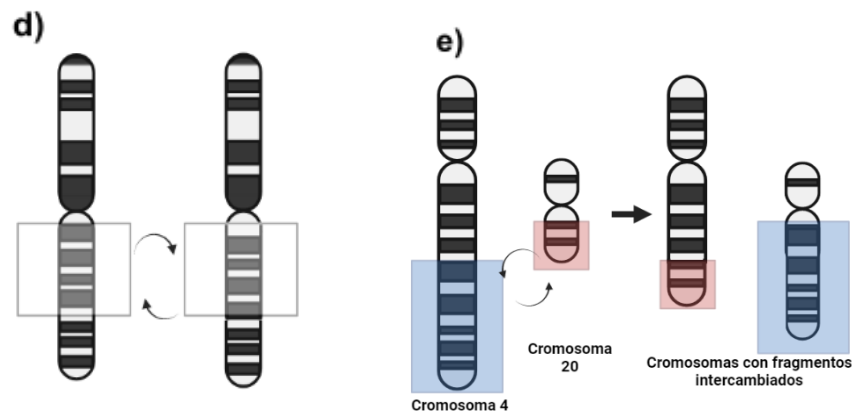


Figura 1. a) Duplicación: Cromosoma con duplicación de un fragmento de su cromosoma. **b) Delección:** Cromosoma con pérdida de un fragmento. **c) Inserción:** Fragmento del cromosoma 4 insertado en el cromosoma 20. **d) Inversión:** Cambio estructural o de sentido de un fragmento de un cromosoma. **e) Translocación:** Desplazamiento de un fragmento del cromosoma hacia otro. **Fuente:** creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

Del tipo y número de mutaciones depende el daño a la célula y la posibilidad de morir por la severidad de los efectos o, que dicha célula pueda iniciar una cascada de señales de supervivencia que la lleve a un crecimiento acelerado y descontrolado, en el cual el equilibrio entre muerte celular y proliferación se rompen y la respuesta inmune puede ser rebasada.

Diversos factores pueden afectar el correcto funcionamiento de nuestras células, inducir la aceleración anormal del ciclo celular y favorecer la transformación maligna. Esta transición conformada por varias etapas se conoce como **carcinogénesis**.⁷ Para que una célula normal cambie su fenotipo hacia uno neoplásico requiere diversas mutaciones en genes clave, lo cual puede tardar meses o años en evidenciarse.⁸ La **carcinogénesis** se divide básicamente en 3 etapas (**Figura 2**).

Iniciación. Proceso que comienza con un daño en el ADN debido a la exposición a carcinógenos endógenos y/o exógenos, permitiendo la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores. Si el daño no es controlado mediante la eliminación de la célula afectada, la transformación neoplásica avanzará.^{8,9}

Promoción. Esta etapa se caracteriza por la proliferación descontrolada de las células al existir una supresión de los mecanismos de muerte celular y un incremento de señales autocrinas y paracrinas que favorecen el crecimiento del tumor.^{8,9}

Progresión. Las células han sufrido numerosas mutaciones que les permiten generar nuevos vasos sanguíneos para nutrirse y adquieren la capacidad de invadir tejidos circundantes, a la vez que algunas de ellas pueden desprenderse del sitio original del tumor y migrar hacia otros sitios distantes, mecanismo conocido como **metástasis**.^{8,9}

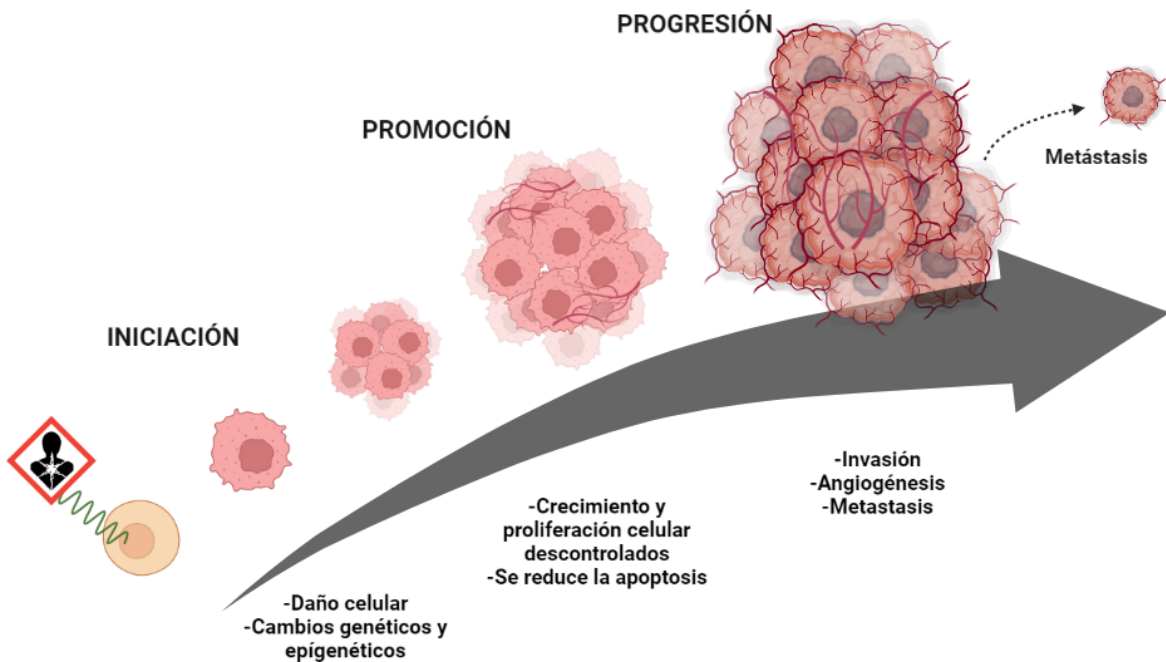


Figura 2. Fases de la carcinogénesis: iniciación, se caracteriza por el daño al ADN donde la célula podría no repararlo y generar una o varias mutaciones; en la **promoción**, la célula transformada se multiplica descontroladamente a partir de señales autocrinas y paracrinas; durante la **progresión**, las células tienen la capacidad de invadir y hacer metástasis. **Fuente:** creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

Aunque la predisposición genética es un factor muy importante en el desarrollo del cáncer, se estima que el 80% de las neoplasias se deben a factores extrínsecos,^{8,10} como los rayos UVB/UV asociados al cáncer en piel de personas albinas o en personas que se exponen de forma prolongada al sol; la radiación ionizante de alta frecuencia emitida por equipo médico (rayos X), rayos gamma y rayos cósmicos que también causan daño acumulativo al personal médico y astronautas;^{7,11} el tabaco como factor químico relacionado con diversas neoplasias incluido el cáncer oral, contiene cientos de sustancias promotoras del cáncer;^{3,12} el alcohol cuyos metabolitos pueden inducir estados constantes de

estrés oxidativo, lo que eleva la posibilidad de mutaciones;^{3,13} algunos virus con potencial oncogénico son capaces de inducir mutaciones en su célula diana.^{7, 8}

En la actualidad, se ha evidenciado que alteraciones específicas en algunos genes que controlan el reconocimiento de las células como parte del desarrollo normal humano y en etapas adultas mantienen el equilibrio en el discernimiento de lo propio y de lo ajeno, pueden alterarse en diversas patologías incluido el cáncer. Así, el **MHC** (Major Histocompatibility Complex o Complejo Principal de Histocompatibilidad) aparece como un factor relevante en el proceso oncogénico, por lo que mencionaremos algunos aspectos importantes de su organización.

2. ¿Qué son los Antígenos Leucocitarios Humanos?

Por sus siglas en inglés **Human Leukocyte Antigens (HLA)** (**Antígenos Leucocitarios Humanos**) son un complejo de moléculas codificadas en la porción correspondiente al **MHC** localizado en el brazo corto del cromosoma 6.¹⁴ Este cromosoma posee dos copias, es del tipo mediano submetacéntrico (la longitud de un brazo del cromosoma es algo mayor que la del otro) perteneciente al grupo C (según su morfología). Constituye aproximadamente el 6% del genoma humano, siendo el más grande secuenciado hasta el momento. Al menos el 96% de sus genes que codifican proteínas han sido identificados; alberga el grupo de genes de ARN de transferencia más grande del genoma.^{1, 14,15} **(Figura 3)**

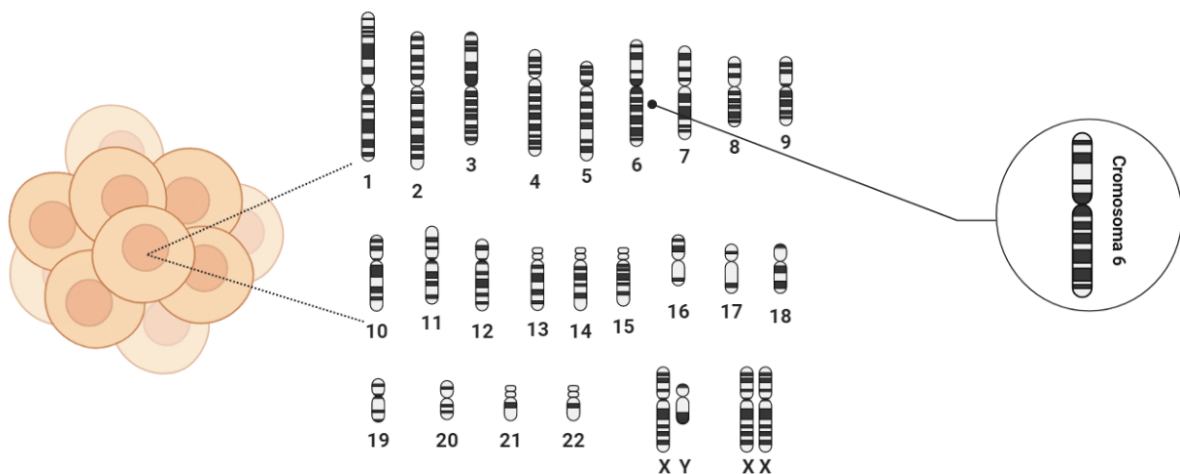


Figura 3. Esquema del cariotipo humano que se encuentran en todas nuestras células nucleadas y el cromosoma 6. Fuente: creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

La función principal de estas moléculas es participar en la respuesta inmune, a través de la presentación principalmente de antígenos peptídicos intracelulares y extracelulares a los linfocitos T, regulando las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Algunos de estos se encuentran directamente relacionados o implicados en enfermedades como esquizofrenia, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, cáncer, hipersensibilidades y parte clave en los trasplantes de órganos y transfusiones de sangre.^{16,17}

Algunos aspectos históricos relevantes antecedieron al descubrimiento de estas moléculas:

- En 1900 nace la inmunogenética con el descubrimiento de los grupos sanguíneos A,B,O por Landsteiner.¹
- En 1936, Peter Gorer es el primero en descubrir un sistema de histocompatibilidad en ratones situado en el cromosoma 17, al que llamaron H-2.¹
- En 1952, la historia del complejo HLA en humanos comienza con el inmunólogo francés Jean Dausset, que plantea la hipótesis de que un sistema de antígenos similar al observado en los eritrocitos del ratón podría existir también en la superficie de los leucocitos humanos.¹
- En 1958 se descubre el primer antígeno del MHC humano, nombrado en ese entonces “MAC” y renombrado después como HLA-A2.¹
- En 1960, el polimorfismo fue confirmado con el trabajo de Jon Van Rod, Rose Oayne y Walter Bodmer, quienes describieron algunos antígenos como 4a y 4b y los HLA-A2 y HLA-A3.¹
- En 1964 durante el International Histocompatibility Workshop se realizó una caracterización del MHC, se define el área del cromosoma 6 donde se codifican los HLA A, B, C y que entonces se creía solo era expresado por los leucocitos (de ahí el nombre HLA: Human Leucocyte Antigen).¹
- En 1970, los alelos HLA de clase II fueron descubiertos y mediante técnicas de biología molecular se pudo iniciar su estudio a nivel genómico en lugar de solo sus productos.¹
- En 1980, Jean Dausset, es laureado con el premio Nobel de Medicina junto con Baruj Benacerraf y George Davis Snell.¹
- De los años 1980 a 2000, el conocimiento de los alelos del MHC pasó de unas pocas, a decenas de varios millones de posibles combinaciones alotípicas de aproximadamente 15,000 alelos. La región HLA-B es la región genética más polimórfica del genoma humano, seguida de la región HLA-A^{1,18}.

La región de genes MHC tiene una gran diversidad, donde la variación genética de esta región juega un papel vital en la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes, infecciosas y otras enfermedades.¹⁸ Revisemos cómo está organizado el Sistema **HLA**.

2.1 Organización del Sistema HLA.

El **HLA** está localizado en tres regiones distintas. En el extremo telomérico del cromosoma 6 se ubica la región de los genes de clase I que presenta péptidos antigénicos a los linfocitos T CD8+. Los antígenos **HLA-A**, **HLA-B** y **HLA-C** están presentes en todas las células nucleadas; mientras que los antígenos **HLA no clásicos** son derivados del HLA-I e incluyen a los genes **HLA-E**, **HLA-F** y **HLA-G**. Estos últimos son moléculas que se expresan predominantemente en la superficie celular, responsables de presentar péptidos intracelulares a las células T CD8+.² (**Figura 4**)

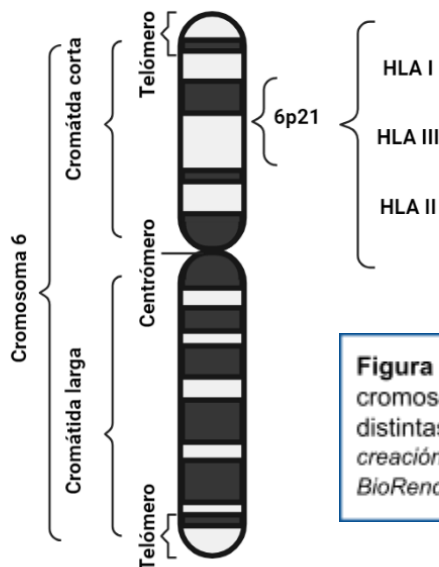


Figura 4. El MHC. Se ubica en la cromátida corta del cromosoma 6, en la sección 6p21 formada por tres regiones distintas conocidas como HLA I, HLA II y HLA III.² **Fuente:** creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

En la parte más cercana del centrómero se ubica la región de los genes de **clase II**; esta región contiene los **loci** clásicos: HLA-DRA, DRB, DQA, DQB, DPA, DPB y los loci no clásicos: DNA, DMA, DMB, DOB. Estos últimos se limitan a los casos en que las células presentadoras de antígenos profesionales presentan únicamente péptidos derivados extracelularmente a las células T CD4+. Esta región también codifica productos de algunos pseudogenes involucrados en el procesamiento y transporte intracelular de antígenos como **LMP1, LMP, TAP1 y TAP2**.²

Ambas clases de **HLA** son altamente polimórficas, es decir hay muchas variantes diferentes de cada gen HLA dentro de la población humana.

2.1.1. HLA I.

La región de clase I se ubica en el extremo telomérico del MHC en el cromosoma 6. Este sistema se expresa en la superficie de todas las células nucleadas del cuerpo humano. La región de clase I contiene seis clases principales de HLA divididas en moléculas **clásicas** y **no clásicas**. Los genes HLA-I codifican moléculas que presentan péptidos intracelulares como virus a las células T CD8 inmaduras, activándose hacia T CD8+. Las moléculas HLA-I están constituidas por una cadena polipeptídica α con tres plegamientos o dominios (α_1 , α_2 y α_3) y la subunidad **β_2 microglobulina**. En la hendidura que se forma entre α_1 y α_2 se aloja el péptido antigénico que se va a presentar.^{2,19} (Figura 5).

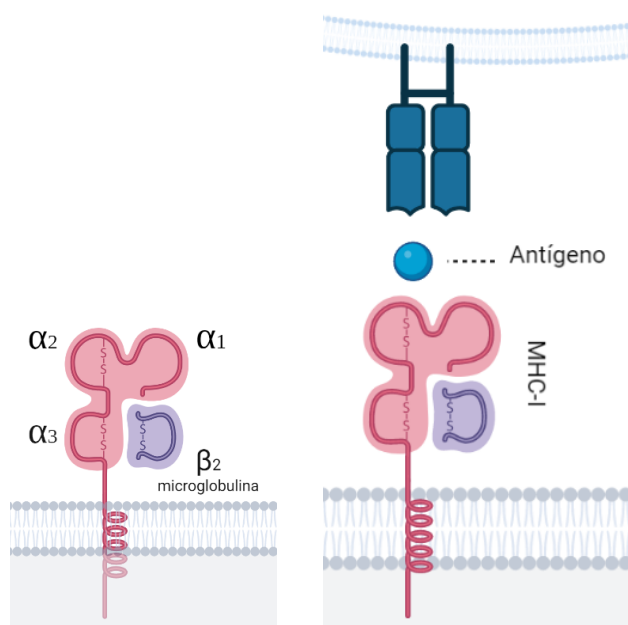


Figura 5. HLA-I. Representación de la molécula HLA de clase I en la membrana celular y la presentación de antígenos a los linfocitos T CD8+, activándolos. Fuente: creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

Las **moléculas HLA-I no-clásicas** tienen una estructura proteica similar a las de los **alelos** HLA-I clásicos pero se diferencian en que la base de los no clásicos tienen un polimorfismo limitado en la distribución tisular y no tienen un papel claro en los mecanismos asociados al rechazo de trasplantes; se caracterizan por pocos polimorfismos alélicos y participan en la regulación de las respuestas inmunitarias innatas.^{2,19}

- CD1 (Cluster of Differentiation 1) presenta glicolípidos bacterianos.²⁰
- HLA-E se expresa en todas las células y en el trofoblasto; inhibe al linfocito NK, lo que favorece la tolerancia fetal y no interacciona con los linfocitos T.²⁰
- HLA-F no se expresa en la superficie celular; si lo hace regula a las NK y T CD8+.²⁰
- HLA-G se expresa en células del timo y del trofoblasto donde inhibe a las NK. También puede inducir la apoptosis de las células T CD8+ y las NK, e impide la proliferación de las células T CD4+.²⁰
- HLA-H codifica a la proteína HFe que regula negativamente la absorción de hierro; su alteración se asocia con hemocromatosis.^{2,19}

2.1.2 HLA-II.

Estas moléculas se encuentran expresadas en las células presentadoras de antígenos (CPA) como los linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y en las células endoteliales. Codifican moléculas para presentar péptidos del entorno extracelular como bacterias, a los linfocitos T CD4+. Está integrada por dos cadenas polipeptídicas: α y β , ambas con dos dominios. El sitio de unión del péptido antigénico que presenta se localiza entre $\alpha 1$ y $\beta 1$ del HLA-II.^{2,19}

(Figura 6)

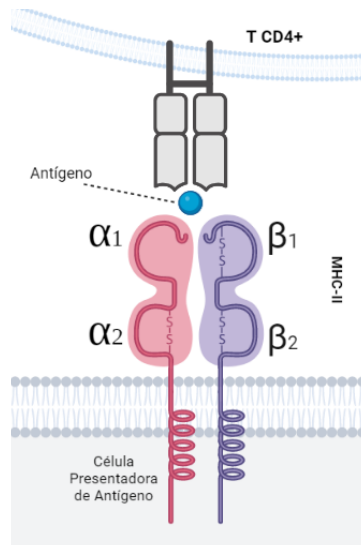


Figura 6. Representación esquemática de la presentación de antígenos al linfocito T CD4+. **Fuente:** creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

Las **moléculas HLA-II clásicas DP, DQ y DR** se expresan constitutivamente en la superficie de las células participantes en la respuesta inmune (fagocitos y linfocitos). Por activación con **interferón γ (INFγ)** se pueden expresar en otras células como los fibroblastos, queratinocitos, mastocitos y endoteliales.^{2, 19}

Las **moléculas HLA-II no-clásicas DM, DN y DO** se encuentran en vesículas intracelulares y participan en el proceso de unión entre antígenos intracelulares.^{2, 19}

2.1.3 HLA III.

Estos genes están ubicados entre las regiones I y II, con 55 genes codificadores de proteínas y 5 **pseudogenes**. En la región de clase III se codifican moléculas importantes con funciones inmunes y de inflamación, como los genes de moléculas del complemento, **C2, C4, factor B (CFB)** y los genes de citocinas **TNFα, LTA y LTB (leucotrienos)**. Los **productos génicos** expresados en esta región participan en procesos celulares como la regulación de la **transcripción**.^{2,19} (Figura 7)

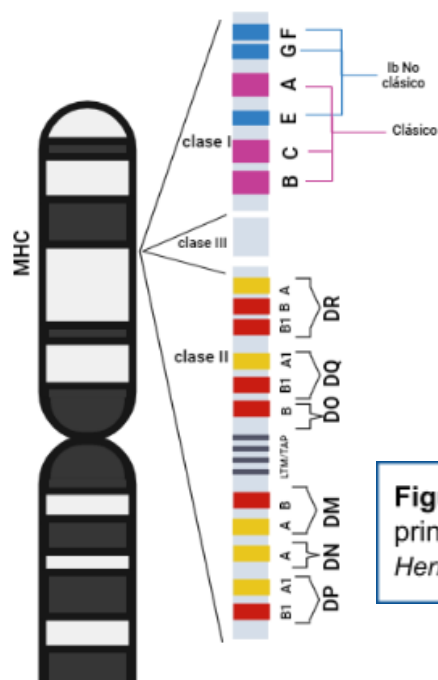


Figura 7. Esquema del MHC. Está compuesto por 3 regiones principales HLA -I, -II y -III. **Fuente:** creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

2.2 Procesamiento y presentación antigénica.

Para que la respuesta adaptativa demuestre todas sus características de especificidad, memoria, diversidad y discriminación entre lo propio y lo ajeno, los antígenos deben ser procesados y presentados a las células del sistema inmunitario mediante las moléculas del MHC de clase I y II.

2.2.1 Moléculas Clase I del MHC en la presentación del antígeno.

Los diversos alelos HLA-I tienen distintas especificidades de unión a péptidos debido a la divergencia de secuencia entre los alelos (HLA-A, -B, -C). Esta diversidad se encuentra en la superficie de la membrana y permite un gran repertorio de péptidos (**inmunopeptidomas**) que pueden ser reconocidos por las células T CD8⁺.^{21,22}

La presentación de antígenos por HLA-I sigue una serie de pasos: **(Figura 8)**.

- Las proteínas endógenas (antígenos asociados a tumores -TAA- en el caso de las células tumorales) son captadas por la **ubiquitina**.^{21,22}
- La ubiquitina es la encargada de llevarla al **proteosoma** que con **LMP2**, **LMP7** y **LMP10** realiza la **proteólisis**, degradando y fragmentando la proteína en péptidos.^{21,22}
- Los péptidos son **translocados** por las proteínas transportadoras **TAP1** y **TAP2** abriendo la luz de un poro en el retículo endoplasmático (RE).^{21,22}
- Las aminopeptidasas del RE (**ERAP**) seleccionan los péptidos y los degradan en aminoácidos para que tengan el tamaño adecuado y se alojen en la hendidura que se forma entre las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$.^{21,22}
- Mientras que TAP1 y TAP2 interactúan con los péptidos antigénicos pasándolos por el poro del RE, comienza el plegamiento y ensamblaje del complejo HLA-I por medio de proteínas chaperonas (calnexina, calreticulina, glicoproteína 57 del RE -ERp57- y, tapasina).^{21,22}
- Una vez ensamblado, ERAP lleva la molécula antigénica a la hendidura del complejo HLA-I. Éste sale del RE y viaja a través de la vía secretora del aparato de Golgi hacia la membrana celular, donde se inserta y presenta el antígeno a los linfocitos T CD8+ mediante sus receptores de células T (**TCR**).^{21,22}

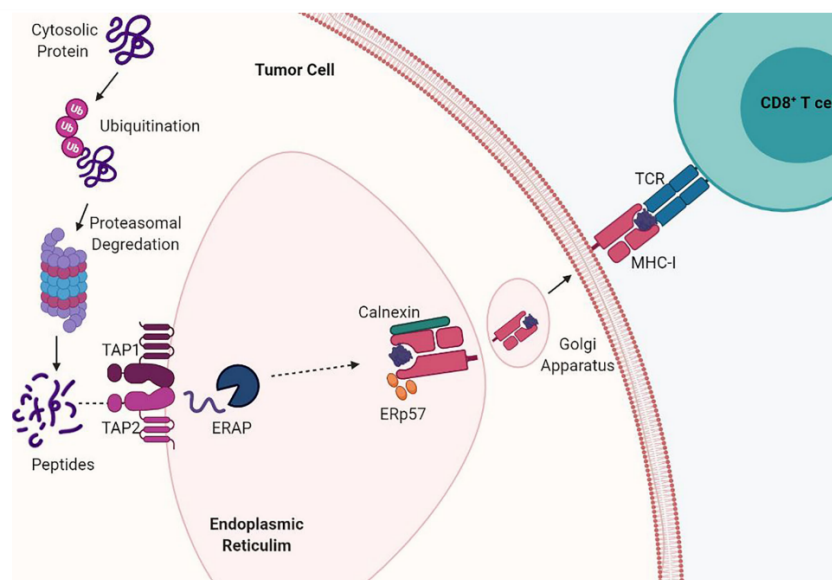


Figura 8. Vía de procesamiento y presentación del antígeno MHC-I. Las proteínas antigénicas son degradadas en péptidos por el proteasoma. Éstos son transportados al RE por las proteínas TAP. Posteriormente, los péptidos antigénicos se cargan en el complejo ensamblado de la cadena pesada α del MHC-I y microglobulina beta-2 y se transportan a través del aparato de Golgi hasta la superficie celular. **Fuente:** Taylor BC. *Front Immunol.* 2022; 13:844866.²²

2.2.2 Moléculas Clase II del MHC en la presentación del antígeno.

La presentación de antígenos restringidos por el MHC de clase II es esencial para las respuestas inmunitarias dependientes de células T CD4+, donde las diferentes células presentadoras de antígeno (CPA) participan en una amplia gama de procesos que son necesarios para la generación de una respuesta inmunitaria eficaz y específica (**Figura 9**).

- En el **RE** las moléculas HLA-II son recién sintetizadas, donde sus dímeros α y β se asocian a una proteína no polimórfica denominada **cadena invariable (Li)**.²³
- Se forma el **complejo Li-CMH II** que orienta y dirige el complejo a través del aparato de Golgi para llegar a la membrana celular.²³
- Los complejos Li-CMH II se internalizan mediante endocitosis facilitada por **clatrina**. Una vez internalizado, este complejo es llevado al **compartimento de procesamiento de antígenos multivesiculares**, donde estará dentro de una vesícula intraluminal (ILV) del cuerpo multivesicular (MVB).²³
- El CMH de clase II no puede unirse a los péptidos antigénicos hasta que **Li** se degrade proteolíticamente y se disocie del complejo Li-CMH II.²³
- La proteólisis secuencial de **Li** conduce a la generación de un **fragmento de Li** denominado **péptido de cadena invariable asociado a clase II (CLIP)**, formando el complejo **CLIP-MHC** hasta que posteriormente es degradado del surco de unión.²³
- Este fragmento de Li debe eliminarse de CLIP-CMH II para permitir la unión de péptidos antigénicos en el surco de unión.²³
- CLIP se elimina de los complejos CLIP-CMH clase II por HLA-DM, que está presente en las membranas internas y limitantes del MVB, lo que facilita la unión del péptido antigénico al surco del CMH II.²³
- HLA-DM está regulado por HLA-DO, suprimiendo su actividad, evitando que degrade péptidos que vayan a ser presentados y, solo degrade a CLIP de la proteína Li.²³
- Después de la eliminación de CLIP, el péptido antigénico se une al surco del CMH II naciente.²³

- El complejo CMH II que está en el ILV se asocia a la membrana de MVB dando lugar a vesículas de transporte.²³
- Estas vesículas llegan a la superficie celular y se fusionan con la membrana plasmática exponiendo a CMH II. El antígeno es presentado ante los linfocitos T CD4+ mediante sus receptores de células T (**TCR**).²³
- La captación del antígeno se realiza a través de la membrana en la cual mediante el endosoma, es llevado al **compartimento de procesamiento de antígenos multivesiculares** para su degradación y captación por el MHC-II.²³

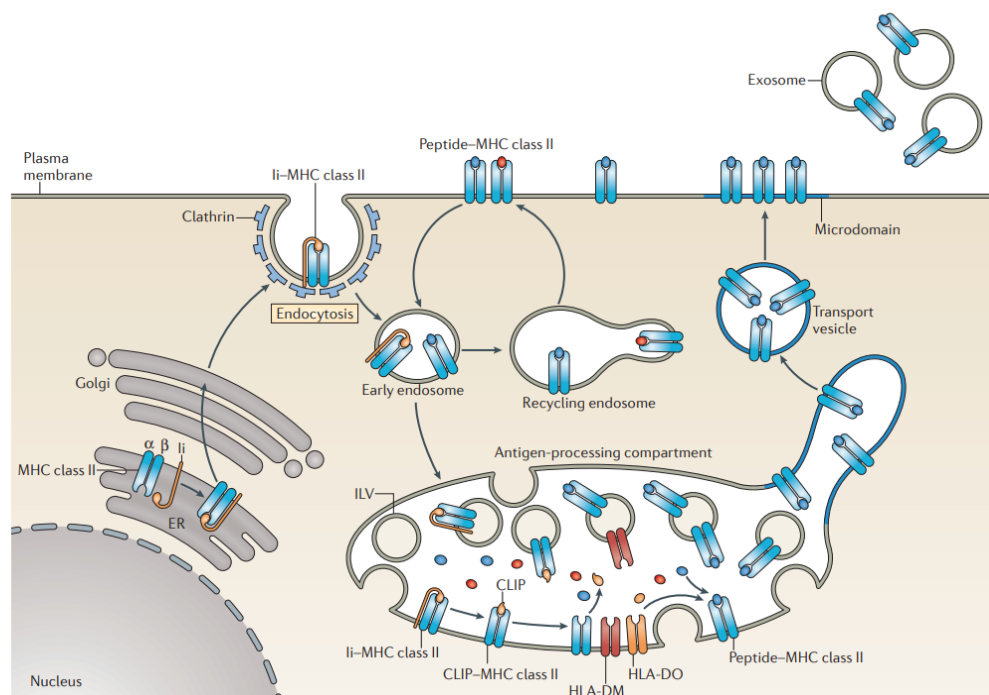


Figura 9. Vía de procesamiento y presentación del antígeno MHC-II. Las moléculas CMH-II forman el complejo Li-CMH II, que es llevado hacia la membrana celular donde la clatrina la internaliza en una vesícula. Ésta es translocada al compartimento de procesamiento de antígenos multivesiculares, donde Li-CMH II es degradado formando a CLIP, que posteriormente será degradado por HLA-DM regulado por HLA-DO y así, el péptido antigénico puede unirse al surco del CMH-II. Este complejo será llevado a la superficie celular mediante vesículas de transporte. **Fuente:** Roche PA & Furuta K. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(4):203-16.²³

3. ¿Los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) participan en los procesos patológicos?

Los niveles extremadamente altos de polimorfismo y **heterocigosidad** dentro de la región genómica del **MHC** proporcionan al sistema inmunitario una ventaja selectiva frente a la diversidad y variabilidad de patógenos. Sin embargo, esto lleva consigo el riesgo adicional de generar enfermedades. Varios procesos autoinmunes e infecciosos se han asociado al **MHC**, donde al menos otras 40 enfermedades más se relacionaron con mutaciones en el HLA.^{2,19}

Los resultados de los estudios que asociaron las enfermedades con el MHC muestran variaciones por factores como la raza o el sexo, aunado al gran polimorfismo, el número de copias y las mutaciones entre los diferentes **haplotipos** del MHC.^{2,19} (**Tabla 1**). Veamos algunos ejemplos.

En un estudio de susceptibilidad a enfermedades autoinmunes se demostró que el receptor **KIR** (Killer Immunoglobulin-like Receptor) desempeña un papel muy importante. La mayoría de sus **ligandos** son moléculas HLA, donde KIR participa en la activación e inhibición de las células NK mediante el reconocimiento de moléculas HLA-I.¹⁹

Estudios recientes han demostrado que las moléculas HLA-II están relacionadas con muchas enfermedades autoinmunes, alergias e infecciones. La mayoría están relacionadas con DQ y DR (**Tabla 2**).¹⁹ Por ejemplo en la Artritis Reumatoide (AR), el HLA es el factor de riesgo genético más importante. En esta enfermedad, el alelo HLA-DRB1 de clase II especialmente DR4 y DR1 codifican la cadena HLA-DR β donde se encuentran 5 cadenas de aminoácidos estrechamente relacionados a la AR. En estos pacientes, el alelo DRB1*04 también se ha relacionado con un riesgo mayor de inicio temprano de la enfermedad, erosión ósea más severa y, la presencia de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Anti-citrullinated protein antibody, **ACPA**), los cuales son un marcador de diagnóstico.¹⁹

En el caso del penfigoide ampuloso y de las mucosas (enfermedades ampulosas subepiteliales autoinmunes que presentan manifestaciones orales, además de la presencia de **autoanticuerpos** del tipo **IgG e IgA**), hay evidencia de frecuentes mutaciones en alelos HLA-II como DRB1*0101, DRB1*04, DRB1*11, DQA1*03 y DQB1*0301. Particularmente los alelos DQB1*0301,

DRB1*04 y DRB1*11 están estrechamente asociados a un desarrollo y evolución más grave.²⁴

El Síndrome de Sjögren (**SS**) primario es una enfermedad autoinmune sistémica que ataca principalmente al sistema exocrino como las glándulas salivales, lagrimales y secreciones mucosas de la laringe, conduciendo a síntomas de sequedad. Un estudio reveló que los niveles de proteína **INF α** (interferón alfa) asociado con las características clínicas e inmunológicas del SS tenían genes **HLA II upregulated**, lo que se relaciona con una mayor frecuencia de complicaciones sistémicas de la enfermedad. Se observó que estos niveles de proteína tenían una asociación significativa con el haplotipo del **HLA-II DQA1**, que junto con el HLA-DR ayudaban a una mayor presentación de autoantígenos, secreción de auto anticuerpos y formación de complejos inmunitarios que posteriormente desencadenan la secreción de **INF α** .²⁵

El liquen plano (LP) es una enfermedad inflamatoria crónica en la cual las células de la piel y/o las membranas mucosas son atacadas por el sistema inmunológico. En cavidad oral llegan a presentarse lesiones en forma de estrías, pápulas, placas blancas, atróficas o eritematosas, erosivas o ampollosas, frecuentemente en mucosa yugal, labial, encía y en lengua.²⁶ El LP está asociado con el HLA DR1 (alelo DRB1 0101), mientras que el líquen plano oral (LPO) se asocia con un alelo del HLA DR3 y DR6, relacionado con elevación de TNF- α . Este desequilibrio también se ha encontrado en otras enfermedades de la piel como el lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo agudo y dermatomiositis, enfermedad inflamatoria caracterizada por la debilidad muscular y sarpullido.²⁷

TABLA 1. Genotipos de antígenos HLA de clase I que favorecen la aparición y el desarrollo de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario.¹⁹

Class I	HLA genotypes	Disease
Classical	HLA-A*0201	Aplastic anemia (AA)
	HLA-A*0206	
	HLA-A*3101	Behçet's Disease (BD)
	HLA-A*4002	
	HLA-B*5401	
	HLA-A*2601	
	HLA-B*51	Ankylosing spondylitis (AS)
	HLA-A3(protective)	
	HLA-A11(protective)	
	HLA-B*27	
	HLA-B*51	Multiple sclerosis (MS)
	HLA-A*30	
	HLA-B*18	Tuberculosis
	HLA-C*05	
	HLA-B*08(protective)	Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in tuberculosis and HIV-coinfected patients
	HLA-C*07	
	HLA-B*41	Autoimmune hepatitis (AIH)
	KIR2DS1/HLAC2	
	KIR2DL3/HLA-C1/C2(protective)	
	KIR2DL1/HLA-C1/C2(protective)	
KIR3DL1/HLA-B Bw4-80lle		
KIR3DL1/HLA-B Bw4-80Thr(protective)		
KIR2DL1/HLA-C2(protective)	Ulcerative colitis (UC)	
KIR3DL1/HLA-B Bw4(protective)		
KIR2DL1/HLA-C2		
Nonclassical	HLA-E*0101	Graft-versus-host disease (GVHD)
	HLA-A*0103	
	sHLA-E	Systemic sclerosis (SSc)
	HLA-G	
	sHLA-G	Noninfectious uveitis (NIU)
	HLA-G1	
	HLA-G5	Parasitic infectious diseases
	HLA-G	
HLA-G	Gestation	

TABLA 2. Genotipos de antígenos HLA de clase II que favorecen la aparición y el desarrollo de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario.¹⁹

Class II	HLA genotypes	Disease
Classical	HLA-DRB3*0101	Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT)
	HLA-DRB1*0402(protective)	Rheumatoid arthritis (RA)
	HLA-DRB1*0103(protective)	
	HLA-DRB1*1301(protective)	
	HLA-DRB3*1302(protective)	
	HLA-DRA1*03	
	HLA-DRB1*0301	
	HLA-DRB1*0302	
	HLA-DRB1*1501	Adult onset Still's disease (AOSD)
	HLA-DRB1*0901 (protective)	
	HLA-DP	
	HLA-DR5	systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA)
	HLA-DRB1*1101	
	HLA-DR12	
	HLA-DR15	multiple sclerosis (MS)
	HLA-DR*06	
	HLA-DR*03	
	HLA-DQ*02	
	HLA-DQB1*0301	Bullous pemphigoid (BP)
	HLA-DQB1*0303 (protective)	
	HLA-DQB1*0601 (protective)	
	HLA-DR	Systemic sclerosis (SSc)
	HLA-DRB1*04:05	Autoimmune hepatitis (AIH)
	DQB1*04:01	
	HLA-DQA1*0501	Celiac disease (CD)
	HLA-DQB1*02	
	HLA-DQA*0301	
	HLA-DQB1*0302	
	HLA-DRB1*0301(protective)	Sarcoidosis
	HLA-DRB1*0401(protective)	
	HLA-DPB1*0401(protective)	
	HLA-DR3	
	HLA-DR3	Sjogren's syndrome
	HLA-DPB2	Hepatitis B (HBV) virus infection
	HLA-DQB1	
	HLA-DQA1	
HLA-DPA1		
HLA-DPB1		
HLA-DRB	Malaria	
HLA-DQ*0501	Invasive non-tuberculosis mycobacterial infections	
HLA-DQ*0502		
HLA-DR*1502		
HLA-DR*1602		

3.1 ¿HLA en el cáncer?

El HLA está íntimamente relacionado con la respuesta, la regulación y la vigilancia inmunitaria del organismo. Se ha reportado que ciertas moléculas de **HLA** tanto clásicas como no clásicas participan en la inmunidad tumoral favoreciendo el escape inmunitario de las células transformadas.²⁸

Un mecanismo importante a través del cual los tumores pueden evitar la inmunidad tumoral es la regulación a la baja (*downregulation*) del complejo HLA-I, evitando la presentación de antígenos, provocando un reconocimiento reducido y una baja citotoxicidad de las células T CD8+. Esta baja en la regulación se ha descrito en varios tumores humanos, relacionándose con un pronóstico más desfavorable.²⁸ **(Figura 10)**

La pérdida de la heterocigosidad en el cromosoma 6 se debe tanto a factores intrínsecos o extrínsecos. Las mutaciones de cadena pesada o mutaciones de la β 2-microglobulina causan la pérdida completa de la función de HLA, lo que puede conducir a una desregulación de la expresión de HLA-I. En algunos tipos de neoplasias se han identificado distintos fenotipos de HLA-I alterados (-A, -B, -C) en la superficie de las células tumorales como: **a)** la pérdida total de los *loci*; **b)** pérdida parcial de alelos de todos los *loci*; **c)** pérdida total de un *loci*; **d)** pérdida parcial de alelos de un solo *loci*; **e)** pérdida total de dos *loci* y pérdida parcial de uno.²⁹

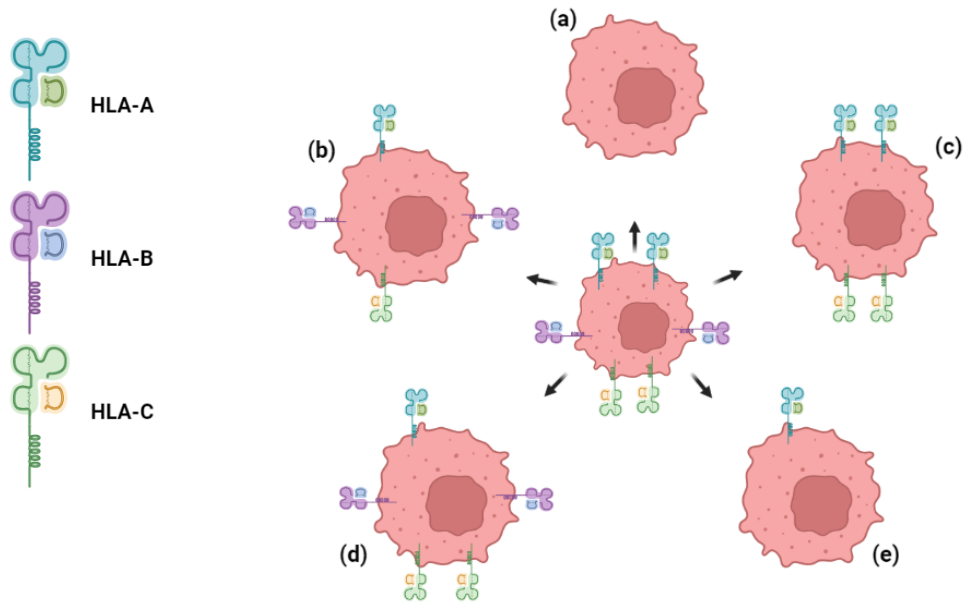


Figura 10. Distintos fenotipos de HLA-I alterados e identificados en neoplasias humanas: a) pérdida total del complejo HLA-I; b) pérdida parcial de alelos de todos los loci; c) pérdida completa del loci B; d) pérdida parcial de alelos del loci A; e) pérdida completa de los loci B y C y, pérdida parcial del loci A. En el esquema, el HLA-I A, HLA-I B y HLA-I C se muestran en azul, morado y verde, respectivamente. Fuente: creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

Se ha visto que tanto los tumores en adultos como pediátricos pueden reducir la expresión del HLA-I mediante el uso de diferentes mecanismos reguladores facilitando la inmunidad antitumoral adaptativa. Normalmente, los TCR de las células T CD8+ solo pueden unirse a sus objetivos en el contexto de MHC-I expresado en todas las células nucleadas.²⁸ (Figura 11)

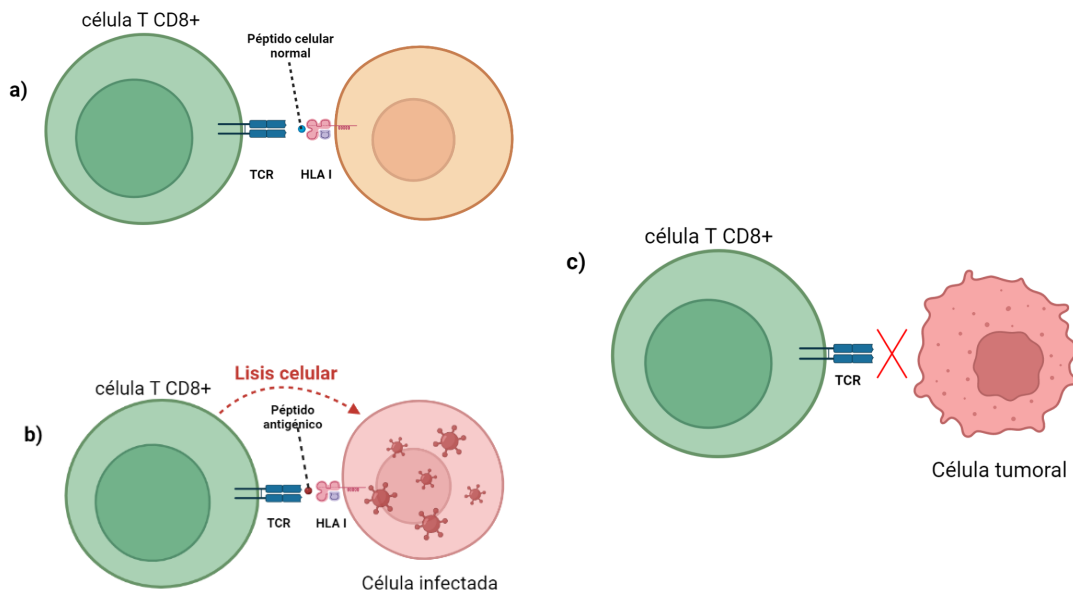


Figura 11. Coordinación de la respuesta inmune por linfocitos T CD8+. a) Reconocimiento de péptidos celulares propios de la célula normal por el linfocito T CD8+; b) reconocimiento de péptidos antigénicos activando al T CD8+, iniciando lisis celular por perforinas; c) célula tumoral con regulación a la baja del MHC-I, evadiendo al linfocito T CD8+. **Fuente:** creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

Por otro lado, una de las funciones de las NK es reconocer a las células normales por medio de sus receptores inhibitorios (receptores KIR), que inhiben la función de las NK uniéndose al complejo HLA-I, evitando la lisis de células sanas. Cuando HLA-I está regulado a la baja, las señales inhibitorias ya no están presentes, por lo cual cuando la célula NK interacciona con una célula que ya no cuenta con los receptores inhibitorios, los receptores activadores de la NK, como GNKD2 o CD16, activan y aumentan la citotoxicidad de las células NK induciendo una lisis celular.^{19,28} **(Figura 12)**

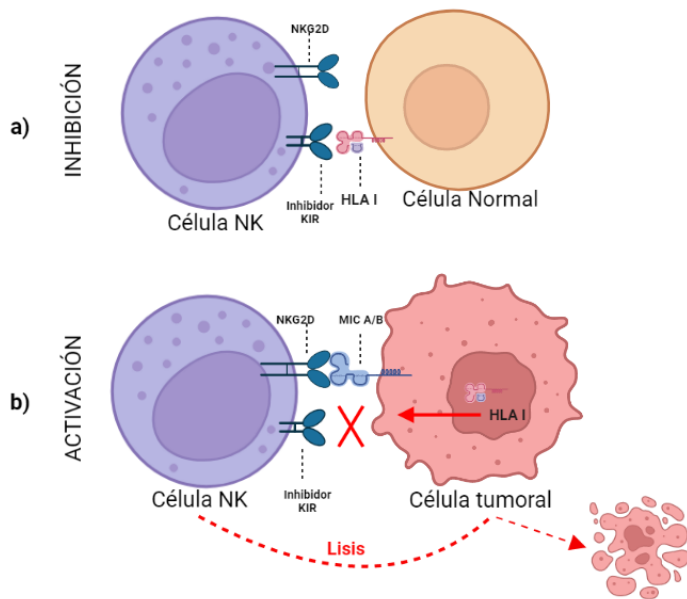


Figura 12. Activación e inhibición de las células NK:
a) la célula NK reconoce a la célula sana por el complejo HLA-I, no activándose e inhibiendo su actividad citotóxica; **b)** célula tumoral con regulación a la baja de HLA-I, ocasionando que la célula NK se active y produzca su lisis.
Fuente: creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

Se ha observado que los HLA-II participan en procesos **antitumorales**, ya que los niveles de expresión de los genes HLA-DQA1, HLA-DQA2 y HLA-DQB2 aumentan significativamente en el cáncer de mama, al igual que los genes HLA-DOB y HLA-DQB2. Estos últimos se asocian significativamente con una mayor evasión a la inmunidad antitumoral. Esto igual se ha observado en el melanoma de piel, donde casi toda la expresión génica de HLA-II estaba sobre regulada, excepto HLA-DPB2, HLA-DQA2, HLA-DQB1 y HLA-DOB, donde los demás se correlacionaron positivamente con una mayor supervivencia.³⁰

Un estudio observó una regulación a la baja del complejo HLA-II en las células presentadoras de antígenos en pacientes que recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas como tratamiento para la leucemia. Esta regulación a la baja se asoció a una recaída de la enfermedad por el bajo reconocimiento inmunológico de las células T CD4+, aumentando el mecanismo de evasión inmunitaria de las células leucémicas.³¹

Las células tumorales han desarrollado además otros mecanismos para escapar e inhibir la lisis mediada por las células NK. Por ejemplo, la alteración en la expresión de moléculas provenientes del complejo HLA-I no clásico, particularmente **HLA-G**, importante en la inhibición de la respuesta citolítica de las células NK y células T, al unirse a sus receptores inhibitorios de superficie (ILT2, immunoglobulin-like transcripts y KIR2DL4). También se ha visto que tiene

la capacidad de interferir e inhibir a los receptores T CD4+, evitando su activación por las células presentadoras de antígenos.^{32,33} Esta relación la veremos con más detalle.

3.2 HLA-G y su papel en el escape tumoral.

El **HLA-G** es una molécula perteneciente al complejo **HLA-I no clásica** expresada preferentemente en el tejido fetal, en las células trofoblásticas extra vellosas y en menor proporción, en ciertos tejidos adultos inmunoprivilegiados (médula tímica, córnea, islotes pancreáticos, eritrocitos y precursores endoteliales).³⁴ Esta molécula tiene una gran afinidad por los receptores inhibitorios de células inmunes, por lo que al expresarse en las células trofoblásticas tienen una estrecha relación en la **inmunidad materno fetal**. Su función es proteger al feto del reconocimiento inmunológico materno, donde una membrana compuesta por células trofoblásticas y citotrofoblásticas extra vellosas interna y externa que rodea al feto es la que proporciona una barrera altamente eficaz contra el sistema inmunitario de la madre durante el desarrollo embrionario. **HLA-G** es una molécula clave para la supresión inmunitaria generando la tolerancia materno-fetal y la angiogénesis placentaria.^{35,36}

(Figura 13).

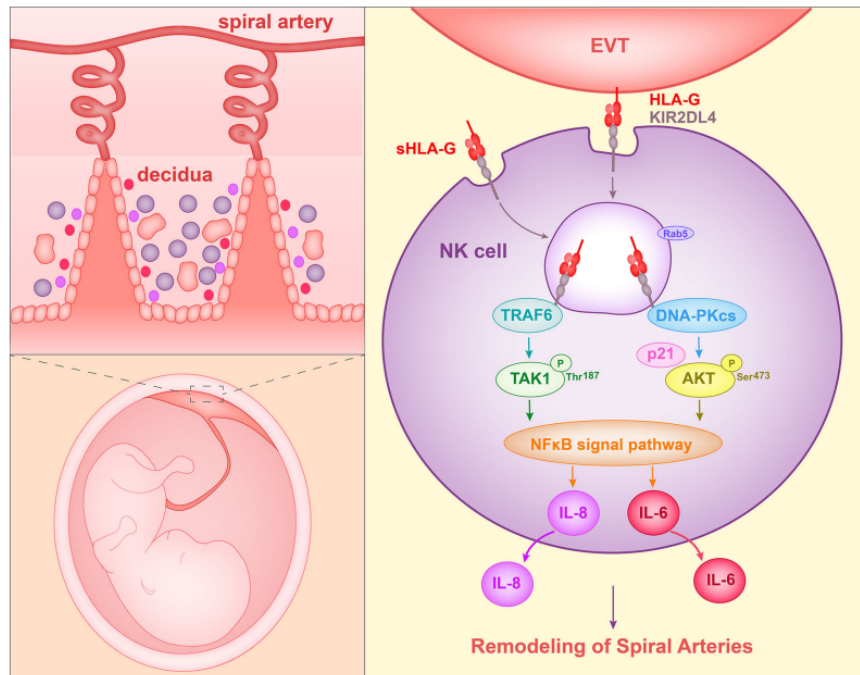


Figura 13. Interacción del trofoblasto extraveloso (TEV) y la célula NK. El TEV por medio de HLA-G o sHLA-G se une a los receptores KIR2DL4 de la NK, quien los endocita y se estimula la producción de IL-6 e IL-8 mediante la activación de la señalización de NFκB, además de la generación de señales y fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP, compuesto de citocinas quimiocinas y factores de crecimiento), lo que promueve la permeabilidad vascular y la angiogénesis. Fuente: Xu X, Zhou Y, Wei H. *Front Immunol.* 2020; 22(11):592010.³⁷

El gen HLA-G es el único gen HLA que sufre corte y empalme alternativo para generar siete ARNm que codifican cuatro isoformas transmembrales (HLA-G1, G2, G3 y G4) y tres solubles (HLA-G5, G6 y G7).^{34, 38} **(Figura 14)**

HLA-G protein isoforms

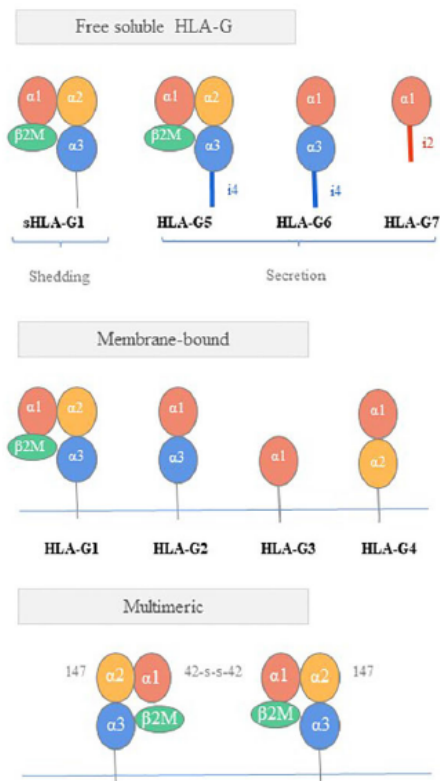


Figura 14. Isoformas de HLA-G. Existen siete isoformas: cuatro unidas a la membrana (HLA-G1, -G2, -G3 y -G4) y tres solubles (HLA-G5, -G6 y -G7). Fuente: Li P, Wang N, Zhang Y, Wang C, Du L. *Front Immunol.* 2021; 12:791535.³⁸

En 1998 se describió por primera vez la expresión del **HLA-G** e sus isoformas en células de melanoma.²⁰ A partir de entonces se ha identificado en diferentes tipos de tumores, siendo considerado un mecanismo relevante de las células neoplásicas para favorecer la invasión y metástasis^{19, 20}. HLA-G puede interferir en los mecanismos antitumorales como en la actividad citotóxica de los linfocitos T y células NK, la inducción de la apoptosis de las células T CD8+ y células NK, inhibición de la proliferación e interferencia de células T CD4+, al igual que una fuerte relación con la angiogénesis.³³ (**Figura 15**)

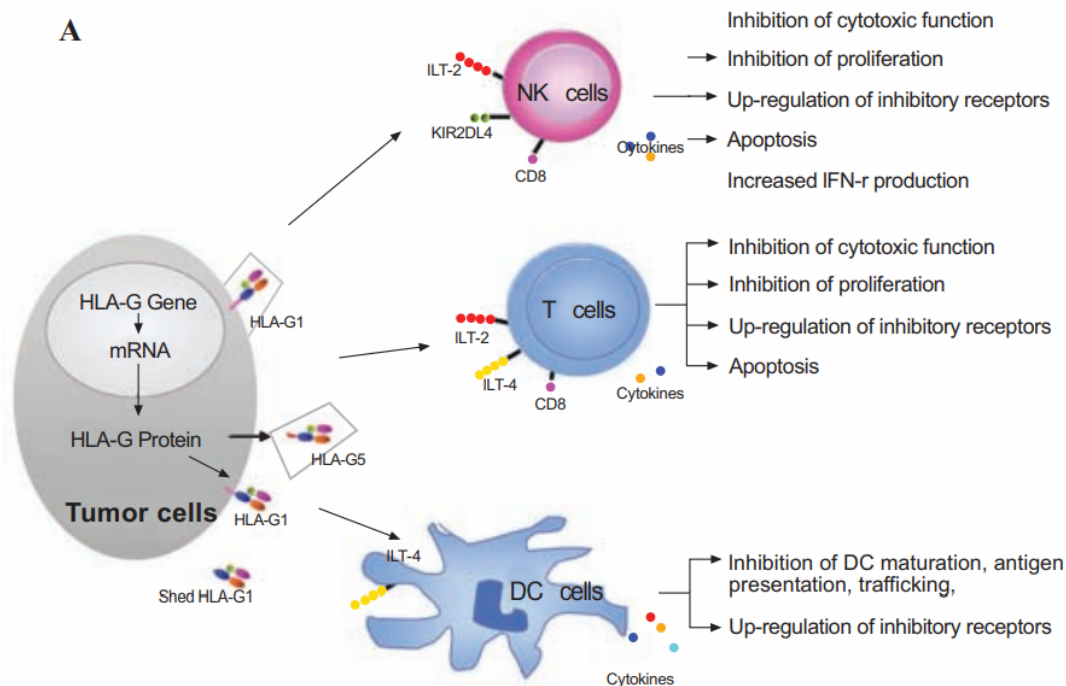
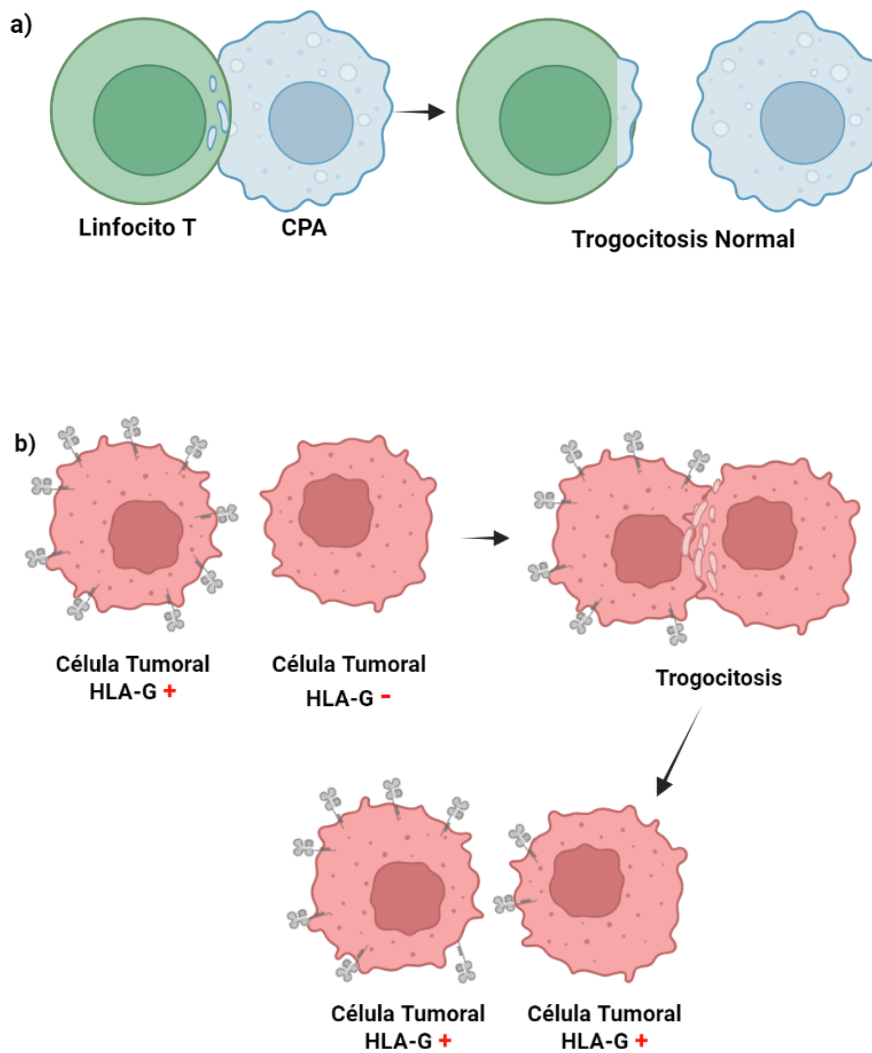


Figura 15. Esquema representativo de los mecanismos inmunosupresores del HLA-G expresado en las células tumorales. El HLA-G puede expresarse en la superficie de las células malignas y/o liberarse en forma soluble, inhibiendo la actividad lítica y la respuesta proliferativa de las células efectoras pertenecientes a la inmunidad innata (células NK) y la inmunidad adaptativa (T CD4+ y T CD8+). **Fuente:** Yan W-H. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2011; 11(1):76-89.³³

Una de las estrategias que utilizan las células tumorales para la evasión inmunitaria es la **trogocitosis**, (*trogos* “roer” y, *ctosis* “mecanismo de transporte entre células”) normalmente este mecanismo es utilizado por los linfocitos T, B y NK conjugadas con las células presentadoras de antígenos (**a**), para el intercambio de antígenos e información de una manera más rápida y activa a través de parches de membrana.^{34,38} En este contexto se ha descrito que las células tumorales utilizan la trogocitosis en diferentes formas: entre las mismas células tumorales, entre células tumorales, linfocitos T y NK y/o mediante la participación de vesículas extracelulares.^{34, 38} **(Figura 16)**

En el caso de algunas células tumorales que no expresan HLA-G (célula tumoral HLA-G negativa) pueden volverse positiva mediante la adquisición de partes de membrana de una célula tumoral HLA-G+.^{34, 38} En otra forma, la célula tumoral HLA-G+ incorpora parte de su membrana a los linfocitos T y NK por medio de la trogocitosis, ocasionando que estas células de la inmunidad tengan poca eficacia al momento de identificar a otras células tumorales favoreciendo

su escape inmunológico.^{34, 38} En una variante de la trogocitosis llamada “fusión de membrana”, la célula tumoral HLA-G+ tiene la capacidad de crear vesículas extracelulares formadas por una bicapa de fosfolípidos, en la cual viajan isoformas de moléculas de HLA-G soluble (sHLA-G) y HLA-G (HLA-G 1, 5, 6, 7) unidos a la membrana de las vesículas, que al encontrarse con los linfocitos T y células NK se fusionan a su membrana, transformando a estas células de la inmunidad en portadoras de HLA-G tumoral.^{34, 38}



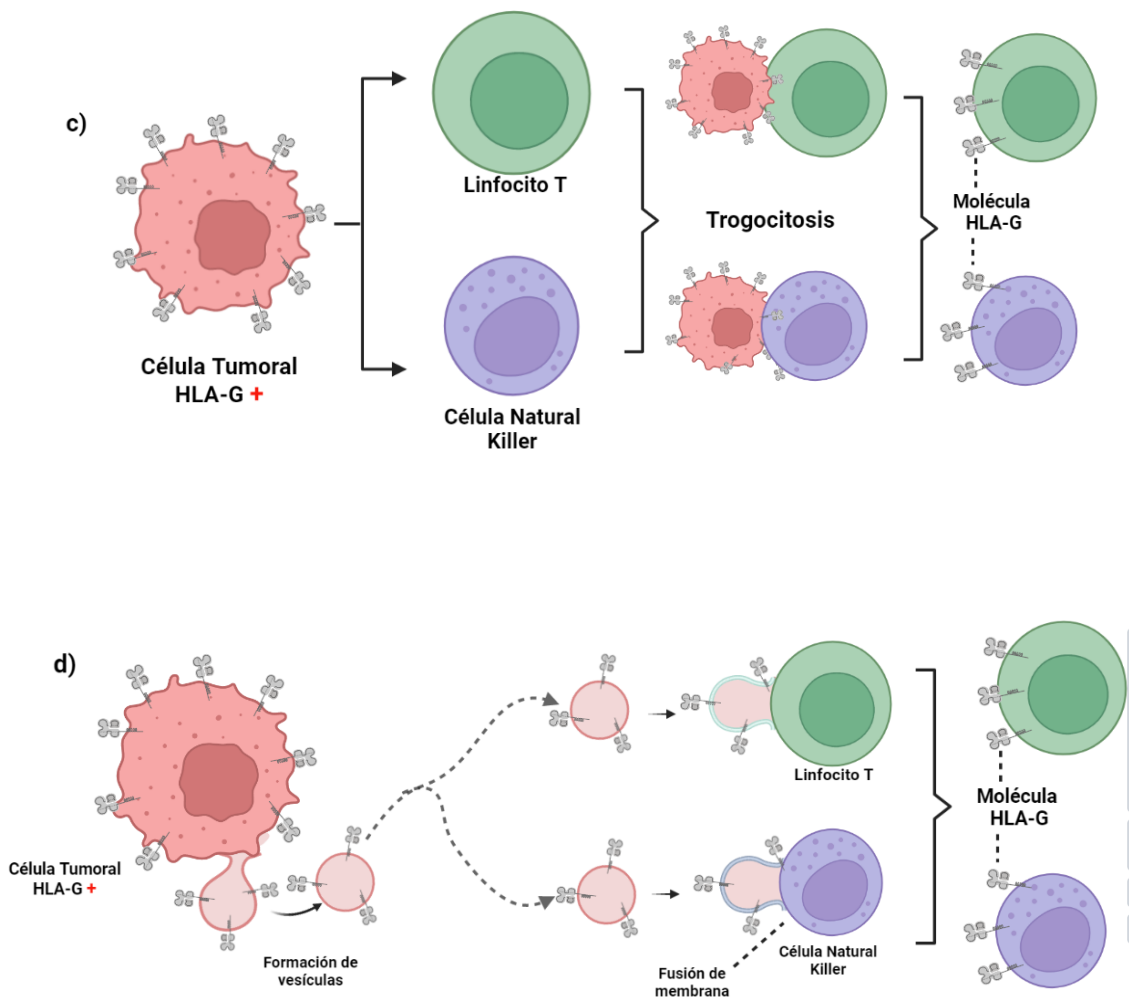


Figura 16. Evasión inmunitaria por la célula tumoral mediante trogocitosis usando HLA-G. a) Trogocitosis normal entre linfocitos T y células presentadoras de antígenos; b) célula tumoral HLA-G+ transfiere parte de su membrana a otra célula tumoral HLA-G negativa; c) célula tumoral HLA-G+ incorpora moléculas HLA-G a la superficie de las células NK y linfocitos T; d) célula tumoral HLA-G+ crea vesículas extracelulares que transportan sHLA-G e isoformas de HLA-G que viajarán a través del microambiente tumoral fusionándose a las membranas de linfocitos T y células NK incorporando estas moléculas a su superficie. **Fuente:** creación por Jesús Alejandro Hernández mediante el software BioRender.

Las células neoplásicas pueden crecer y progresar a lesiones malignas muy agresivas mediante la **inmunoedición del tumor**. Este mecanismo comprende primero la eliminación de las células tumorales inmunogénicas por parte de las células T citotóxicas y las NK, seguido de una fase de equilibrio en la que el tumor inicia un proceso de inhibición de la respuesta inmune y se seleccionan las células tumorales con menor inmunogenicidad.³⁹

Finalmente hay una fase de escape en la que proliferan variantes que ya no son susceptibles al sistema inmunitario del huésped. Este fenómeno está mediado por procesos mutacionales dentro de las células tumorales y, por la expresión de factores inmunosupresores como MIC A/B soluble, PD-L1 y HLA-G.^{33, 40} (Figura 17)

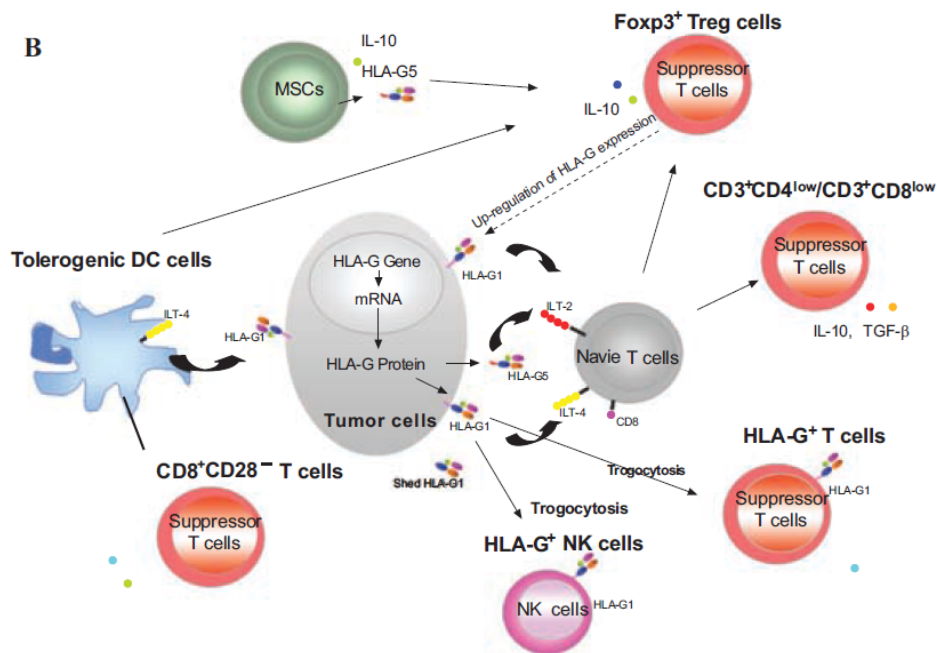


Figura 17. Inducción de células T y NK reguladoras e inmunosupresoras por unión al receptor o por trogocitosis. **Fuente:** Yan W-H. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2011; 11(1):76-89.³³

La expresión de **HLA-G** se ha detectado en melanoma cutáneo, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, carcinoma de ovario, cáncer de mama y cáncer de vejiga. Algunas variantes genéticas de **HLA-G** se han asociado con la susceptibilidad al desarrollo y progresión del carcinoma de células de transición (TCC). La familia de alelos HLA-G*01:04 (especialmente el alelo HLA-G*01:04:04) y el alelo HLA-G*01:03 se asociaron con una influencia dependiente del tabaco en el desarrollo del TCC.⁴⁰ La familia de alelos HLA-G*01:04 se asoció con una progresión a tumor vesical de alto grado, independientemente del hábito tabáquico, mientras que el alelo HLA-G*01:03 se asoció con protección frente a TCC.⁴⁰ La expresión de **HLA-G** en tejidos de

cáncer gástrico (CG) obtenidos de 49 pacientes se analizó mediante **inmunohistoquímica** y **Western blot**, junto con la cuantificación de células NK infiltrantes del tumor y la expresión de sus receptores de superficie evaluados mediante inmunohistoquímica y citometría de flujo, respectivamente.⁴⁰ La expresión positiva de **HLA-G** se detectó en la mayoría de los tejidos de CG y se correlacionó con el pronóstico adverso de la enfermedad. La expresión de **HLA-G** se asoció negativamente con el número de células NK infiltrantes del tumor. Entonces se concluyó que la expresión de **HLA-G** estaba fuertemente correlacionada con el pronóstico adverso de CG. La razón puede ser que inhibe la proliferación y la actividad citotóxica de las células NK infiltrantes a través de **LILRB1**.⁴⁰

Debido a la presencia de moléculas **HLA-G** en estadios avanzados del cáncer, éste puede considerarse como un marcador pronóstico.^{20, 35} También se ha visto que los alelos del **HLA-G** (moléculas HLA-G1 y HLA-G5, específicamente) inhiben la actividad citotóxica de las células NK, inducen la apoptosis de las células T CD8+ y de las NK, e impiden la proliferación de las células T CD4+ (procesos observados en las células trofoblásticas durante el embarazo y promueven la tolerancia fetal al unirse a los receptores inhibitorios de las células NK). A nivel tumoral, **HLA-G** y **HLA-E** interactúan para establecer un microambiente inmunosupresor.^{22, 41}

4. Los HLA en el Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE)

El Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) es la neoplasia maligna en cavidad oral de etiología multifactorial más frecuente y ocupa del 2% al 3% de todas las neoplasias malignas. El sitio con mayor incidencia es el borde lateral de la lengua y piso de boca, pero puede aparecer en cualquier parte de la mucosa oral. Su forma clínica es variada pero frecuentemente se presenta como una úlcera con halo eritematoso que no cura al paso de las semanas.⁴² Los factores de riesgo más relevantes son el consumo de tabaco y alcohol pues aumentan hasta un 50% el riesgo de presentarlo.⁴²

Las moléculas HLA-I juegan un papel central en la inmunidad contra el cáncer, donde las células cancerosas pueden evadir la vigilancia inmunológica, permitiéndoles crecer y hacer metástasis. Un mecanismo de escape inmunitario durante el desarrollo del cáncer es la regulación a la baja de la expresión de moléculas **HLA-I** que se expresan en todas las células nucleadas y presentan fragmentos de proteínas intracelulares en la superficie celular, particularmente para el reconocimiento por parte de los linfocitos T CD8+.⁴³

La pérdida de moléculas de **HLA-I** se ha discutido en el contexto de la agresividad del tumor, incluida la falta de diferenciación, la invasividad y la metástasis. La expresión del **HLA-I** se pierde o se regula a la baja en la superficie de la célula tumoral, lo que representaría un mecanismo para que las células neoplásicas escapen a la destrucción por parte de los linfocitos T citotóxicos, favoreciendo la diseminación del tumor y la metástasis.⁴³ Quiere decir que los receptores de antígenos se ven considerablemente disminuidos, provocando que los linfocitos citotóxicos no realicen completamente su función de destrucción celular dado que la célula tumoral no cuenta con los receptores de membrana. Esto sugiere que la reducción de estas moléculas tiene un papel importante en la vigilancia inmunológica tumoral.⁴³

Un estudio sugiere que la regulación a la baja de las moléculas **HLA-I** en el COCE está estrechamente asociada con la transcripción deficiente y anomalías en la regulación pos-transcripcional de los genes **HLA-I** y los genes relacionados con la presentación de antígenos.¹⁷ En este caso, las alteraciones en la expresión del **HLA-I** refuerza la posibilidad de que éste favorezca la

evasión de la muerte inducida por los linfocitos citotóxicos, facilitando la diseminación tumoral y la metástasis.⁴⁴

4.1 El papel del HLA-G en el COCE.

El **HLA-G** es un antígeno de histocompatibilidad de clase I ó Ib no clásico que ejerce una función inmunitaria negativa, inhibiendo la actividad de las células NK, los linfocitos T citotóxicos y células presentadoras de antígenos (CPA), que son las principales células involucradas en el desarrollo de una respuesta inmune antitumoral citotóxica efectiva. Estos eventos favorecen el escape de la inmunovigilancia del huésped.⁴⁵

En un estudio se reportó la inmunoexpresión de **HLA-G** en cortes histológicos de COCE procedentes de pacientes con distintos estadios de la enfermedad. En ese estudio, los resultados fueron heterogéneos variando la intensidad de la positividad entre los casos.⁴⁶

*Gonçalves et al.*⁴⁴ reportaron la expresión del marcador **HLA-G** en casos de COCE metastásicos y no metastásicos, además de lesiones potencialmente malignas (leucoplasias). Los autores encontraron que los tumores metastásicos presentaron un incremento significativo en la expresión de **HLA-G** respecto a los no metastásicos y lesiones potencialmente malignas. **HLA-G** se expresó tanto en células neoplásicas con mayor atipia, así como en células inflamatorias, linfocitos T y B y células plasmáticas en el entorno tumoral. Conforme las células se distanciaban del frente tumoral, la expresión de **HLA-G** se redujo. También encontraron que en el 70% de los casos con metástasis, las células neoplásicas presentes en los nodos linfáticos cervicales conservaron su elevada positividad de **HLA-G**. Otro dato interesante fue la profundidad de invasión del tumor, donde se observó que a mayor profundidad, la expresión de **HLA-G** era más intensa. Esta última característica podría ser uno de los factores que facilita la infiltración de las células tumorales, al contribuir al escape del sistema de inmunovigilancia y a la metástasis.⁴⁵ (**Figuras 18 y 19**).

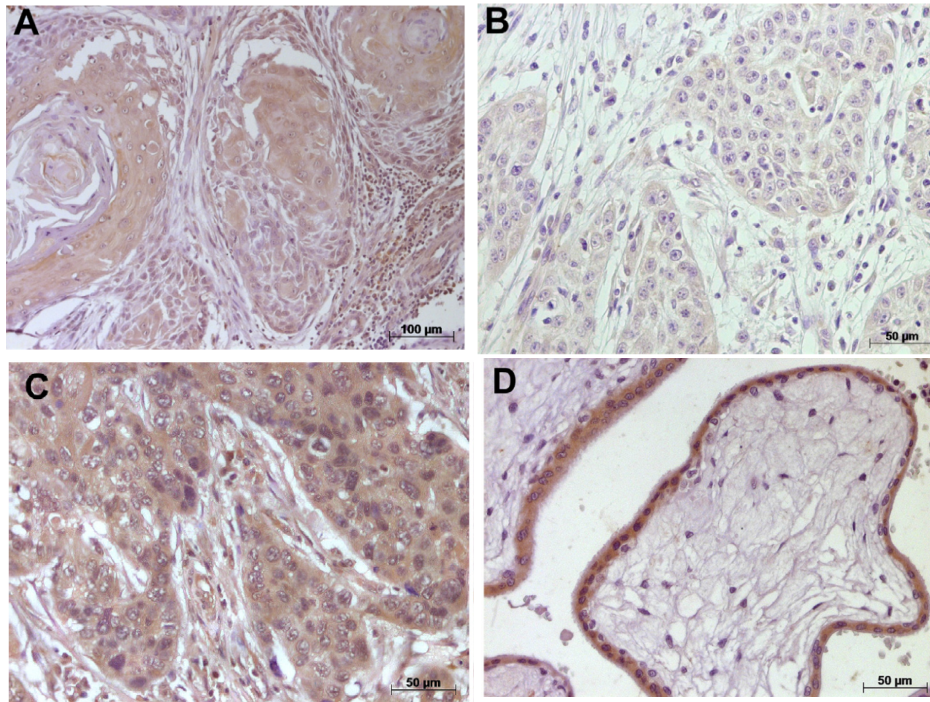


Figura 18. Inmunohistoquímica de HLA-G en diferentes estadios del COCE. A) COCE no metastásico moderadamente diferenciado en lengua. B) COCE metastásico moderadamente diferenciado de lengua. C) COCE metastásico moderadamente diferenciado en piso de boca. D) Muestras de trofoblasto (control positivo) para analizar la intensidad del inmunomarcaje. **Fuente:** Gonçalves AS, et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 117(3):361-8.⁴⁵

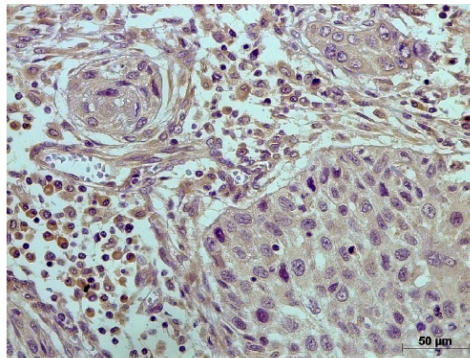


Figura 19. HLA-G en COCE. Células inflamatorias HLA-G+ (linfocitos, células plasmáticas) en un COCE metastásico de piso de boca. **Fuente:** Gonçalves AS, et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 117(3):361-8.⁴⁵

Los resultados anteriores difieren de lo encontrado por *Fregonezi et al.*⁴⁶, quienes compararon la expresión de **HLA-G** en lesiones benignas (hiperplasia oral y papiloma), premalignas (leucoplasia oral con displasia y liquen plano) y malignas (COCE), correlacionando la presencia de virus de VPH de alto y bajo riesgo oncogénico. La sobreexpresión de **HLA-G** se observó principalmente en lesiones benignas y premalignas sin relación a infección por VPH que en los casos positivos fue predominantemente del tipo de alto riesgo. En este estudio,

los autores sugieren que la presencia incrementada de **HLA-G** en lesiones premalignas, podría estar más relacionada con las etapas tempranas de la carcinogénesis.⁴⁶

*Xianjun Shen et al.*⁴⁷ reportaron en un estudio de casos de COCE la expresión de **HLA-G** por inmunohistoquímica y el transcrito de **HLA-G** mediante RT-PCR. Indicaron una asociación significativa entre el estadio TNM y la expresión de **HLA-G**, donde los pacientes con un nivel TNM más alto tuvieron también un nivel más elevado en la expresión de la proteína **HLA-G**. En el caso del RNAm de **HLA-G**, solo hubo asociación significativa con el grado de diferenciación histológica.⁴⁷

Se ha correlacionado el HLA-G sérico con polimorfismos en el COCE y la expresión de éste se eleva con el incremento en la clasificación TNM.⁴⁸ Las células cancerosas secretan citocinas inflamatorias como IL-10 e IFN- γ , los cuales incrementan la expresión de moléculas inmunosupresoras como HLA-G.^{49,50} Esto fue demostrado en tumores de cabeza y cuello por *Agnihotri et al., 2020*, quienes encontraron una asociación entre el nivel de IL-10 e IFN- γ con el incremento en los niveles séricos de HLA-G en casos de pacientes antes y después del tratamiento, considerando estos parámetros como un marcador útil para el diagnóstico y pronóstico de dichas neoplasias.⁵¹

CONCLUSIONES

El Complejo Principal de Histocompatibilidad nos otorga protección contra agentes patógenos a los cuales estamos expuestos desde el momento de la concepción. De hecho, la primera defensa que se establece es contra el ataque de los componentes inmunes de la propia madre. Se ha descrito que este complejo es altamente polimórfico, lo que proporciona una gran variabilidad y diversidad de defensas contra patógenos. Por lo mismo, es un complejo susceptible de sufrir mutaciones. Si fuera el caso, las propias células estarían preparadas para hacer frente a ellas con diversos mecanismos que inducirían la muerte celular principalmente por apoptosis. Desafortunadamente, algunas mutaciones importantes provenientes del sistema HLA pueden ser la clave para que las células dañadas y no eliminadas sobrevivan al ataque del sistema inmunológico, iniciando y/o promoviendo la carcinogénesis. La célula neoplásica disminuye los HLA de clase I clásicos de su superficie celular para escapar de la destrucción por parte de los linfocitos citotóxicos evitando su lisis. Asimismo, pueden sintetizar mayores cantidades de HLA-G, normalmente expresado en las células trofoblásticas como mecanismo de inducción de la tolerancia materno-fetal. En el caso de las células neoplásicas, suprimen los receptores KER de las células NK y además no permiten la unión a sus receptores HLA-I, por lo que evitan el ataque citotóxico de los linfocitos T CD8+. Por otra parte, mediante los receptores de HLA-II se suprime la presentación a los linfocitos T CD4+ y se bloquea la síntesis de la citocina proinflamatoria INF γ encargada de la activación de los macrófagos y diversos linfocitos que causan lisis celular, así como la activación de otras células del sistema inmunitario. La alteración en la expresión de las moléculas HLA en diversos tipos de enfermedades autoinmunes y el cáncer (incluido el COCE y lesiones premalignas orales), representa un gran potencial para estudiarlas como marcadores biológicos de diagnóstico y pronóstico, así como en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas inmunológicas.

GLOSARIO

ACPA: Anti–Citruinated Protein Antibody, anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados.^{52, 53}

Alelo: forma alternativa que puede tener un mismo gen.^{52, 53}

Anticuerpos: grupo de glicoproteínas producidas por las células plasmáticas, encargadas de identificar y neutralizar elementos extraños; también llamadas inmunoglobulinas; se conocen cinco tipos (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE).^{52, 53}

Autoanticuerpo: anticuerpo dirigido erróneamente contra uno o más tejidos del cuerpo.^{52, 53}

β 2 microglobulina (β 2-M): proteína soluble del MHC-I junto con las subunidades α 1, α 2, y α 3.^{52, 53}

Cadena Invariable (Li): proteína que se une a la molécula de clase II y bloquea la hendidura de unión al péptido, evitando así que se unan péptidos antigénicos.^{52, 53}

Complemento: grupo de glicoproteínas activadas en forma secuencial, que participan en los mecanismos efectores de la inmunidad innata y adaptativa.^{52, 53}

Clatrina: Proteína que cubre y forma vesículas que desempeñan un papel clave en el transporte intracelular entre los organelos membranosos.^{52, 53}

Cromátida: unidades longitudinales del cromosoma duplicado unidas por el centrómero, también se le denomina brazo del cromosoma.^{52, 53}

Cromosoma: estructura organizada formada por ADN y proteínas, ubicada en el núcleo celular.^{52, 53}

ERAP: Endoplasmic Reticulum Amino Peptidase, aminopeptidasas del retículo endoplasmático.^{52, 53}

Factor B: proteína perteneciente a la vía alterna del sistema de complemento.^{52,53}

Fenotipo: expresión del genotipo en función de un determinado ambiente, caracteres visibles de un individuo.^{52, 53}

Gen: unidad fundamental de la herencia formada por secuencias de ADN .^{52, 53}

Genoma: secuencia total o conjunto completo del ADN.^{52, 53}

Heterocigosidad: posesión de dos alelos diferentes en una posición determinada.^{52, 53}

Haplotipo: conjunto de marcadores genéticos estrechamente relacionados, presentes en un cromosoma, que tienden a heredarse juntos.^{52, 53}

ILT: Immunoglobulin-Like Transcripts, transcritos similares a inmunoglobulinas.^{52, 53}

Inmunogenética: rama de la biología que estudia los caracteres genéticos o heredables mediante técnicas inmunológicas.^{52, 53}

Inmunohistoquímica: método de laboratorio que emplea anticuerpos a fin de determinar si hay ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de tejido.^{52, 53}

Inmunopeptidoma: péptidos presentados por el MHC-I y -II.^{52, 53}

INFα: proteína con actividad, antiproliferativa, antiviral e inmunoreguladora producida en los leucocitos.^{52, 53}

Interferón gamma (INFγ): citocina producida por los linfocitos T CD4+ y linfocitos NK que tienen como función la activación de macrófagos.^{52, 53}

Leucotrienos: moléculas derivadas del ácido araquidónico producidas por los leucocitos, importantes en la inflamación y reacciones alérgicas.^{52, 53}

Ligandos: moléculas que interactúan con receptores específicos tanto en el interior o exterior de la célula.^{52, 53}

LIL-RB1: Leukocyte Immunoglobulin Like receptor, receptor tipo inmunoglobulina leucocitaria.^{52, 53}

LMP: Low molecular Mass Polypeptide, polipéptido de bajo peso molecular.^{52, 53}

Loci/locus: posición fija en un cromosoma, determina la posición de un gen o de un marcador.^{52, 53}

MIC A/B: genes localizados en la región HLA-I actuando como moléculas señaladoras y como ligandos de receptores con las células NK, células T y T CD8+.^{52, 53}

PDL1: Programmed Death Ligand 1, ligando 1 de muerte programada.^{52, 53}

Péptido antigénico: péptidos provenientes de antígenos que es reconocida por anticuerpos.^{52, 53}

Polimorfismo: gen con alta frecuencia de variantes genéticas.^{52, 53}

Producto génico: productos como ARN y proteínas, resultado de la expresión de un gen, como en la transcripción de segmentos de ADN.^{52, 53}

Proteosoma: complejo proteico cilíndrico donde realiza la degradación de proteínas.^{52, 53}

Proteolisis: degradación y fragmentación de proteínas en péptidos y aminoácidos.^{52, 53}

Pseudogen: gen derivado de otros genes ya conocidos con funciones distintas.^{52, 53}

TAP: Transporter associated with Antigen Processing, transportador asociado con el procesamiento de antígenos.^{52, 53}

TCR: T Cell Receptor, receptor de célula T.^{52, 53}

TNF α : Tumoral Necrosis Factor, Factor de Necrosis tumoral.^{52, 53}

Translocación: Transporte de proteínas intracelulares de un sitio a otro.^{52, 53}

Trogocitosis: Proceso en el que los linfocitos B, T y NK conjugadas con células presentadoras de antígenos extraen moléculas de superficie de estas células y las presentan en su propia superficie.^{52, 53}

Ubiquitina: Proteína que marca y lleva a otras proteínas a su destrucción en el proteosoma.^{52, 53}

Western blot: técnica de biología molecular utilizada para detectar una proteína específica en una muestra de sangre o tejido.^{52, 53}

REFERENCIAS

1. Vandiedonck C, Knight JC. The human Major Histocompatibility Complex as a paradigm in genomics research. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 2009; 8(5):379–94. doi: 10.1093/bfgp/elp010.
2. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009; 54(1):15–39. doi.org/10.1038/jhg.2008.5
3. Gharat SA, Momin M, Bhavsar C. Oral Squamous Cell Carcinoma: current treatment strategies and nanotechnology-based approaches for prevention and therapy. *Crit Rev Ther Drug Carr*. 2016; 33(4):363–400. doi: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2016016272
4. García Moreno ME, Salmerón Valdés EN, Lara Carrillo E, Hernández Morales A, Velázquez Enríquez U, Flores Solano VE, *et al*. Carcinoma oral de células escamosas, gravedad del diagnóstico tardío: reporte de caso y revisión de la literatura. *Ciencia Ergo Sum*. 2021; 28(3):1–10. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.pbidi.unam.mx:2443/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=153666139&lang=es&site=eds-live>
5. Jorde L, Carey J, Bamshad M. *Genética médica*. 5ta ed. Barcelona, España. Elsevier; 2016.
6. Schaefer B, Thompson J, *et al*. *Genética médica : un enfoque integrado*. México. McGraw-Hill Interamericana; 2016.
7. Robbins S, Kumar V. *Patología Humana*. 6ta ed. México. Mc Graw Hill Interamericana; 1999.

8. Martín de Civetta MT, Civetta JD. Carcinogénesis. Salud Pub Mex. 2011; 53(5):405–14. doi: 10.1590/s0036-36342011000500008.
9. Trejo-Solís C, Pedraza-Chaverrí J, Torres-Ramos M, Jiménez-Farfán D, Cruz Salgado A, Serrano-García N, *et al.* Multiple molecular and cellular mechanisms of action of lycopene in cancer inhibition. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013:1–17. doi: 10.1155/2013/705121
10. Miramontes P, Peralta R, Garcés H, Cocho G. Carcinogénesis y complejidad [Internet]. [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://search-ebshost-com.pbidi.unam.mx:2443/login.aspx?direct=true&db=cat02031a&AN=clase.CLA01000428434&lang=es&site=eds-live>
11. Mohan H. Pathology practical book. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
12. García-García V, Bascones MA. Cáncer oral: puesta al día. Av Odontoestomatol. 2009; 25(5):239-248–248. Available from: <https://search-ebshost-com.pbidi.unam.mx:2443/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-71049126923&lang=es&site=eds-live>
13. Escribano-Bermejo M, Bascones-Martínez A. Oral leukoplakia: Current considerations. Av Odontoestomatol. 2009; 25(2):83-97–97. Available from: <https://search-ebshost-com.pbidi.unam.mx:2443/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-68249091953&lang=es&site=eds-live>
14. Kutbi E, Alsaif H, AlOtaiby S, Baradwan S. Association of chromosome 6 open reading frame 106 in different cancers. Front Biosci -Landmark-. 2021; 26(8):360–9. doi: 10.52586/4949.
15. Mungall AJ, Palmer SA, Sims SK, Edwards CA, Ashurst JL, Wilming L, *et al.* The DNA sequence and analysis of human chromosome 6. Nature. 2003; 425(6960):805–11. doi: 10.1038/nature02055

16. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Banco Nacional de Órganos y tejidos. Sistema HLA, Compatibilidad HLA. Uruguay. Síndrome, [Internet]. 2004 Available from: https://www.indt.gub.uy/viejo/material/HLA05_web.pdf
17. Chowell D, Morris LGT, Grigg CM, Weber JK, Samstein RM, Makarov V, *et al.* Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*. 2018; 359(6375):582–7. doi: 10.1126/science.aao4572
18. Boegel S. HLA typing: methods and protocols. New York, Ny: Human Press; 2018. Available from: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/book/10.1007/978-1-4939-8546-3>
19. Liu B, Shao Y, Fu R. Current research status of HLA in immune-related diseases. *Immun Inflamm Dis*. 2021; 3;9(2):340–50. doi: 10.1002/iid3.416
20. Porrás-Dorantes Á, García-Ortiz JE. Human leukocyte antigen-G (HLA)-G as a biomarker in cancer. *Gac Med Mex*. 2014; 150(Suppl 2):138–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25643772/>
21. Hicklin DJ, Marincola FM, Ferrone S. HLA class I antigen downregulation in human cancers: T-cell immunotherapy revives an old story. *Mol Med Today*. 1999; 5(4):178–86. doi: 10.1016/s1357-4310(99)01451-3
22. Taylor BC, Balko JM. Mechanisms of MHC-I downregulation and role in immunotherapy response. *Front Immunol*. 2022; 13:844866. doi: 10.3389/fimmu.2022.844866

23. Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(4):203–16. doi: 10.1038/nri3818
24. Oyama N, Setterfield JF, Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Albert S, Bhogal BS, *et al.* Bullous pemphigoid antigen II (BP180) and its soluble extracellular domains are major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: the pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity. *Br J Dermatol.* 2005; 154(1):90–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06998.x
25. Trutschel D, Bost P, Mariette X, Bondet V, Llibre A, Posseme C, *et al.* Variability of primary Sjögren's Syndrome is driven by interferon- α and interferon- α blood levels are associated with the class II HLA–DQ locus. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(12):1991-2002. doi: 10.1002/art.42265
26. Villanueva F. *et al.* Oral lichen planus. Case report and literature review. *Rev Alerg Mex.* 2018; 65(4):424-430. doi: 10.29262/ram.v65i4.342.
27. Freitas MO, Fonseca APR, de Aguiar MT, Dias CC, Avelar RL, Sousa FB, *et al.* Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) blockage reduces acute inflammation and delayed wound healing in oral ulcer of rats. *Inflammopharmacol.* 2022; 30(5):1781–98. doi: 10.1007/s10787-022-01046-3
28. Cornel AM, Mimpfen IL, Nierkens S. MHC Class I downregulation in cancer: underlying mechanisms and potential targets for cancer immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12(7):1760. doi: 10.3390/cancers12071760
29. Hazini A, Fisher K, Seymour L. Deregulation of HLA-I in cancer and its central importance for immunotherapy. *J Immunother Can.* 2021; 9(8):e002899. doi: 10.1136/jitc-2021-002899

30. Wu G, Xiao G, Yan Y, Guo C, Hu N, Shen S. Bioinformatics analysis of the clinical significance of HLA class II in breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(40):e31071. doi: 10.1097/MD.00000000000031071
31. Adachi Y, Sakai T, Terakura S, Shiina T, Suzuki S, Hamana H, *et al.* Downregulation of HLA class II is associated with relapse after allogeneic stem cell transplantation and alters recognition by antigen-specific T cells. *Int J Hematol*. 2022; 115(3):371–81. doi: 10.1007/s12185-021-03273-w 32
32. Agnihotri V, Gupta A, Kumar R, Upadhyay AD, Dwivedi S, Kumar L, *et al.* Promising link of HLA-G polymorphism, tobacco consumption and risk of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) in North Indian population. *Hum Immunol*. 2017; 78(2):172–8. doi: 10.1016/j.humimm.2016.12.007
33. Yan WH. HLA-G Expression in Cancers: Potential Role in Diagnosis, Prognosis and Therapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2011; 11(1):76-89. doi: 10.2174/187153011794982059. PMID: 21348818.
34. Amiot L, Ferrone S, Grosse-Wilde H, Seliger B. Biology of HLA-G in cancer: a candidate molecule for therapeutic intervention? *Cell Mol Life Sci*. 2011; 68(3):417-31. doi: 10.1007/s00018-010-0583-4.
35. Strom SC, Gramignoli R. Human amnion epithelial cells expressing HLA-G as novel cell-based treatment for liver disease. *Hum Immunol*. 2016; 77(9):734–9. doi: 10.1016/j.humimm.2016.07.00236
36. Kalotra V, Lall M, Verma IC, Kaur A, Kaur A. The HLA-G 14 bp insertion/deletion polymorphism and its association with soluble HLA-G levels in women with recurrent miscarriages. *HLA*. 2018; 91(3):167–74 DOI: 10.1111/tan.13198
37. Xu X, Zhou Y, Wei H. Roles of HLA-G in the maternal-fetal immune microenvironment. *Front Immunol*. 2020; 12:791535. doi:

- 10.3389/fimmu.2021.791535.
38. Li P, Wang N, Zhang Y, Wang C, Du L. HLA-G/sHLA-G and HLA-G-bearing extracellular vesicles in cancers: potential role as biomarkers. *Front Immunol.* 2021; 12:791535. doi: 10.3389/fimmu.2021.791535
39. Villegas C, Ramírez D. Las células Treg en la inmunomodulación e inflamación asociada al cáncer. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* [Internet]. 2015 Available from: <https://search-ebSCOhost-com.pbidi.unam.mx:2443/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=111153322&lang=es&site=eds-live>
40. Dias FC, Castelli EC, Collares CVA, Moreau P, Donadi EA. The role of HLA-G molecule and HLA-G gene polymorphisms in tumors, viral hepatitis, and parasitic diseases. *Front Immunol.* 2015; 6:9. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00009
41. González Ñ, Rebmann V, LeMaout J, Horn PA, Carosella ED, Alegre E. The immunosuppressive molecule HLA-G and its clinical implications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2012; 49(3):63–84. doi: 10.3109/10408363.2012.677947
42. WHO classification of head and neck tumours. Eds. by El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. doi: 978-92-832-2438-9
43. Koike K, Dehari H, Shimizu S, Nishiyama K, Sonoda T, Ogi K, *et al.* Prognostic value of HLA class I expression in patients with oral squamous cell carcinoma. *Can Sci.* 2020; 111(5):1491–9. doi: 10.1111/cas.14388
44. Tang Q, Zhang J, Qi B, Shen C, Xie W. Downregulation of HLA class I molecules in primary oral squamous cell carcinomas and cell lines. *Arch*

45. Gonçalves AS, Wastowski IJ, Capeletti LR, Sacono NT, Cortez AP, Valadares MC, *et al.* The clinicopathologic significance of the expression of HLA-G in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad.* 2014; 117(3):361–8. doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.001
46. Fregonezi PAG, Silva TGA, Simões RT, Moreau P, Carosella ED, Kläy CPM, *et al.* Expression of nonclassical molecule human leukocyte antigen–G in oral lesions. *Am J Otolaryngol.* 2012; 33(2):193–8. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.08.001
47. Shi G, Shen X, Wang P, Dai P, Jin B, Tong Y, *et al.* Correlation between human leukocyte antigen-G expression and clinical parameters in oral squamous cell carcinoma. *Indian J Can.* 2018; 55(4):340. doi: 10.4103/ijc.IJC_602_17
48. Wang Z, Zhao L, Liu L, Liu X. Human Leucocyte Antigen-G 14-bp InDel polymorphism and oral squamous cell carcinoma risk in Chinese Han population: A case-control study. *Int J Immunogenet.* 2018; 45(5):266–73. doi: 10.1111/iji.12390
49. Urosevic M, Dummer R. HLA-G and IL-10 expression in human cancer—different stories with the same message. *Semin Cancer Biol.* 2003; 13(5):337–42. doi: 10.1016/s1044-579x(03)00024-5
50. Rodríguez JA, Galeano L, Palacios DM, Gómez C, Serrano ML, Bravo MM, *et al.* Altered HLA class I and HLA-G expression is associated with IL-10 expression in patients with cervical cancer. *Pathobiol.* 2012; 79(2):72–83. doi: 10.1159/000334089

51. Agnihotri V, Gupta A, Kumar L, Dey S. Serum sHLA-G: significant diagnostic biomarker with respect to therapy and immunosuppressive mediators in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2020; 10(1):3806. doi: 10.1038/s41598-020-60811-y.

52. quimica.es – el portal informativo químico, desde el laboratorio hasta los procesos [Internet]. www.quimica.es. Available from: <https://www.quimica.es/>

53. Clinical Case Studies [Internet]. Immunopaedia | Advancing global immunology education. 2014. Available from: <https://www.immunopaedia.org.za/clinical-cases/>