



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

RELACIÓN DE *PORPHYROMONA GINGIVALIS* Y  
CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ELIZABETH CAPETILLO MARTÍNEZ

TUTORA: Mtra. AMALIA CRUZ CHÁVEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

---

*A mis padres que son mis héroes, los más grandes guerreros y mis ejemplos a seguir, cada uno me ha demostrado que todo aquello que anhelamos se obtiene con trabajo y dedicación, que el camino no es fácil, pero al final las recompensas son infinitas. Que la bondad siempre debe estar presente a pesar de todo. Hemos pasado cosas muy difíciles, pero son parte de lo que nos hace más fuertes y mejores.*

*Los amo gracias infinitas.*

*Mamá Susana, gracias por todos esos consejos que me impulsaron a arriesgarme, por demostrarme todo lo que se puede lograr con trabajo y por el apoyo que mi familia y yo hemos tenido de ti porque sin ello simplemente sería otra historia.*

*A mis amigos que siempre estuvieron alentándome a seguir y no abandonar todo cuando me encontraba tan vulnerable. Gracias por la ayuda, los consejos, regaños, risas y vivencias cada uno tiene mi cariño, respeto y admiración.*

*A ti mi mejor amigo y amor gracias por el apoyo incondicional, el amor, y todo aquello que me alienta a superarme. “el universo tiene algo preparado para nosotros”. Te amo.*

*A la Dra. Amalia Cruz que siempre mostro gran responsabilidad y dedicación como mi tutora además de sus consejos y motivación para crecer más.*

*A mi amada Universidad Nacional Autónoma de México. Que me ha brindado más que conocimientos académicos a lo largo de mi preparación.*

---

---

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>CAPÍTULO I. MUCOSA ORAL.</b>	7
1.1. Generalidades de la cavidad oral.	7
1.2. Mucosa oral.	9
1.2.1. Características.	9
1.2.2. Estructura.	10
1.2.2.1. Epitelio.	10
1.2.2.2. Membrana basal.	13
1.2.2.3. Corion.	14
1.2.2.4. Submucosa.	14
1.3. Microbiología oral.	15
1.3.1. Microbiota de la mucosa.	15
1.3.2. Biopelícula dental.	16
<b>CAPÍTULO II. CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS.</b>	18
2.1. Descripción.	18
2.2. Etiología.	19
2.2.1. Factores de riesgo.	19
2.2.1.1. Tabaco.	19
2.2.1.2. Alcohol.	20
2.2.1.3. Dieta.	21
2.2.1.4. Factores infecciosos.	21
2.2.1.5. Otros.	22

---

---

2.3 Características clínicas y sintomatología.	22
2.4. Diagnostico.	24
2.5. Tratamiento.	25
<b>CAPITULO III. PORPHYROMONA GINGIVALIS.</b>	27
3.1. Morfología.	27
3.2. Factores de virulencia.	28
3.2.1. Fimbria.	29
3.2.2. Polisacárido capsular.	30
3.2.3. Lipopolisacáridos.	31
3.2.4. Enzimas proteolíticas.	31
3.3. Fisiopatología.	33
<b>CAPÍTULO IV. RELACIÓN DE PORPHYROMONA GINGIVALIS Y CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS.</b>	34
4.1. Factores de <i>Porphyromona gingivalis</i> que pueden intervenir en el desarrollo de COCE.	35
4.1.1 Inflamación.	36
4.1.2. Producción de oncometabolitos.	38
4.1.3. Activación de proliferación celular.	38
4.1.4. Inhibición de la apoptosis.	39
4.1.5. Invasión tisular y metástasis.	41
4.1.6. Progresión de angiogénesis.	42
4.4.7. Inmunosupresión.	43
<b>CONCLUSIONES.</b>	45
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</b>	46

---

---

## INTRODUCCIÓN.

La cavidad oral representa un sistema complejo, constituida por órganos y tejidos especializados destinados a funciones específicas, las mismas que determinan sus características anatómicas y fisiológicas. En ella se encuentra un ecosistema complejo formado por diversos microorganismos que juegan un papel importante en la homeostasis, que otorga protección y prevención de enfermedades, sin embargo, el desequilibrio en este da como resultado enfermedad, no solo en la cavidad oral si no también en órganos y sistemas distantes.

*Porphyromona gingivalis* es un bacilo corto, gramnegativo, anaerobio obligado, predominante en la periodontitis. Su agresividad es dada por la producción de factores de virulencia los cuales, provocan la desregulación de las respuestas inmunitarias e inflamatorias innatas, favoreciendo la progresión de la enfermedad.

*P. gingivalis* está implicada en algunas otras condiciones sistémicas crónicas, multifactoriales como la enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide, cánceres gastrointestinales y el cáncer oral. Debido a los diversos factores patogénicos estructurales y de secreción que posee, afecta no solo la salud oral sino también la salud general del hospedero.

El carcinoma oral de células escamosas representa el 90% de los tumores malignos de la cavidad oral, afecta más a hombres que a mujeres. Las zonas donde se presentan comúnmente son: la lengua, piso de la boca y la encía.

Es un padecimiento con etiología multifactorial ya que intervienen diversos factores de riesgo para su desarrollo, entre ellos por mencionar algunos: el tabaco, alcohol, dieta y factores infecciosos.

En este último factor de riesgo recae la posible relación que podría tener *Porphyromona gingivalis* con el carcinoma oral de células escamosas, ya que esta bacteria produce varios factores de virulencia que pueden afectar e

---

---

interferir con el metabolismo fisiológico normal de las células, provocando la inhibición de apoptosis, la evasión y alteración de la respuesta inmunitaria del huésped, modificar la expresión génica y otros mecanismos que pueden ser un factor de riesgo potencial para el cáncer.

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis de la bibliografía respecto a la posible relación entre *Porphyromona gingivalis* y el carcinoma oral de células escamosas.

---

---

## CAPÍTULO I. MUCOSA ORAL.

### 1.1. Generalidades de la cavidad oral.

La boca es la porción inicial del sistema digestivo, situada en el tercio inferior y anterior de la cabeza, está constituida por los labios, mejillas, el piso de la boca, la lengua, los órganos dentales, el periodonto y el paladar duro y blando.<sup>1</sup>Fig.1

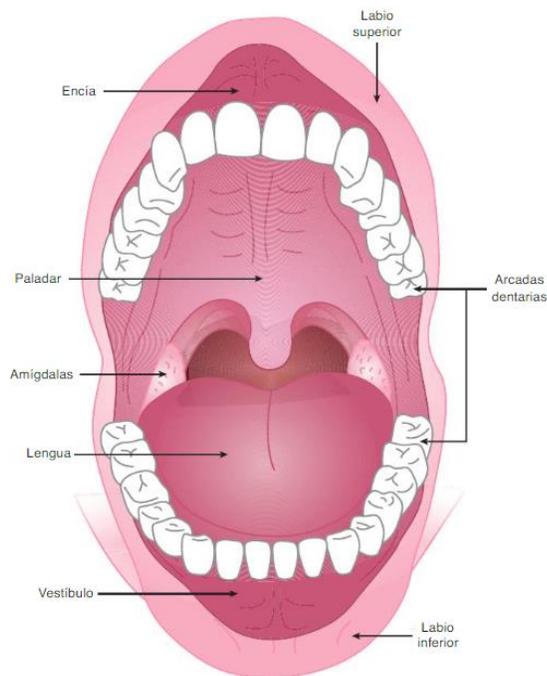


Figura1. Esquema con las diferentes estructuras y órganos que conforman la cavidad oral. <sup>2</sup>

Se divide en dos porciones dadas por los arcos dentales superior e inferior: el vestíbulo, que se entiende como el espacio que existe entre los labios, las mejillas y los arcos dentales. La cavidad oral propiamente dicha, el espacio limitado anterior y lateralmente por los dientes, que se extiende posteriormente hasta el istmo de las fauces que la separa de la orofaringe.<sup>1, 2</sup> Fig.2

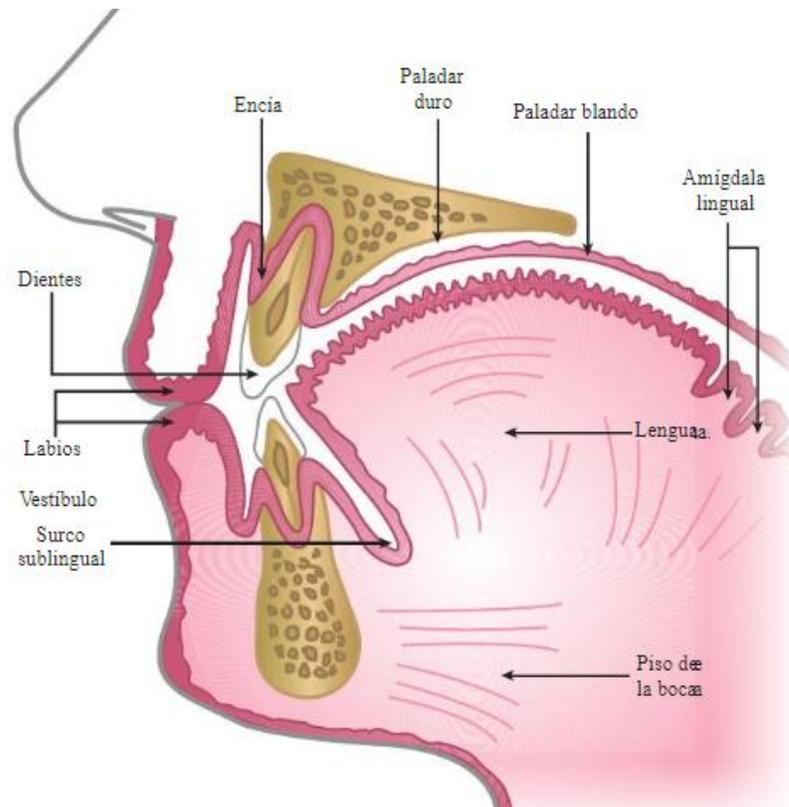


Figura 2. Esquema donde podemos apreciar el vestíbulo que se encuentra anterior a los arcos dentales y la cavidad bucal propiamente dicha posterior a los mismos.<sup>2</sup>

La cavidad oral está delimitada por 6 paredes:

- Anterior: constituida por los labios.
- Laterales: comprenden las mejillas.
- Superior: que corresponde al paladar duro.
- Inferior: piso de la boca.
- Posterior: dada por el paladar blando.<sup>1</sup>

---

---

La cavidad bucal es responsable de las funciones iniciales de la digestión como son la masticación, salivación, degustación, la degradación inicial de los hidratos de carbono, y deglución, igualmente cumple con actividades funcionales como la respiración, el bostezo, el suspiro, la tos, el estornudo, la expectoración y el vómito, la modulación fonética de la expresión oral, gesticulación bucofacial y expresiones faciales. <sup>1,2</sup>

## **1.2. Mucosa oral.**

### **1.2.1. Características.**

La boca se encuentra tapizada por una membrana mucosa de superficie húmeda, dicha humedad es esencial para el mantenimiento de la estructura normal de tejidos y está dada por las glándulas salivales. <sup>2</sup>

Se divide en tres tipos de tejido: mucosa de revestimiento que al no participar en la masticación es no queratinizada y posee una textura blanda y flexible, por la presencia de fibras elásticas y la desorganización de las fibras colágenas, este tipo se encuentra recubriendo labios, mejillas, piso de la boca y paladar blando. La mucosa masticatoria, como su nombre lo indica está sometida directamente a la fricción y presión durante la masticación, suele estar fija al hueso y no tiene elasticidad, razón por la cual es altamente queratinizada, recubre el paladar duro y la encía, y por último la mucosa especializada, esta, muestra grandes diferencias en comparación a las anteriores tanto en estructura como aspecto, debido a que está compuesta en su mayor parte por papilas epiteliales cornificadas y es aquí donde se encuentran los botones gustativos intraepiteliales que son los responsables de la recepción de los estímulos gustativos. Dicha mucosa recubre la superficie dorsal de la lengua. <sup>2,3</sup>

---

---

### 1.2.2. Estructura.

La mucosa oral está formada por dos capas de estructura, origen y función diferentes: el epitelio y el corion, conectadas por la membrana basal y subyacente a la mucosa puede existir también una submucosa. <sup>2</sup> Fig.3

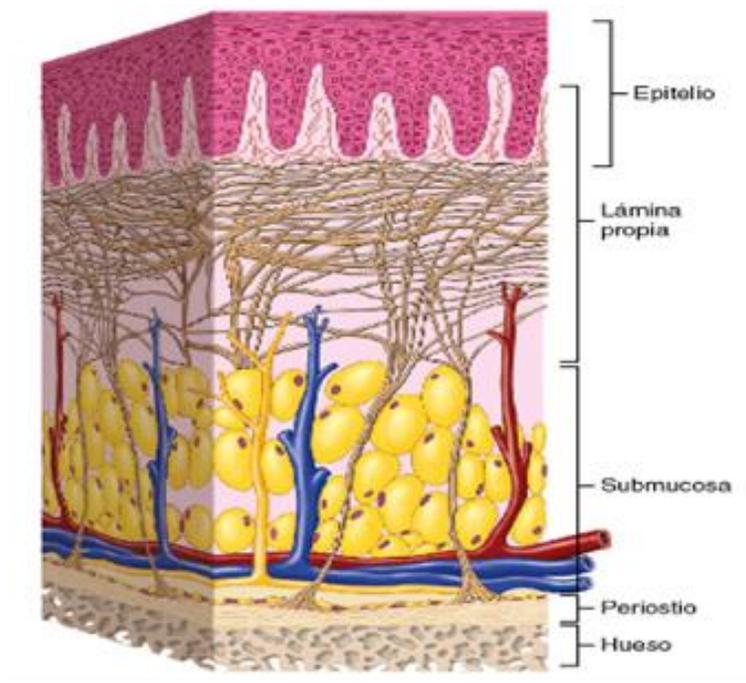


Figura 3. Capas que conforman la mucosa oral, se observa disposición y estructuras relacionadas. <sup>3</sup>

#### 1.2.2.1. Epitelio.

El epitelio oral es de tipo estratificado plano o pavimentoso a su vez puede ser queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado, esto dependerá de la zona donde se encuentre el epitelio ya que esto determinará la función y la estructura del mismo. <sup>2</sup>

---

---

Epitelio plano queratinizado.

En él se van a encontrar dos tipos de poblaciones celulares, una intrínseca y extrínseca. La primera de células propias formada con queratinocitos que corresponden al 90%, estas células están destinadas a queratinizarse, migran desde las capas más profundas del epitelio hasta la superficie, cuando esto ocurre se convierten en células especializadas, y se transforman en una escama eosinófila queratinizada, que se descama al medio oral. <sup>2</sup>

Los queratinocitos que forman el epitelio se disponen en cuatro estratos o capas de células: Figura 4.

- Basal: formada por una capa única de células cubicas cilíndricas con núcleo redondo. También se pueden encontrar melanocitos y células de Merkel y Langerhans.
- Espinoso: estructurado por células poligonales con núcleo redondo, dispuestas en varias hileras, también se observan células de Merkel y Langerhans.
- Granuloso: formado por dos o tres capas de células escamosas con núcleo pequeño de cromatina densa.
- Corneo: en él se encuentran células planas sin núcleo llamados corneocitos. <sup>2</sup>

La extrínseca (células claras del epitelio) y ajena que a su vez se divide en un grupo permanente o residentes constituidas por melanocitos, células de Merkel y de Langerhans representan el 9%, y una transitoria formada por granulocitos, linfocitos y monocitos que corresponden al 1% faltante. <sup>2</sup>

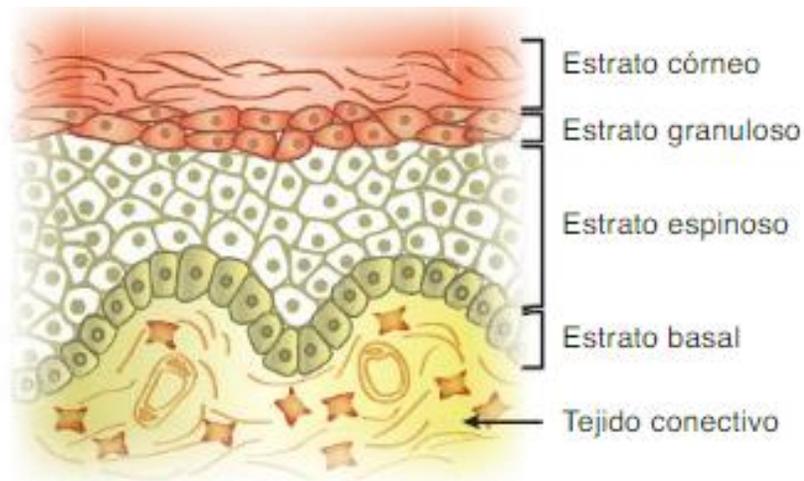


Figura 4 epitelio queratinizado.

### Epitelio estratificado plano queratinizado

Al igual que el anterior con diferencia de menor desarrollo del estrato granuloso y las células del estrato corneo que conservan sus núcleos. <sup>2</sup> Fig 5.

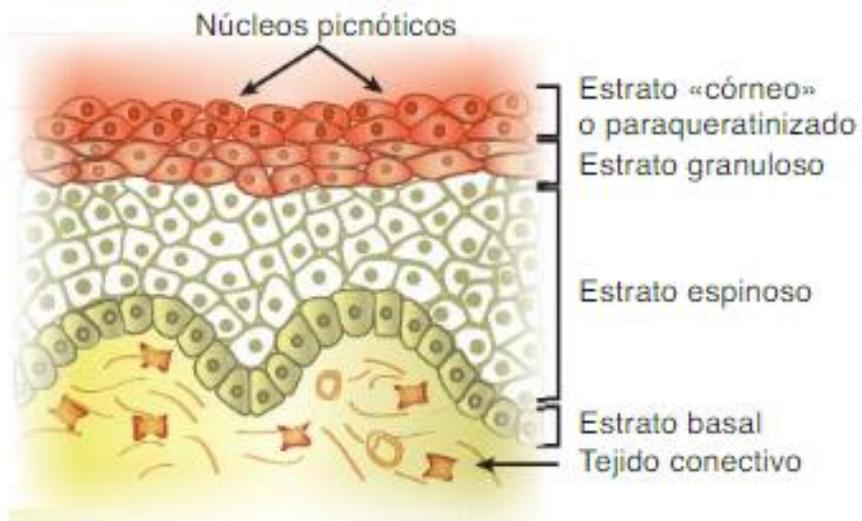


figura 5 epitelio paraqueratinizado.

---

---

Epitelio estratificado plano no queratinizado.

Se diferencia del queratinizado porque no existe una capa cornea ni granulosa, solo posee tres capas: Fig.6

- Basal: similar a la del epitelio queratinizado.
- Intermedia: parecido al estrato espinoso.
- Superficial: constituida por células aplanadas que se descaman.<sup>2</sup>

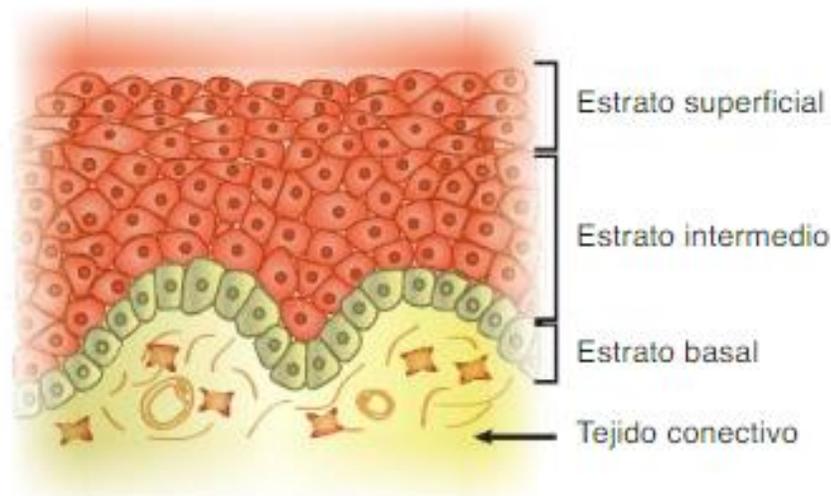


Figura 6. epitelio no queratinizado.

#### 1.2.2.2. Membrana basal.

La membrana basal es una estructura que se encarga de dar adhesión mecánica entre el epitelio y el tejido conjuntivo, además funciona como una guía para las células epiteliales en proliferación durante el mecanismo de reparación o regeneración tisular, guiar la migración en la reepitelización y barrera al sistema de defensa, microscópicamente se divide en dos porciones que son la lámina basal formada por células epiteliales que consta de dos estratos, la lámina lucida y densa, y la lámina reticular que se encuentra conformada por las células del tejido conectivo formada por fibras colágenas.<sup>2</sup>

---

---

### 1.2.2.3. Corion.

También denominada lamina propia, es una capa de tejido conectivo de espesor variable que confiere sostén y nutrición al epitelio, de acuerdo con la región este tejido puede ser laxo, denso o semidenso, esto con la finalidad de cubrir las necesidades específicas de la zona. Presenta diversos tipos de células como: fibroblastos, macrófagos, leucocitos, células cebadas y plasmáticas; fibras, que otorgan elasticidad y resistencia a la mucosa ante las fuerzas de tracción y tensión, y sustancia fundamental.<sup>2</sup>

La presencia de papilas facilita la nutrición y el sostén del epitelio, es en estas donde los vasos de origen arterial forman redes capilares subepiteliales, así como asas capilares primarias secundarias y terciarias en sus ejes conectivos.<sup>2</sup>

En ella también existen terminaciones nerviosas sensoriales que transmiten la percepción del dolor, temperatura, tacto y presión, también terminaciones mecanorreceptoras que provienen del corpúsculo de Meissner y el complejo de Merkel, dicha inervación procede de los pares craneales V, VII y IX. La información brindada por los receptores gustativos es captada por una inervación específica, mientras que las glándulas y vasos son inervadas por un plexo nervioso superficial. <sup>2</sup>

### 1.2.2.4. Submucosa.

Está formada por tejido conectivo laxo de espesores variables, que se encarga de unir la mucosa a los tejidos subyacentes, puede observarse como una capa bien definida que es necesaria en lugares donde se requiere movimiento y no están directamente expuestas al choque masticatorio.<sup>2</sup>

En ella se encuentran glándulas salivales, tejido adiposo, vasos y nervios, esta capa puede no existir si el corion se encuentra directamente adherido a estructuras óseas. <sup>2</sup>

---

---

### **1.3. Microbiología oral.**

Hoy en día se sabe que el microbioma oral humano comprende poco más de 700 especies bacterianas de las cuales 200 de ellas representan la población dominante. <sup>4</sup>

En la cavidad oral la presencia de los dientes como tejidos duros expuestos de manera natural al ambiente externo, favorece que una amplia variedad de bacterias se adhiera firmemente a ellos para formar una compleja biopelícula. Sin embargo, la boca posee otras estructuras donde se desarrollan hábitats únicos para la colonización microbiana, así como también existen distintos factores como la temperatura, pH, la disponibilidad de oxígeno, dieta y la saliva que facilitan la proliferación de microorganismos. <sup>5</sup>

#### **1.3.1. Microbiota de la mucosa.**

El epitelio que recubre las diferentes estructuras bucales, gingivales y palatales pueden formar un hábitat para microorganismos. Al sufrir descamación frecuentemente, las bacterias que se encontraban adheridas se desprenden con facilidad, por esta razón en los tejidos blandos no se observan cantidades voluminosas de microbiota como en la superficie dental, por esto es necesario un proceso continuo de fijación crecimiento y generación de células hijas que se desprenden y leen células epiteliales recién expuestas que permite a las bacterias establecerse en la boca y encontrar protección ante el sistema de defensa del hospedero. <sup>5</sup>

El dorso de la lengua a excepción de los dientes y el surco gingival es el lugar donde se encuentra una mayor cantidad de microorganismos, esto debido a que se encuentran en lugares de protección, favorecida por la presencia de papilas en la superficie lingual. <sup>5</sup>

Almaguer en 2018 menciona que en un estudio realizado en 2003 por Donna Maguer y colaboradores. Donde se tomaron muestras de diferentes sitios de

---

---

la cavidad oral, así como de saliva y placa supra e infragingival, se encontró que especies como *S. mitis* y *S. oralis* estuvieron mayormente presentes en saliva y superficie de tejidos blandos, que en las biopelículas supra e infragingivales y *Prevotella melaninogénica* estuvo presentes en superficies laterales y dorsales de la lengua, paladar duro y saliva. <sup>4</sup>

### 1.3.3. Biopelícula dental.

“Una biopelícula es un ensamblaje construido por células microbianas que están envueltas en una matriz compuesta de polisacáridos principalmente”. <sup>4</sup>

La superficie dental provee un sustrato estable para la colonización bacteriana en la cavidad oral, en la mucosa no es así debido al recambio y descamación de células epiteliales. <sup>4,5</sup>

La importancia de las biopelículas en el medio oral recae en su papel para mantener el equilibrio de la salud oral. Una de las biopelículas más importantes y complejas es la placa dentobacteriana, la formación y composición de esta biopelícula es organizada ya que la interposición de las bacterias no está dada al azar. <sup>4</sup>

En 1990 Socransky y colaboradores. A partir de su estudio con la técnica llamada “checkerboard” determino que existen asociaciones específicas entre las bacterias presentes en las biopelículas, los cuales denominó complejos bacterianos. <sup>4,5</sup>

En el esquema se observa que dentro del complejo amarillo y azul se encuentran las especies pioneras o colonizadores primarios, los complejos morado, verde y naranja están formados por colonizadores puentes o secundarios y el complejo rojo, por colonizadores tardíos, que son periodontopatógenos conocidos. <sup>4</sup> Fig 7

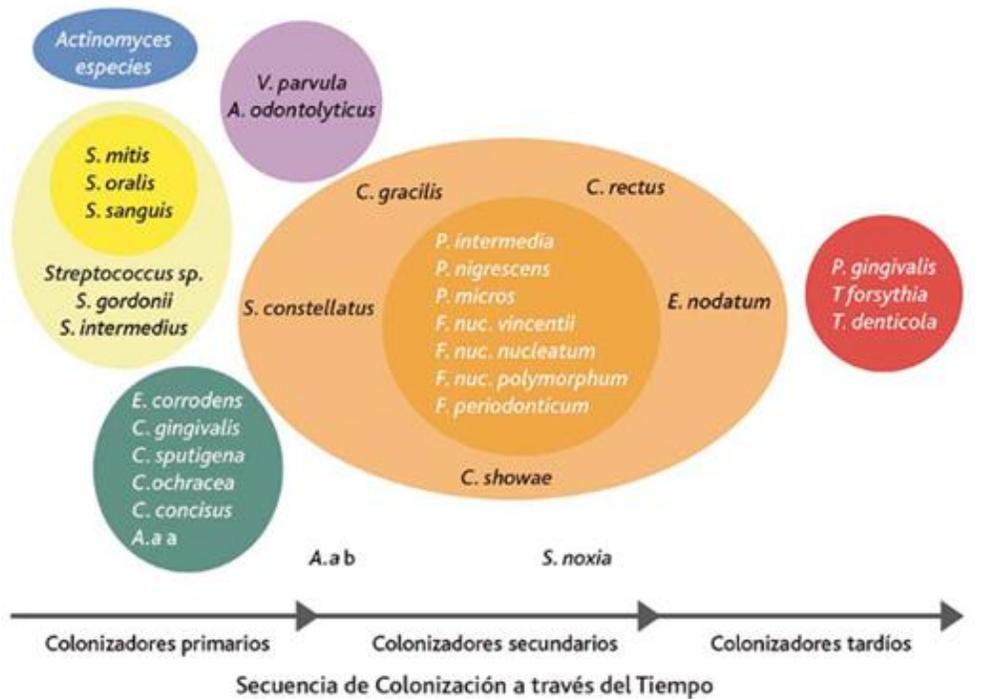


Figura 7. Agrupaciones, relación y secuencia de colonización de los microorganismos presentes en la biopelícula subgingival.

---

---

## **CAPÍTULO II. CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS.**

### **2.1. Descripción.**

El cáncer es un término que abarca un grupo de trastornos que pueden afectar cualquier zona del cuerpo, que tiene como principal característica el rápido crecimiento de las células anormales más allá de los límites normales en los tejidos, por lo que pueden invadir zonas cercanas, y diseminarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. <sup>4,6</sup>

El cáncer de cabeza y cuello se considera dentro de un grupo de cánceres que involucran tanto la cavidad oral como la faringe y laringe. <sup>4</sup>

El cáncer oral comprende áreas localizadas en los diferentes órganos que la conforman: labios, lengua, piso de boca, encía, paladar, glándulas salivales, mucosa bucal y vestibular. La mayoría de las neoplasias malignas de estas zonas son carcinomas de células escamosas, neoplasias malignas que se originan por la proliferación incontrolable, excesiva e irreversible de las células escamosas del epitelio que revisten estas estructuras. <sup>6,7</sup>

La OMS (Organización Mundial de la Salud) define el carcinoma oral de células escamosas (COCE) como un tumor maligno invasor con grados variables de diferenciación celular, el cual puede metastatizar hacia ganglios linfáticos. Su aparición se da frecuentemente entre los 50 y 60 años de edad. <sup>8</sup>

En 2018 la población mexicana era de 130 759 070 personas, a 190,067 se les diagnosticó con algún tipo de cáncer, de los cuales 2,017 tuvieron diagnóstico de COCE. El carcinoma oral se ubicó en el lugar 22 en relación con todos los tipos de cáncer y fue responsable de 674 defunciones durante este mismo periodo. <sup>8</sup>

---

---

El carcinoma oral de células escamosas también llamado espinocelular, epidermoide y escamocelular, representa más del 90% de todos los cánceres de la cavidad oral y puede afectar cualquier área de la mucosa bucal, sin embargo, se observa con mayor frecuencia en la lengua, piso de la boca y la encía. Afectando más a hombres que a mujeres. <sup>6,9,10</sup>

## **2.2. Etiología**

Piemonte y colaboradores en 2021, citan a Carbone que en 2004 menciona que “en un proceso de carcinogénesis es necesario que exista al menos un factor iniciador y un factor promotor para que la carcinogénesis pueda completarse”. Todos ellos pueden interactuar, no solo para que se produzca una enfermedad, sino también para que lo haga con mayor frecuencia y/o gravedad”.<sup>11</sup>

Aún se desconoce lo que origina COCE, sin embargo, se tiene el conocimiento de diferentes factores de riesgo que por mencionar algunos van desde los infecciosos, nutricionales, socioeconómicos, hábitos, condiciones sistémicas e inmunes que pueden estar relacionados con el desarrollo del mismo, razón por lo que se considera que su etiología es multifactorial. <sup>7,10</sup>

### **2.2.1. Factores de riesgo.**

#### **2.2.2.1. Tabaco.**

De la amplia lista de factores que contribuyen a al desarrollo de COCE, entre los más comunes encontramos el tabaco, que es uno de los principales ya que al contener tres grupos de sustancias químicas como: nitrosaminas, benzopirenos y aminas aromáticas, llegan a ser promotoras del cáncer, debido a que modifican el ADN, favoreciendo así el desarrollo de neoplasias, de igual manera los niveles inferiores de folatos en la mucosa oral de un fumador

---

---

contribuye a esta situación al no contar con estos nutrientes esenciales para la síntesis celular. <sup>6,10,12</sup>

Los fumadores exponen a la mucosa oral a la acción de los carcinógenos por medio del humo de tabaco, ocasionando cambios que pueden persistir por muchos años, teniendo como consecuencia una metaplasia del epitelio al cambiar de un estratificado plano no queratinizado a un queratinizado con el fin de soportar los estímulos nocivos. <sup>7</sup>

Los fumadores tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar COCE, en comparación con aquellos que no lo son, este riesgo asociado con el tabaquismo, parece depender de la cantidad de cigarrillos que se consuma, la duración, y por supuesto la combinación de otros factores de riesgo. <sup>6,7,12</sup>

#### 2.2.2.2. Alcohol.

El alcohol actúa de forma sinérgica con el tabaco, sin embargo, este fenómeno no está aún bien determinado, Gracia San Juan y colaboradores en 2018 mencionan que es común que los consumidores de alcohol también recurran al tabaco, ya que son más susceptibles a la adicción a la nicotina, el tabaco, incrementa la concentración de acetaldehído y el alcohol, favorece la activación de procarcinógenos del tabaco, por esta razón se estima un riesgo de más del 80% a bebedores y fumadores. <sup>7,10</sup>

El alcohol al ser un irritativo local incrementa la permeabilidad de la mucosa oral por su efecto caustico en la misma, causa atrofia epitelial, disminuye la capacidad del hígado para hacer frente a productos químicos cancerígenos como el acetaldehído y al mismo tiempo propicia al deterioro del sistema inmunológico. <sup>6,7</sup>

---

---

### 2.2.2.3. Dieta.

Aun no se encuentra del todo claro la relación de la dieta con el desarrollo de cáncer oral, sin embargo, se mencionan algunas deficiencias y hábitos alimenticios, como consumo de una dieta rica en carnes rojas fritas, la suma de condimentos picantes y la exclusión de alimentos que proveen protección contra el cáncer como frutas y vegetales crudos o cocidos.<sup>7</sup>

La deficiencia de hierro es considerada un factor importante en el desarrollo de cáncer oral, debido a que se manifiesta con alteraciones en la mucosa que se observa atrofiada o inmadura que incrementa la actividad mitótica y disminuye la capacidad de reparación del epitelio, además que también puede existir déficit de otros micronutrientes que favorecen la carcinogénesis.<sup>7,10</sup>

La vitamina A controla la diferenciación celular, por lo que se piensa que su deficiencia puede estar involucrada con la transformación maligna de las células de la mucosa oral, por otro lado, la vitamina E es la encargada de controlar trastornos asociados a radicales libres, mantener la integridad de las membranas e inhibir el crecimiento de células cancerígenas, dichas funciones pueden verse afectadas si esta se encuentra en bajos niveles.<sup>7</sup>

### 2.2.2.4. Factores infecciosos.

Este ámbito relacionado con los hábitos de higiene de los pacientes, ya que suelen presentar infecciones bacterianas, víricas y micóticas.<sup>7,10</sup>

Las bacterias participan por medio de la inducción de inflamación crónica, por interferir en los ciclos, procesos celulares, metabolismo de sustancias carcinógenas y secreción de sustancias tóxicas que pueden interferir con la respuesta inmune del hospedero y contribuir a la carcinogénesis.<sup>7</sup>

---

---

Las levaduras pueden invadir el epitelio de la boca y causar displasias, las cuales pueden convertirse en carcinomas. Los virus por su parte tienen un papel importante ya que afectan dañando y alterando al ADN. <sup>7</sup>

#### 2.2.2.5. Otros.

Factores genéticos, en donde se encuentran relacionadas diversas condiciones como síndromes, mutaciones genéticas, dificultad para metabolizar elementos carcinógenos y deficiencias para reparaciones del ADN. <sup>10</sup>

Lesiones potencialmente cancerígenas. Estas corresponden a aquellas zonas del tejido que se encuentran morfológicamente anormales y que pueden malignizarse, las que más se consideran en este grupo son la leucoplasia y eritroplasia. <sup>10</sup>

Factores ambientales como la radiación tales como los rayos UV, que pueden ocasionar lesiones que son susceptibles a malignizarse en las zonas expuestas como: los labios. Los metales pesados como el arsénico, cromo y níquel que, debido a la contaminación ambiental ocasionada por las grandes industrias, el ser humano se encuentra en mayor contacto. <sup>7,10</sup>

Factores socioeconómicos, existe gran incidencia de lesiones cancerígenas en aquellos individuos que cuentan con poca o nula accesibilidad a los servicios de salud. <sup>10</sup>

### **2.3. Características clínicas y síntomas.**

Las manifestaciones bucales del carcinoma de células escamosas suelen ser variadas, por lo que es indispensable que se preste suma atención ante cualquier anomalía que se observe al realizar la inspección clínica. Se debe sospechar de lesiones que no cicatricen después de tres semanas de

---

---

evolución, principalmente de úlceras después de siete o veintidós días y será candidata a toma de biopsia. <sup>8,12</sup>

En su etapa inicial es indoloro, puede originarse de la mucosa sana o bien de lesiones o alteraciones que pueden malignizarse, se puede observar como una erosión, úlcera, o masa exofítica de textura granular o verrugosa, alteraciones periodontales, o bien como leucoplasia, eritroplasia o eritroleucoplasia. <sup>10,12,13</sup> Fig.8 y 9

Se consideran estadios avanzados cuando se identifica crecimiento tumoral grande con o sin úlceras, úlcera profunda con superficie fija e irregular, bordes elevados e infiltrado duro de los tejidos, pérdida de órganos dentarios, síntomas como: dolor al hablar, tragar, dolor de oído, aumento de volumen de los ganglios cervicales o inconvenientes por desajuste al utilizar prótesis; La fijación e induración indican infiltración de células cancerígenas a tejidos más profundos. En casos muy graves parestesias de lengua o labio, dificultad para abrir la boca y también dolor, síntoma importante ya que la ausencia del mismo no significa que no hay malignización. <sup>6, 8,12,13</sup>

Conforme avancen estas lesiones, en algunos casos pueden extenderse y profundizarse, invadir estructuras óseas y diseminarse a través de los vasos sanguíneos y linfáticos. <sup>10,12</sup>



Figura 8. Características clínicas de carcinoma oral de células escamosas. En cresta mandibular con eritroplasia y áreas focales de ulceración A. En paladar blando, masa exofítica con ulceración central B.

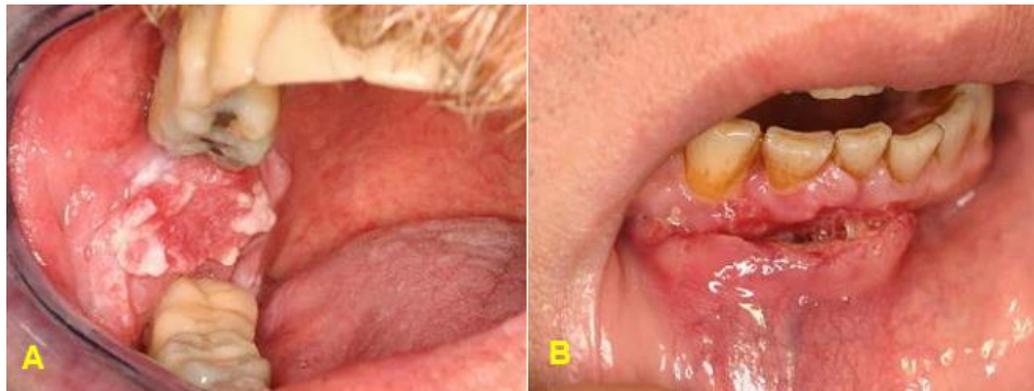


Figura 9. Características clínicas de carcinoma oral de células escamosas. Lesión por COCE con queratinización intensa e induración A. En vestíbulo mandibular como masa indurada hendida con ulceración central y necrosis B.

#### **2.4. Diagnóstico.**

El diagnóstico se lleva a cabo a partir de una serie de pasos, técnicas y métodos donde se deben considerar los factores de riesgo, características y síntomas en conjunto con estudios complementarios.<sup>10</sup>

Se pueden considerar los métodos no invasivos, que se refiere a todos aquellos donde no se involucran instrumentos que separen o penetren físicamente en el cuerpo, donde figuran fotografías, radiografías, tomografías, resonancia y pruebas que se realizan a través de fluidos como saliva, orina, lágrimas entre otros. Y los invasivos donde se usan instrumentos que separen piel o mucosas, donde se hacen punciones a algún vaso o que penetran físicamente el cuerpo, aquí entran las biopsias o punciones.<sup>14</sup>

El paso inicial para obtener un diagnóstico es el interrogatorio o anamnesis, que está destinado a recolectar toda la información referente a los datos personales del paciente, los factores de riesgo, hábitos, adicciones, condiciones sistémicas, antecedentes hereditarios etc.<sup>10</sup>

---

---

Posteriormente se procede a la exploración clínica donde se debe hacer una inspección minuciosa a través de la palpación y la observación, con el propósito de identificar cualquier anomalía extra o intra oral.<sup>10</sup>

Durante el interrogatorio y la exploración se debe dar suma importancia a aquellos signos y síntomas que lleven a la sospecha de la presencia de lesión tumoral, ya que suelen ser perceptibles cuando presentan tamaños de dos a tres centímetros de diámetro, de igual manera a aquellas lesiones que no cicatrizan al dar un tratamiento o quitar el agente causante, debe indagarse y considerar otros síntomas como el dolor, sangrado, tiempo de evolución corto, irregularidades, adenopatías cervicales, aumentos de volumen en las mucosas, adormecimiento u hormigueo, cambios de voz, dificultad para respirar o tragar, asimetrías, movilidad dental y cambios de peso.<sup>10</sup>

Al recabar toda la información suficiente para la sospecha de carcinoma es indispensable la toma de biopsia para que se realice el estudio histopatológico y determinar el diagnóstico definitivo, es importante que se recurra a otros estudios de complemento como la ortopantomografía, resonancias magnéticas y tomografías para poder determinar la extensión y localización de la lesión.<sup>10</sup>

## **2.5. Tratamiento.**

El tratamiento adecuado se tomará después de obtener un diagnóstico certero, tomando en cuenta la estadificación, extensión y ubicación de la lesión, además de otros factores del paciente como su salud general, estado nutricional, su capacidad para tolerar y continuar con las opciones de tratamiento, todo esto bajo un enfoque multidisciplinario que involucra diferentes disciplinas médicas.<sup>10,12</sup>

---

---

Las principales opciones son cirugía, radioterapia y quimioterapia, sin embargo, debe considerarse de qué manera se aplican dichas terapias, de forma aislada o combinada. En el COCE normalmente se elige la resección quirúrgica en combinación con radiación, cuando la lesión no es de tamaño importante solo se opta por la cirugía y posponer radioterapia en caso de recurrencia, aunque, en algunos casos es recomendada la quimioterapia cuando se trata de estadios avanzados, donde existe riesgo de metástasis o recurrencia.<sup>10,12</sup>

La extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos, se considera cuando hay evidencia de afectación en los mismos o riesgo de que exista una diseminación hacia estos.<sup>12</sup>

Actualmente, existe una alternativa novedosa llamada terapia génica, que consiste principalmente en agregar nuevo material genético en las células cancerígenas, sin afectar las células sanas. La terapia génica aditiva se enfoca en controlar el crecimiento del tumor al agregar genes supresores tumorales, con la finalidad de inactivar las células cancerígenas existentes y la terapia genética con virus oncolíticos, en ésta se introducen virus al organismo con una inyección intravenosa en combinación con un agente quimioterapéutico, estos virus son capaces de desarrollarse en células tumorales, y no en las sanas, así ayuda a revertir el crecimiento tumoral y por lo tanto aumenta las probabilidades de vida en caso de metástasis.<sup>10</sup>

---

---

## **CAPÍTULO III. PORPHIROMONA GINGIVALIS.**

*Porphyromona gingivalis* (*P. gingivalis*) es una bacteria predominante en la enfermedad periodontal. Esta bacteria produce varios de los factores de virulencia que la hacen sumamente agresiva y que provocan la desregulación de las respuestas inmunitarias e inflamatorias innatas, entre los que encontramos enzimas, proteínas y productos terminales de su metabolismo que son activas ante un gran número de proteínas del hospedero, además de poseer un mecanismo que ayuda a evadir las defensas del mismo, favoreciendo la progresión de la enfermedad. <sup>15,16,</sup>

*P. gingivalis* está implicada en algunas otras condiciones sistémicas, como ya se mencionó anteriormente debido a los diversos factores patogénicos estructurales y de secreción que posee, pueden exacerbar procesos patognomónicos que afectarían no solo la salud oral sino también la salud general del hospedero. <sup>17.</sup>

### **3.1. Morfología.**

Es un bacilo corto o cocobacilo, gramnegativo, anaerobio obligado, que mide de 0.5 – 0.8  $\mu\text{m}$  por 1- 3.5  $\mu\text{m}$ , no móvil.

Su pared celular presenta a nivel de la membrana externa las endotoxinas; son capsulados, no esporulados, sin flagelos y abundantes fimbrias de diferentes tipos. A nivel superficial presenta vesículas que contienen una variedad de encimas que juegan un rol importante en su virulencia. Así también produce múltiples enzimas con capacidad de degradar compuestos proteicos. <sup>15, 18.</sup> Fig 10.

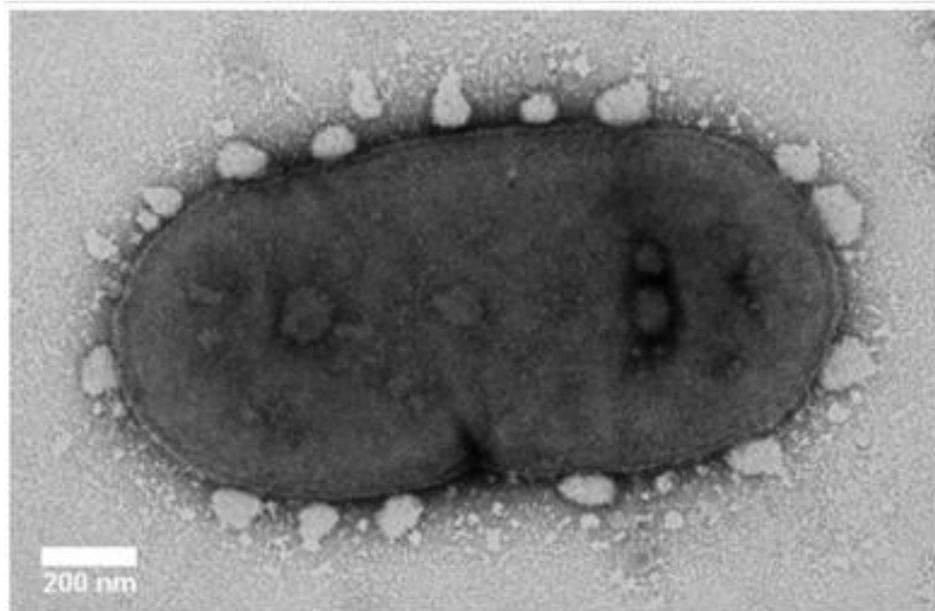


Figura 10. *Porphyromona gingivalis* bajo microscopio electrónico. <sup>19</sup>

### **3.2. Factores de virulencia de *Porphyromona gingivalis*.**

Poulin y Combes definieron el concepto de virulencia en términos de factores de virulencia refiriéndose a moléculas, componentes o estructuras microbianas que afectan al hospedero. La virulencia es la capacidad que tiene un microorganismo para producir una enfermedad o interferir con los procesos metabólicos o fisiológicos del hospedero a través de la producción de metabolitos, toxinas, enzimas y componentes de la pared celular que permiten evadir las barreras de defensa e invadir los tejidos y células del hospedero.<sup>20</sup>

Los factores de virulencia tienen diversas funciones y pueden agruparse en factores de adhesión, invasión, crecimiento y evasión de la respuesta inmune. Muchos de ellos están codificados genéticamente y pueden expresarse de manera diferente entre distintas cepas de una misma especie bacteriana, pudiendo de esta forma identificar distintos genotipos bacterianos sobre la base de un factor de virulencia particular.<sup>20</sup>

---

---

Los diferentes genotipos microbianos pueden generar un patrón de síntesis de anticuerpos distinto en el organismo infectado, definiéndose, sobre la base de la respuesta sérica inducida, distintos serotipos bacterianos en una especie microbiana.<sup>20</sup>

*P. gingivalis*, desarrolla los siguientes factores de virulencia: fimbria, polisacáridos capsulares, lipopolisacáridos, enzimas proteolíticas, hemaglutininas.<sup>20</sup>

### 3.2.1. Fimbria.

Es una estructura filamentosa localizada en la superficie de la *P. gingivalis* de 0.3 a 3.0 nm de largo y 5 nm de ancho que están compuestos por monómeros de fibrina. Es un factor crítico para la mediación de la interacción de este organismo con los tejidos del hospedero, las fimbrias tienen la capacidad de adhesión a las células epiteliales, sustratos, moléculas y congregación con otras bacterias.<sup>15,20,21</sup> Fig. 11

La fimbria se compone de una subunidad proteica llamada fimbrilina, codificada por fimA, proteína encargada de la adherencia a componentes de la matriz extracelular a otras cepas y a células de la inmunidad innata y por otra subunidad proteica llamada Mfa codificada por Mfa1, donde se pueden clasificar 6 variantes del tipo I al V y el Ib.<sup>17,20</sup>

A través de la conjugación y competencia natural *P. gingivalis* tiene la capacidad de intercambiar material genético cromosómico con diferentes cepas. El intercambio de los genes de fimA genera cambios fenotípicos que influyen en el incremento de la cantidad de fimbrias sintetizadas aumentando la capacidad de adhesión y favoreciendo su patogenicidad.<sup>21</sup>

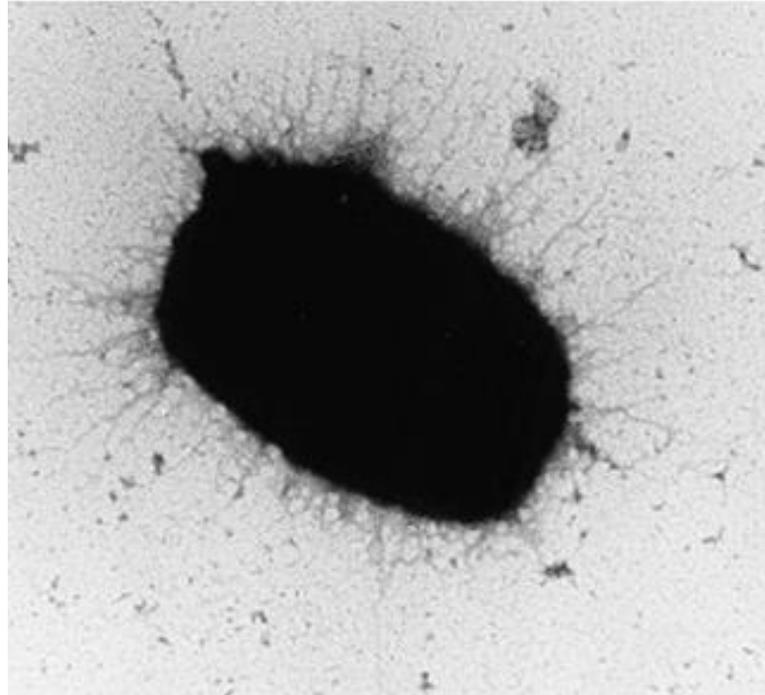


Figura 11. Fimbrias de *Porphyromona gingivalis*.<sup>22</sup>

### 3.2.2. Polisacárido capsular.

Otra estructura con suma importancia en la patogenicidad de la *P. gingivalis* es el polisacárido capsular (PSC), estas moléculas localizadas en la superficie de las bacterias brindan integridad estructural al igual que cumplen un papel importante en el reconocimiento e interacción con el hospedero, en pocas palabras protegen la integridad de la célula en ambientes con alta presión inmune.<sup>17,20</sup>

El PSC media la adherencia Inter especies, se encuentra involucrado en la evasión del sistema inmune y reduce la respuesta proinflamatoria del hospedero.<sup>17</sup>

La capsula de *P. gingivalis* está compuesta principalmente de glucosa, glucosamina, galactosa, 2-acetamido-2deoxy-D-glucosa, galactosamina y los ácidos galactosaminurónico, manurónico, glucorónico y galacturónico. En

---

---

función a la respuesta serológica por la cápsula se han identificado 6 serotipos denominados K1, K2, K3, K4, K5 Y K6. <sup>20,21</sup>

Las cepas de *P. gingivalis* capsuladas suelen ser más resistentes a la fagocitosis, degradación y generan más baja inducción de la vía alterna del complemento. Son invasivas a diferencia de las no capsuladas que no lo son y causan abscesos localizados no invasivos. <sup>17</sup>

### 3.2.3. Lipopolisacárido.

El lipopolisacárido (LPS) de *P. gingivalis* está conformado por 3 componentes:

- Polisacáridos (exterior).
- Oligosacáridos (centro).
- Lípido A (interior). Porción inmunogénica más activa. <sup>20</sup>

El LPS provoca una débil respuesta inmunológica, además *P. gingivalis* tiene la capacidad de sintetizar una población heterogénea de moléculas de lípido A, con pequeñas diferencias en su estructura, estas variables intervienen en la alteración de la homeostasis inmune de la cavidad oral desencadenando la enfermedad periodontal. <sup>21</sup>

### 3.2.4. Enzimas proteolíticas.

En la membrana externa de la *P. gingivalis* existen vesículas con un diámetro que varía entre 30 y 100 nm, estas tienen como función ser un factor de coagregación y colonización en células de la cavidad oral. La coagregación puede ser resultado de la interacción específica entre proteínas o glucoproteínas de las vesículas y componentes no proteicos de las otras bacterias. <sup>21</sup> Fig 12.

Las vesículas contienen gran variedad de enzimas, que son de importancia para su virulencia entre las que se destacan proteasas como cisteín-proteasas, glicil-proteasas, colagenasa, gelatinasa, fosfolipasa A, fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida, aminopeptidasas y hialuronidasas. <sup>17</sup>

---

---

Cuando las vesículas de la membrana externa de la *P. gingivalis* son secretadas entran a las células epiteliales del hospedero a través de endocitosis. <sup>17</sup>

En general las proteasas de *P. gingivalis*, hidrolizan proteínas para proporcionar aminoácidos a la bacteria, neutralizan el sistema inmune del hospedero. Degradan tejido de soporte periodontal, activan pro-colagenasas del hospedero, median la adhesión a eritrocitos y otras células, favorecen la adherencia, modifican los receptores para las bacterias en superficies orales, de esta manera modulan la fijación a otras bacterias y su colonización en sitios subgingivales. *P. gingivalis* libera proteinasas que le permiten degradar péptidos para su nutrición, inhabilitan inmunoglobulinas, promueven la colonización y multiplicación intracelular. Las gingipainas representan un factor importante en el inicio del proceso inflamatorio, actúan sobre el complemento y las metaloproteinasas de la matriz. las proteínas de choque térmico, de la membrana externa y las hemolisinas proporcionan nutrientes para su crecimiento y la protegen cuando está expuesta a temperaturas elevadas o factores ambientales. <sup>17,21</sup>

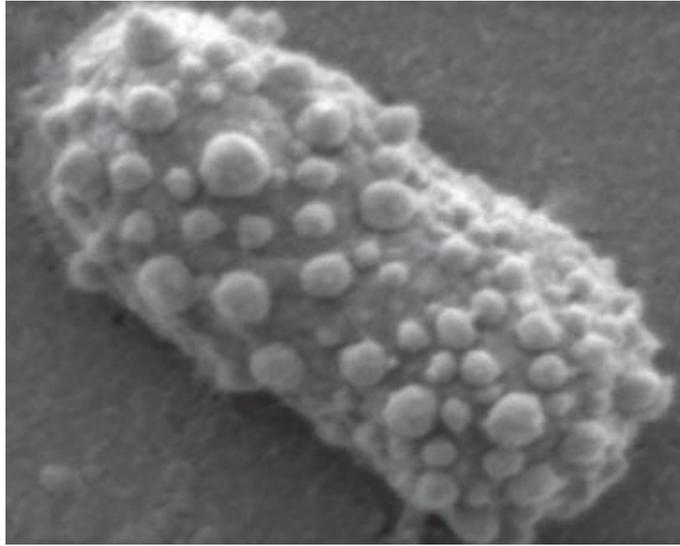


Figura 12. vesículas de la membrana externa de *Porphyromona gingivalis* bajo microscopia electrónica de barrido <sup>23</sup>

### 3.3 Fisiopatología.

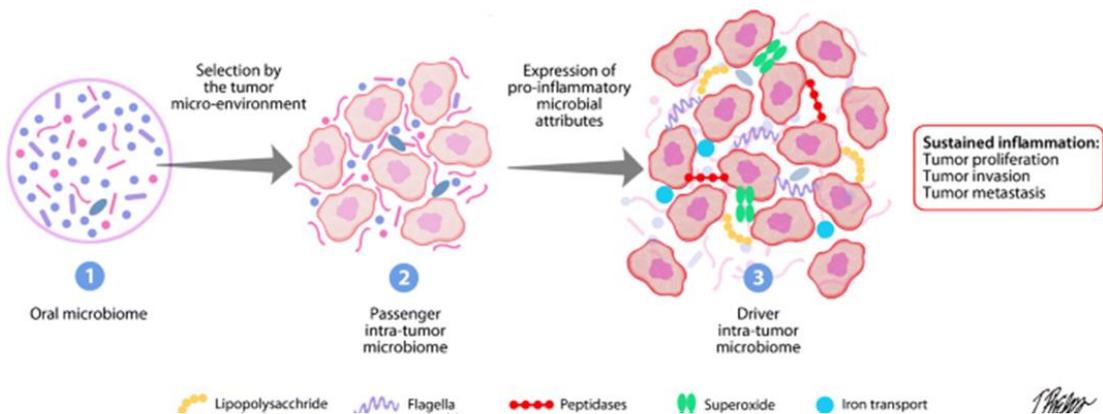
*P. gingivalis* se considera un colonizador secundario comensal del surco gingival, llega por contagio o transmisión por medio de la saliva de individuos infectados. Su capacidad de adherirse a través de sus fimbrias, vesículas de membrana, hemaglutininas y capsula, le permiten dar el primer paso para la colonización del surco, adaptarse e invadir la células epiteliales en un tiempo aproximado de 20 min, pudiendo replicarse en ellas y diseminarse a las células adyacentes, lo que le da la cualidad de evadir las defensas del hospedero, degradar gran variedad de proteínas, componentes del tejido periodontal, alterar la respuesta innata y específica del hospedero. <sup>15</sup>

---

---

## CAPÍTULO IV. RELACIÓN DE *PORPHYROMONA GINGIVALIS* Y CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS.

En el cuerpo humano existen diversos sitios recubiertos por mucosas, donde cada uno de ellos cuenta con organismos específicos. El medio bucal es uno de los más complejos y variables, en el cual interactúan el hospedero y microorganismos a través de hábitos, dieta, factores genéticos e inmunológicos del hospedero, con productos mismos del microbioma, como los polisacáridos, radicales libres de oxígeno o nitrógeno, mediadores proinflamatorios y enzimas que pueden alterar u ocasionar efectos en el revestimiento de la mucosa, tejidos adyacentes y sistemas distantes del cuerpo.<sup>24</sup> Fig.13



Entre los organismos que conforman al microbioma oral encontramos a *P. gingivalis* que es el principal patógeno de la periodontitis, sin embargo, también se encuentra asociada a otras condiciones sistémicas, crónicas, multifactoriales como la enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide, cánceres gastrointestinales y el cáncer oral.<sup>26</sup>

---

---

*P. gingivalis* sobrevive en las células epiteliales gingivales. interfiere con el metabolismo fisiológico normal, inhibe la apoptosis que es un factor de riesgo potencial para el cáncer. Produce varios factores de virulencia que pueden afectar y evadir la respuesta inmunitaria del hospedero, modificar la expresión génica del mismo, degradar las proteínas de las células y los receptores de la superficie. La colonización de *P. gingivalis* no solo se limita a los tejidos periodontales, sino que también se propaga a sitios de lesión inicial de COCE.<sup>24, 26,27</sup>

#### **4.1. Mecanismos de *Porphyromona gingivalis* que pueden intervenir en el desarrollo de COCE.**

Se ha demostrado que *P. gingivalis* coloniza tumores malignos, Sayehmiri y colaboradores en 2015 mencionan que la presencia de *P. gingivalis* aumentó el riesgo de desarrollar COCE más de 1,36 veces, los posibles mecanismos a través de los cuales esta bacteria interfiere con la integridad del tejido y afecta la respuesta inmune del hospedero, son: la inflamación, producción de oncometabolitos, inhibición de la apoptosis celular, la activación de la proliferación celular entre otros.<sup>27</sup> Fig.14 y 15

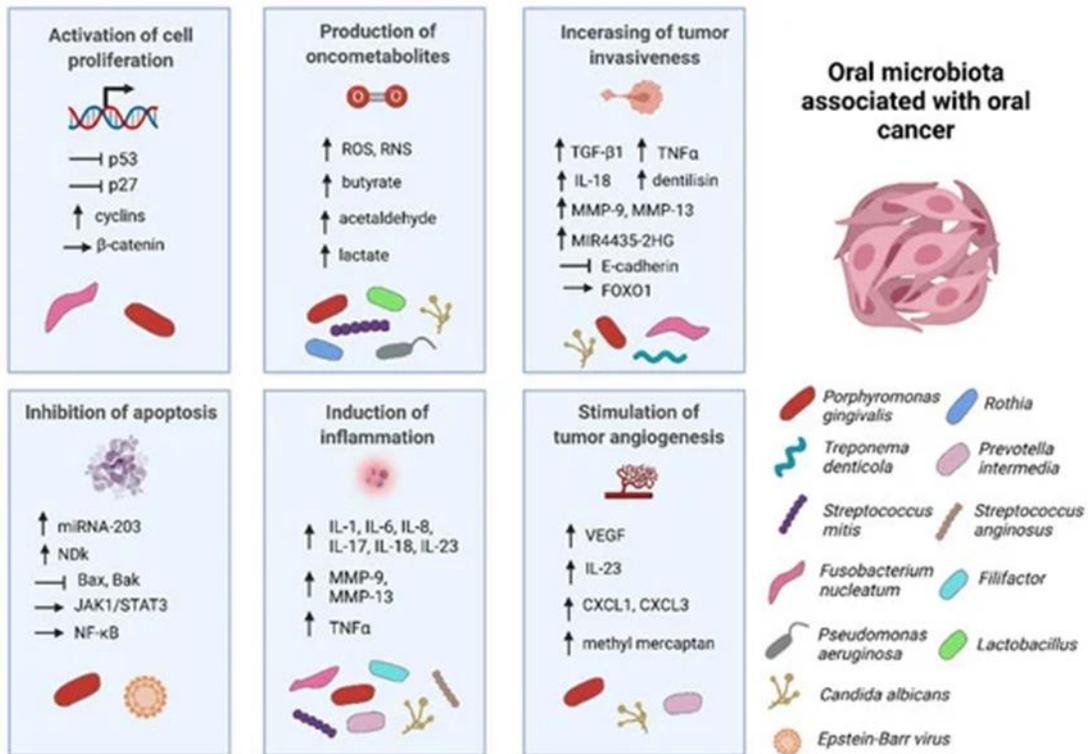


Figura 14. Posibles mecanismos en los *porphyroma gingivalis* puede intervenir en el desarrollo de COCE.<sup>28</sup>

#### 4.1.1. Inflamación

La inflamación se ha propuesto como uno de los principales mecanismos por los cuales las bacterias orales contribuyen a la carcinogénesis oral. La inflamación descontrolada se ha considerado un factor importante, ya que impulsa la tumorigénesis al alterar la integridad del estroma y la proliferación promovida por citoquinas, que facilitan el crecimiento tumoral.<sup>26,27</sup>

Los nutrientes liberados por la inflamación a través de la destrucción de los tejidos del hospedero son importantes para el crecimiento de *P. gingivalis*, la cual, para evitar los efectos adversos de la inflamación, suprime selectivamente los aspectos bactericidas, creando así un microambiente inflamatorio disbiótico.<sup>29</sup>

---

---

Las células COCE infectadas con *P. gingivalis* tienen una mayor producción de citocinas IL-8, IL6 TGF- $\beta$ 1 (factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1) y TNF  $\alpha$ . Estos mediadores polipeptídicos producidos por las células epiteliales forman parte del microambiente del tumor y promueven su desarrollo.<sup>27</sup>

La quimiocina proinflamatoria IL-8 puede estar relacionada con la regulación positiva de proteínas dependientes de zinc, denominadas metaloproteinasas de matriz, las cuales facilitan la metástasis de células epiteliales malignas al degradar la matriz extracelular, y también puede estimular la proliferación celular a través de la transactivación del factor del crecimiento epidérmico (EGF).<sup>27</sup>

TGF-  $\beta$ 1 es una proteína homodímera que puede regular muchos procesos celulares, se asocia con la inducción de transición epitelio – mesenquimatoso, angiogénesis tumoral o metástasis. Al igual que IL8 TGF  $\beta$ 1 puede aumentar la invasión de las células COCE a través de la activación de metaloproteinasas de la matriz.<sup>28</sup>

El TNF- $\alpha$  es una citoquina con la cualidad de influir en la carcinogénesis en distintas etapas. Esta proteína se ha asociado con la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) o intermediarios de nitrógeno reactivo (RNI), los cuales contribuyen a la inestabilidad genómica o mutaciones que están estrechamente relacionadas con el desarrollo de cáncer. Otros mecanismos de su acción incluyen la inducción de la transición epitelial-mesenquimatoso, así como la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que estimula la angiogénesis tumoral.<sup>28</sup>

Al entrar en una célula epitelial, *P. gingivalis* secreta dentro de la célula serina fosfatasa (serB), una enzima que desfosforila el residuo de serina del factor de transcripción NF-kB. De esta forma inhibe la translocación de NF-kB al núcleo, lo que conduce a la supresión de la producción de IL-8. Aunque este proceso ayuda a la supresión de la progresión tumoral, puede ser compensado por la

---

---

inhibición de las citocinas angioestáticas CXCL9, CXCL10, CXCL11; promoviendo, la neovascularización, crecimiento tumoral, o metástasis.<sup>28</sup>

“*P. gingivalis* también posee la capacidad de regular al alza los receptores B7-H1 y B7-DC. El aumento de la expresión de las proteínas B7-H1 que se ha detectado en la gran mayoría de los carcinomas humanos conduce a la energía, es decir, a una respuesta insuficiente del sistema inmunitario y a la apoptosis de los linfocitos T, lo que ayuda a las células tumorales a superar la resistencia antitumoral del organismo”.<sup>28</sup>

#### 4.1.2. Producción de oncometabolitos.

Los metabolitos como los radicales de oxígeno el butirato a los acetaldehídos producidos por *P. gingivalis*. pueden tener relación con la carcinogénesis. El butirato es considerado uno de los carcinógenos bacterianos más dañinos, este tiene la capacidad de inducir la apoptosis en las células inmunitarias entre los que encontramos a los linfocitos T y B. también pueden ocasionar roturas en las cadenas dobles de ADN o modificadores de la base del ácido nucleico.<sup>28</sup>

El acetaldehído es otro producto del metabolismo bacteriano producido por *P. gingivalis* a través de la metabolización del etanol. Se ha probado que este tiene efectos cancerígenos, y que puede generarse en tales concentraciones que tengan la capacidad de dañar el ADN ocasionando mutaciones e hiperproliferación de células epiteliales.<sup>28</sup>

#### 4.1.3. Activación de la proliferación celular

Cuando *P. gingivalis* infecta células epiteliales se pueden apreciar cambios en las concentraciones de ciertas proteínas y su fosforilación, lo que interfiere con la regulación del ciclo celular. Específicamente, en las vías que involucran las ciclinas, las quinasas dependientes de ciclinas y la proteína p53.<sup>26</sup>

Además de su capacidad para inhibir la apoptosis, *P. gingivalis* también puede contribuir a aumentar la proliferación celular a través de este mecanismo.<sup>28</sup>

---

---

La infección de células epiteliales con *P. gingivalis* también conduce a una mayor expresión de la proteína reguladora beta-catenina. Este factor de transcripción, además de la regulación positiva de las ciclinas, conduce a la sobreexpresión de zinc finger E-box-binding homeobox1 (ZEB1) esta proteína reguladora inhibe la formación de la proteína supresora de tumores E-cadherina e induce la transición epitelial-mesenquimatoso (EMT), durante la cual las células pierden su polaridad y se transforman en células mesenquimatosas móviles. Este proceso también se asocia con la progresión tumoral o formación de metástasis.<sup>28</sup>

La señalización de beta-cateína es una vía importante que afecta la carcinogénesis y la proliferación celular. Se ha demostrado que *P. gingivalis* induce la activación no regulada de beta-catenina y la disociación proteolítica del complejo de destrucción de beta catenina a través de la producción de proteasa de la familia gingipaina. La forma en que esta bacteria afecta la vía de señalización de beta-catenina, puede presentar un nuevo mecanismo de acción proteolítica a través del cual la bacteria contribuye a la alteración de la homeostasis del tejido oral y posteriormente al fenotipo proliferativo.<sup>28</sup>

#### 4.1.4. Inhibición de la apoptosis celular.

Cuando *P. gingivalis* infecta una célula, utiliza la maquinaria de la misma para poder sobrevivir en ella, esto lo hace al bloquear la apoptosis mediante la activación de dos vías antiapoptóticas que suprimen la muerte celular JAK/STAT y P13k/Akt.<sup>30</sup>

“El factor de virulencia NDK también actúa como una proteína antiapoptótica este inhibe la apoptosis al prevenir la apoptosis dependiente de ATP mediada por P2X7 y fosforilar la proteína de choque térmico 27(HSP27), que inactiva las proteínas apoptóticas. Proteína Bax”.<sup>30</sup>

Las células epiteliales son el punto inicial de entrada de los microorganismos al hospedero y la primera línea de defensa contra los patógenos microbianos.

---

---

Se ha demostrado que altos niveles de *P. gingivalis* modulan las vías apoptóticas en estas células.<sup>28</sup>

Vyhlanova cita a Muto y colaboradores en 2000 mencionan que *P. gingivalis* puede inducir la inhibición de la apoptosis a través de la sobreestimulación de la vía de señalización JAK/STAT3. Participando en la regulación de la apoptosis mitocondrial, la diferenciación celular, la migración y la proliferación.<sup>28</sup>

El liposacárido de *P. gingivalis* puede unirse al receptor TLR-4 en la superficie celular, activando el complejo proteico NF-Kb que posteriormente entra al núcleo y activa la transcripción de genes de citocinas, como el gen de la IL6, que actúa como ligando para un receptor asociado con la cinasa JAK1. Esto facilita la activación constitutiva del factor de transcripción STAT3, que conduce a la sobreexpresión de genes antiapoptóticos, inhibiendo la apoptosis y contribuyendo al fenotipo proliferativo de la célula, asociado estrechamente con la carcinogénesis.<sup>28</sup>

Otro mecanismo es la regulación positiva de miRNA-203. El micro ARN (miARN) es una molécula de ARN no codificante que tiene la capacidad de unirse a la UTR3' (región no traducida) del ARNm objetivo, degradado posteriormente este ARNm y suprimiendo así la expresión del gen en particular. Estas moléculas participan en la regulación de apoptosis, diferenciación celular y la respuesta inmunitaria. Se sabe que miRNA-203 se dirige a la región UTR3' del supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS3), lo que regula negativamente su expresión.<sup>28</sup>

SOCS3 pertenece a la familia de proteínas SOCS esta proporciona una regulación negativa de la vía de señalización JAK/STAT a través de la inhibición de la actividad enzimática de la quinasa Janus. Aun no se tiene claro el mecanismo por el cual *P. gingivalis* regula positivamente miRNA-, sin embargo, algunos autores creen que esto ocurre a través de la activación de

---

---

la proteína AP-1 por la proteína quinasa C. por lo tanto, la inhibición de SOCS3 por *P. gingivalis* es otro mecanismo que activa la vía JAK/STAT3, que suprime la apoptosis de la célula hospedera.<sup>28</sup>

*P. gingivalis* también puede inducir efectos proapoptóticos a través de la producción de la enzima nucleósido difosfato quinasa (NDK) que tiene un papel indispensable en el metabolismo de los nucleótidos, cataliza la transferencia de fosfato desde NTP (nucleósido trifosfato) a NDP (nucleósido difosfato). Las quinasa de difosfato de nucleósido, que son secretadas por *P. gingivalis*, actúan como proteínas efectoras en la regulación de la apoptosis celular.<sup>28</sup>

Las NDK bacterianas pueden inducir la apoptosis a través de la fosforilación de residuos de serina de la proteína de choque térmico 27 (Hsp27). Dichas proteínas interactúan con componentes clave de la vía apoptótica, regulándola. Cuando las Hsp27 se fosforilan, se produce su oligomerización y posteriormente la inactivación de la proteína proapoptótica Bax, esto evita la salida de citocromo c del espacio intermembrana mitocondrial inhibiendo así la apoptosis.<sup>27</sup>

#### 4.1.5. Invasión tisular y metástasis.

La diseminación de células cancerosas desde el tumor primario a tejidos adyacentes y órganos distantes se denomina metástasis. En pacientes con tumores malignos esta es la principal causa de mortalidad y fracaso en el tratamiento.<sup>30</sup>

EMT en COCE puede aumentar la invasión y la metástasis al interrumpir la interacción celular, pérdida de cadherina E de la membrana celular, la degradación de la matriz extracelular (ECM) y la migración. La infección por *P. gingivalis* induce EMT mediante la regulación positiva de la zinc finger E-box-binding homeobox 1 y2 (ZEB1 y ZEB2). ZEB1 está regulado al alza por fimA a través de PI3K/Akt y  $\beta$  catenina que permite la producción de E-

---

---

cadherina y aumenta la expresión de vimetina y metalopromeinasas de matriz (MMP1,7,9). La MMP-9 mejora la migración e invasión de las células cancerígenas al degradar la membrana basal y la matriz extracelular, esto permite que las células cancerosas penetren en el sistema linfático. Zeb2 está regulado positivamente por gingipainas a través de la activación de  $\beta$  catenina y FOXO1.<sup>30</sup>

*P. gingivalis* induce la expresión por ProMMP-9 al activar las vías ERK1 / 2 Ets1, p38/HSP27 y PAR2/NF-KB. las gingipainas activan ProMMP9 dividiéndola y produciendo MMP 9 activada.<sup>30</sup>

#### 4.1.6. Progresión de angiogénesis.

El crecimiento de los tumores depende de los nutrientes y el oxígeno, que son proporcionados a las células a través de vasos sanguíneos. Por lo tanto, la angiogénesis juega un papel importante en la proliferación celular y la diseminación metastásica. El factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) es un importante mediador de la angiogénesis, ya que interviene en los primeros eventos que conducen al desarrollo vascular en las células tumorales.<sup>30</sup>

“Recientemente se ha demostrado que la IL6 estimula la producción de VEGF en COCE, la vía de señalización JAK/STAT está involucrada en la angiogénesis y puede ser desencadenada por IL-6 e IL8. Se ha propuesto que *P. gingivalis* puede facilitar la secreción de VEGF a través de la vía JAK/STAT aumentando la producción de IL6 e IL8”.<sup>30</sup>

“Efrina B2 (EFNB2) codifica las proteínas efrinas (EPH) que ayudan en la germinación vascular y maduración de las células cancerosas. Se ha demostrado que EFNB2 mejora en el 84 y 85 por ciento de las muestras de COCE. la infección por *P. g* sobreexpresa EFNB2. Por lo tanto, podría promover la angiogénesis al aumentar la expresión de EFNB2”<sup>30</sup>

---

---

#### 4.1.7. inmunosupresión.

El microambiente tumoral inmunosupresor se ha establecido como uno de los principales mecanismos de escape tumoral.<sup>26</sup>

El sistema inmune es un regulador elemental del cáncer y es capaz de inhibir la tumorigenesis. Sin embargo, *P. gingivalis* produce diversos mecanismos para proteger el tumor del ataque inmunológico. Esto se puede efectuar de dos maneras, evitando el reconocimiento inmunitario e induciendo la inmunosupresión.<sup>30</sup>

A través de un mecanismo inmunosupresor, *P. gingivalis* estimula el crecimiento de MDSC infiltrantes en células COCE a través de quimiocinas y citocinas. El reclutamiento de MDSC se ha relacionado con CXCL2, CCL2, IL6 e IL8. Los niveles de MDSC son más altos en pacientes con COCE y se asocian con metástasis y por lo tanto con mal pronóstico.<sup>30</sup>

Las MDSC son altamente inmunosupresoras; utilizan diversos mecanismos para suprimir la activación de las células T. *P. gingivalis* activa el homólogo 1 de B7 (receptor B7-H1) en las células COCE provocando la apoptosis de las células T.<sup>30</sup>

*P. gingivalis* Inhibe la fagocitosis tumoral mediada por macrófagos y también produce ácido butírico un metabolito nocivo que ocasiona la apoptosis de las células T y B.<sup>30</sup>

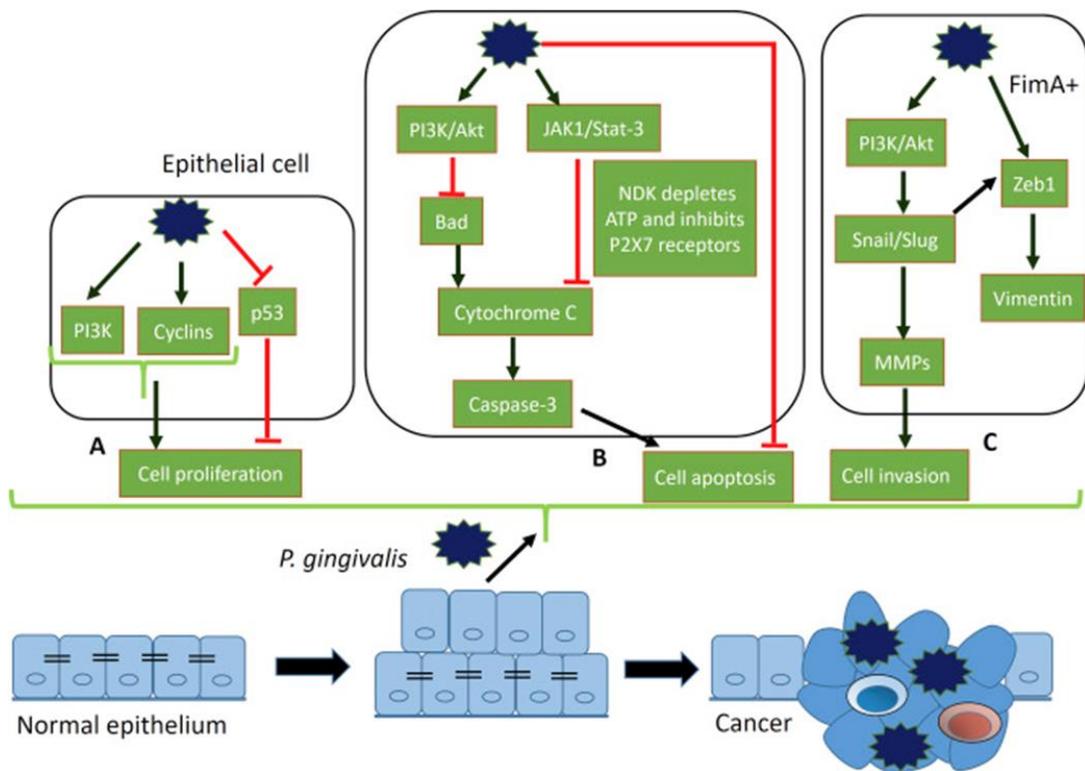


Figura 15. El efecto de *P. g* en la aparición y progresión del cáncer oral en las células epiteliales.<sup>26</sup>

Finalmente se ha asociado a *P. gingivalis* no solo con COCE si no también con otras neoplasias malignas del tracto digestivo entre los que figuran cáncer de esófago y páncreas. Igualmente, esto se asocia con diversos factores y mecanismos de *P. gingivalis* como: La proteína de la membrana externa que contribuye a la interacción y colonización, la evasión del sistema inmune, así como la destrucción de tejidos periodontales, lo que puede explicar el impacto en cánceres digestivos.<sup>31</sup>

---

---

## CONCLUSIONES

*P. gingivalis* es un microorganismo comensal del microbioma oral, que representa un riesgo para la salud bucal al ser uno de los principales periodontopatógenos, sin embargo, también está relacionada con otras condiciones sistémicas entre las que figuran el COCE y otros cánceres digestivos.

Diversos estudios han demostrado que *P. gingivalis* posee diversas características que la hacen un microorganismo complejo y resistente, entre ellos encontramos los factores de virulencia que pueden desencadenar o favorecer diversos mecanismos que son puntos clave en el desarrollo de COCE.

La salud oral no debe ser un factor aislado y minimizado en el concepto de salud del ser humano, ya que se ha demostrado que la periodontitis donde predomina *P. gingivalis* entre otros periodontopatógenos, pueden estar relacionados con otros padecimientos sistémicos de órganos y sistemas adyacentes o distantes. Por lo que la higiene oral debe tomar importancia para prevenir y conservar la salud oral.

La evidencia de la posible relación de *P. gingivalis* con COCE podría ser un parteaguas para que se enfatice el control y tratamiento de las enfermedades periodontales, como parte de una prevención primaria de COCE. Sin embargo, se necesitan más estudios en seres humanos para determinar los riesgos oncogénicos dados por *P. gingivalis*.

---

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Latarjet M, Ruiz L A. Anatomía Humana. 5ta ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2019. Pp 1151- 1186.
2. Gómez D F M E. Campos M C. Histología. Embriología e ingeniería tisular bucodental. 4ta ed. Ciudad de México: Editorial medica Panamericana; 2019. Pp 91-112.
3. Chiego D J. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ta ed. Barcelona: Elsevier; 2014. Pp 167-183.
4. Almaguer F A, Villagómez O G. Ecología oral. Ciudad de México: Tomo Moderno; 2018. Pp 55-70.
5. Lamond R J, Hajishengallis G N, Jenkinson H F. Microbiología e inmunología oral. México: Manual Moderno; 2015. Pp 93-107.
6. Vega G M, Martínez L M, Bravo C D. Diabetes mellitus and its association with oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. RSD [Internet]. 2022 [consultado 13 oct 2022];11(6): 1-11. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/29382>
7. García S J C, Salas R M, Gil M J. Some considerations on etiology and pathophysiology of oral epidermoid carcinoma. Medisur [Internet]. 2018 [consultado 13 oct 2022]; 16(1): 63-75. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000100010&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100010&lng=es)
8. Garcia M E, Sakmerón V E, et al. Carcinoma oral de células escamosas, gravedad del diagnóstico tardío: reporte de caso y revisión de la literatura. CIENCIA ergo-sum [internet]. 2021. [consultado 16 oct 2022];18(3):1- 11. Disponible en: <https://cienciaergosum.uaemex.mx/article/view/13613>

- 
- 
9. Guedes C do C F V, Costa S R, Leles A C. carcinoma de células escamosas orales: una revisión de la literatura. SciGen [Internet]. 2021 [consultado 14 oct 2022];2(2):165 - 176. Disponible en: <http://scientiageneralis.com.br/index.php/SG/article/view/175>
  10. Mungarro C G, Muñis T K, et al. El carcinoma oral de células escamosas como un reto diagnóstico en nuestra población: una revisión de la literatura. Ciencia en la frontera: revista de ciencia y tecnología de la UACJ.[internet] 2019. [consultado 16 oct 2022];16(1): 21-31. Disponible en: <http://erevistas.uacj.mx/ojs/index.php/cienciafrontera/article/view/3919>
  11. Piemonte E D, Lazos J P, et al. Efecto de la acumulación de factores de riesgo en el riesgo de carcinoma de células escamosas bucal [Effect of the accumulation of risk factors on the risk of oral squamous cell carcinoma]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba [internet]. 2021[consultado 19 oct 2022];78(2): 158-165. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8741319/>
  12. Bruch J M., Treister N S. Oral Cancer. In: Clinical Oral Medicine and Pathology. 2nd ed. Boston. Springer Cham. Pp 135 – 151. Disponible en: [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-3-319-29767-5\\_9](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-3-319-29767-5_9)
  13. Boza O Y V. Oral Squamous Cell Carcinoma: A Case Report and Review of Literature. Odovtos-Int J Dent Sc.[internet] 2016 [consultado 19 oct 2022];18(1E):61-67. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=328&IDARTICULO=70048&IDPUBLICACION=6821>

- 
- 
14. Pérez BH. (2017). Herramientas invasivas y no invasivas para el diagnóstico de cáncer oral. Revisión de la literatura. *Revista ADM* [internet] 2017 [consultado 20 oct 2022]; 74(6): Pp. 308 - 314. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/COMPLETOS/adm/2017/od176.pdf#page=34>
  15. Ramos D, Moromi H, Martínez E. Porphyromonas gingivalis: predominant pathogen in chronic periodontitis. *Odontol Sanmarquina*. [internet] 2011 [consultado 20 oct 2022]; 14(2):34- 38. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/2907>
  16. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P et al. Porphyromonas gingivalis: Major Periodontopathic Pathogen Overview, *Journal of Immunology Research*, [internet] 2014 [consultado 24 oct 2022]; (2014):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/476068>
  17. Orrego C M, Parra G M A, et al. Porphyromonas gingivalis y enfermedades sistémicas. *CES odontol*. [Internet] 2015 [citado el 24 de noviembre de 2022]; 28(1): 57-73. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-971X2015000100006&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X2015000100006&lng=en).
  18. Negroni M. *Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica*. 3ra ed. Buenos Aires: Editorial Medica panamericana; 2018, Pp 285.
  19. García S R D. Prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* en un grupo de pacientes con aparatología fija de ortodoncia. *Rev ADM*. [internet] 2022 [consultado 28 oct. 2022]; 79(5): Pp256. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2022/od225c.pdf>

- 
- 
20. Zúñiga J D, Figueroa J Y. et all. Virulencia y variabilidad de Porphyromonas gingivalis y Aggregatibacter actinomycetemcomitans y su asociación a la periodontitis. Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral. [internet] 2012 [consultado 28 oct 2022]; 5(1): 40-45. disponible en : [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071901072012000100007&script=sci\\_arttext&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071901072012000100007&script=sci_arttext&tlng=en)
21. Britos M, Sin C, Ortega S. Porphyromona gingivalis patógeno de relevancia en la enfermedad periodontal. Fundación Juan José Carraro.[internet] 2017[consultado 18 oct.2022]; (42): 46-49. Disponible en: [https://repositorio.unne.edu.ar/bitstream/handle/123456789/1601/RIUNNE\\_AR\\_Britos\\_MR.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unne.edu.ar/bitstream/handle/123456789/1601/RIUNNE_AR_Britos_MR.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
22. Arai M, Hamada N, Umemoto T. Purification and characterization of a novel secondary fimbrial protein from Porphyromonas gingivalis strain 381. FEMS Microbiol Lett [internet] 2000 [ 19 oct 2022]; 193(1): Pp. 77.disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11094282/>
23. Gui M J, Dashper S G, Slakeski N, Chen Y Y, Reynolds E C. Spheres of influence: Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles. Mol Oral Microbiol.[internet] 2016 [consultado 19 oct 2022]; 31(5): 78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26466922/>
24. Atanasova K R, Yilmaz Ö. Looking in the Porphyromonas gingivalis cabinet of curiosities: the microbium, the host and cancer association. Molecular oral microbiology,[internet] 2014 [ consultado 7 oct. 2022]; 29(2): 55-66. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/omi.12047>
25. Al-Hebshi N N, Borgnakke W S, Johnson N W. The microbiome of oral squamous cell carcinomas: a functional perspective. Current Oral Health Reports. [internet] 2019 [consultado 7 oct. 2022]; 6(2) : 145-160. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40496-019-0215-5>
26. Zhang W L, Wang S S, Wang H F, Tang Y J, Tang Y L, Liang X H. Who is who in oral cancer?. Experimental Cell Research,[internet] 2019 [consultado 9 nov. 2022]; 384(2):1-10. Disponible en:

---

---

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014482719305002>

27. Geng F, Liu J, Guo Y, Li C, Wang H. et al. Persistent exposure to Porphyromonas gingivalis promotes proliferative and invasion capabilities, and tumorigenic properties of human immortalized oral epithelial cells. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, [internet] 2017 [consultado 7 oct 2022]; 7(57):1-16. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00057/full>
28. Vyhnalova T, Danek Z., Gachova D, Linhartova P B. The role of the oral microbiota in the etiopathogenesis of oral squamous cell carcinoma. *Microorganisms*. [internet] 2021 [consultado 9 nov 2022]; 9(8): 1-23. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/8/1549>
29. Lamont R J, Fitzsimonds Z R, Wang H, Gao S. Role of Porphyromonas gingivalis in oral and orodigestive squamous cell carcinoma. *Periodontology 2000* [Internet] 2022 [consultado 9 nov 2022]; 89(1): 154-165. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12425>
30. Singh S, Singh A K. Porphyromonas gingivalis in oral squamous cell carcinoma: A review. *Microbes and Infection*, [internet] 2022 [consultado 14 nov 2022]; 24(3):1-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286457921001477>
31. Zhou Y, Luo G H. Porphyromonas gingivalis and digestive system cancers. *World J Clin Cases*. [internet] 2019 [consultado 22 nov 2022] ;7(7):819-829. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473131/>