



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD LEÓN

TEMA:

Efectos biológicos de las Nps de MgO y ZnO en cultivo
células de cáncer Oral

MODALIDAD DE TITULACIÓN:

Diplomado de Actualización
Profesional

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN ODONTOLOGIA

P R E S E N T A:

VALERIA ESTEFANIA FLORES
RAMIREZ

TUTOR:

RENE GARCIA CONTRERAS

ASESOR:

BENJAMIN ARANDA HERRERA



Unidad León
Escuela
Nacional de
Estudios
Superiores



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.

Agradecimientos

Para mis papás, Francisco Raymundo Flores Lopéz y Martha Laura Ramírez Ibarra, los cuales desde pequeña me empujaron a cumplir mis metas y me retuvieron de cometer errores innecesarios. Los que fueron la voz insistente en mi mente diciéndome que podría con todo lo que yo soñaba sí me mantenía constante y con la mente en calma. Los que me pusieron el ejemplo desde el día uno de que toda meta se puede alcanzar si trabajas duro, si no te rindes y si estás dispuesta a sacrificar ciertas cosas por obtener otras.

A ellos les debo esto y todo lo que he logrado, porque son ustedes a los que quiero hacer sentir orgullosos, porque ustedes se llevaban mis derrotas, pero de ustedes también son cada uno de mis triunfos. Gracias por los consejos y los valores que me inculcaron durante mi crecimiento, gracias por el apoyo, por los sacrificios y todas las noches en las que me acompañaron y me ayudaron aún sin tener experiencia en lo que yo hacía. Gracias por siempre estar aún cuando no estaban.

A mi hermano, el cual siempre estuvo para escuchar mis anécdotas acerca de las clínicas. El que escuchaba cómo me había ido con un paciente, el que me ayudaba a entender las cosas que no preguntaba en clases y el que manejaba para que yo me durmiera otro rato después de estudiar para un examen; pero sobre todo al que me sacaba una sonrisa cuando sentía que no podía más. Porque sé que en él tengo un confidente, un amigo y un compañero de por vida con el cuál reír. Te agradezco por todas las palabras de aliento y por siempre ayudarme.

A mis amigos, los que estuvieron en los buenos y malos momentos. Les agradezco por hacer de esta experiencia más llevadera durante el camino, y por las palabras de apoyo en cada examen difícil y en cada regaño de los doctores. Les agradezco por su amistad y por los millones de recuerdos que me llevo en el corazón con cada uno de ustedes.

A mis profesores y doctores encargados, por haberme compartido parte de su conocimiento y por haberme guiado de la mejor manera que conocían por el camino que elegí hace algunos años. Por sus consejos y por las pláticas motivacionales cuando nos veían a nada de rendirnos.

Le agradezco de manera especial al Doctor René García y a mi asesor el Doctor Benjamín Aranda, por depositar parte de su conocimiento y confianza en mi. Por haberme guiado en este proyecto en sus diferentes etapas así como la oportunidad de tener nuevas experiencias académicas, gracias.

ÍNDICE

Agradecimientos.....	2
ÍNDICE.....	3
Introducción.....	4
Antecedentes.....	6
Capítulo 1.....	6
Cáncer Oral.....	6
Epidemiología.....	7
Manifestaciones Clínicas.....	8
Clasificación de los tumores malignos.....	12
Diagnóstico.....	13
Tratamientos convencionales.....	14
Capítulo 2.....	18
La nanotecnología y las nanopartículas.....	18
Nanopartículas de Mg.....	19
Nanopartículas de ZnO.....	20
Nanopartículas de Au.....	21
MTT.....	22
Planteamiento del problema.....	23
Pregunta de investigación.....	23
Hipótesis.....	23
Justificación.....	24
Objetivos.....	24
Materiales y Métodos.....	25
Paciente y estudio histopatológico.....	25
Subcultivo.....	25
Inoculación.....	25
Ensayo de MTT.....	26
Análisis Estadístico.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	29
Conclusión.....	33
Referencias Bibliográficas.....	35

Introducción

A pesar de los significativos avances en la investigación médica en los últimos años, el cáncer oral sigue representando un desafío primordial para la salud pública a nivel global. Considerado por las autoridades sanitarias como la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, se registraron aproximadamente 10 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad en 2018. De estos, alrededor del 90% de los casos diagnosticados son carcinoma oral de células escamosas, el cual presenta una preocupante tasa de supervivencia que oscila entre el 55 y el 56% (1, 2).

Lamentablemente, no ha habido cambios significativos en estas estadísticas a pesar de la proliferación de estudios dedicados a la comprensión y tratamiento de esta patología.

Con esto en mente, Investigadores han comenzado a explorar diferentes enfoques terapéuticos innovadores. Uno de los enfoques innovadores más mencionados es el uso de nanopartículas de oro combinadas con cisplatino, la cuál, es una búsqueda estratégica para evaluar su efectividad y aplicaciones posibles para el tratamiento del carcinoma oral. Asimismo, se han investigado otras nanopartículas tales como el óxido de magnesio (MgO) y el óxido de zinc (ZnO), como vehículos interesantes para la entrega de los fármaco, los cuales podrían complementar la terapia contra el cáncer, ofreciendo un nuevo panorama lleno de esperanza para los pacientes (1, 3).

Basados en la historia, las terapias convencionales para el cáncer oral más conocidas y utilizadas han sido la cirugía, radioterapia y quimioterapia, las cuáles se habían utilizado de manera aislada o en combinación entre ellas. Sin embargo, dichas opciones pueden presentar múltiples limitaciones las cuales obstaculizan su efectividad y provocan que no sea el tratamiento más conveniente para el tratamiento de dicha enfermedad. La nanotecnología se nos presenta como una nueva herramienta la cuál podríamos aprovechar para sobrepasar dichas limitaciones, originando resultados más prometedores en el perfeccionamiento de tratamientos para estos pacientes (4).

Se ha demostrado con la literatura actual, que diversas nanopartículas, sean orgánicas o inorgánicas, han sido utilizadas como vehículos de liberación de fármacos en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos el carcinoma de células escamosas y el cáncer de lengua, cabeza y cuello. Investigaciones recientes indican que medicamentos como el cisplatino, 5-fluoracilo, metotrexato y doxorubicina, cuando se administran a través de nanopolímeros, ofrecen resultados superiores en comparación con su administración convencional (5,6).

El empleo de la nanotecnología en el sector salud, hablando específicamente en este texto de su uso en la terapia contra el cáncer oral, tiene el potencial de maximizar, en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas, su tasa de supervivencia. A pesar de dicha esperanza, es sumamente importante considerar terapias convencionales como la quimioterapia como un tratamiento adicional a este tratamiento innovador con nanopartículas para reducir la recurrencia local (5).

Las nanopartículas, en el ambiente clínico, se han utilizado como vehículos de entrega de diferentes fármacos, mejorando de esta forma la selectividad del mismo, produciendo una mejora en el tratamiento. Esto en palabras más comunes, se refiere a una localización más precisa del sitio de acción del mismo, lo cuál aumenta la efectividad del medicamento y reduce los efectos no deseados.

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto citotóxico de las nanopartículas de óxido de magnesio (MgO) y óxido de zinc (ZnO) en cultivos in vitro de células de cáncer de origen linfóide, contribuyendo así al desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces para el tratamiento del cáncer oral.

Antecedentes

Capítulo 1

Cáncer Oral

El cáncer oral es uno de los diez tipos de cáncer más habituales mundialmente, lo que lo convierte en un problema importante para la salud pública. Para los odontólogos, es especialmente relevante, ya que son los profesionales de la salud que pueden detectar más frecuentemente dicha enfermedad en sus etapas iniciales, contribuyendo significativamente en su diagnóstico temprano.

Este tipo de cáncer se puede definir por ser una neoplasia maligna, identificada comúnmente por el nombre de "carcinoma de células escamosas", ya que generalmente tiene origen en las células del epitelio oral que llevan dicho nombre. Aunque el cáncer oral no tiene una causa exacta identificada, por el momento, existen múltiples factores de riesgo que, en conjunto, incrementan la probabilidad de desarrollar esta enfermedad (7, 8).

Algunos de los factores de riesgo más comúnmente mencionados son:

El consumo de tabaco: el humo de dicha sustancia contiene componentes carcinogénicos como lo son las nitrosaminas, benzopirenos y aminas aromáticas. Estos componentes no solo pueden llegar a debilitar el sistema inmunológico, sino que también pueden fomentar mutaciones en el ADN al unirse a él, contribuyendo así al desarrollo de la patología de interés (9, 10).

El consumo excesivo de alcohol: este también se considera un factor de riesgo importante ya que se ha observado que el alcohol aumenta la permeabilidad de la mucosa oral pudiendo provocar atrofia epitelial. Esto lograría afectar la capacidad de defensa de la mucosa contra agentes carcinogénicos como el tabaco. Además, la sinergia de los dos factores antes mencionados magnifica significativamente el riesgo de desarrollar lesiones cancerígenas en la cavidad oral (11, 12).

Otros factores que pueden influir en el desarrollo del cáncer oral incluyen infecciones virales, como el virus de la hepatitis B y C, así como el virus del papiloma humano (VPH). Estudios recientes han demostrado que ciertas cepas de VPH están relacionadas con carcinomas orales, especialmente en pacientes jóvenes (9, 13, 14).

Además, el consumo de carnes rojas y procesadas, problemas dentales como una higiene bucal deficiente y factores genéticos también han sido identificados como factores de riesgo (10, 11).

La detección temprana es crucial, ya que permite un tratamiento más efectivo y mejora las tasas de supervivencia. Programas de educación pública que promueven la reducción de los factores de riesgo, como el cese del consumo de tabaco y alcohol, son fundamentales para la prevención del cáncer oral (14, 15).

Resumiendo, el tabaco y el consumo de alcohol son dos de los factores de riesgo más importantes cuando se habla de una de las enfermedades más graves mundialmente, el cáncer oral, sin embargo, dicha enfermedad es multifactorial. La reducción del consumo de dichos factores de riesgo y la detección temprana de lesiones cancerosas son herramientas claves para la prevención y tratamiento efectivo de esta enfermedad.

Epidemiología

Anualmente, más de 300,000 casos de cáncer oral se diagnostican en todo el mundo, haciendo notar que dicha presentación de cáncer se ve con mayor frecuencia afectando a los hombres que a las mujeres.

Tasas de mortalidad alarmantes han sido observadas en lugares específicos del mundo, como el Suroeste de Asia y Europa, datos de estudios previos han reportado cifras que alcanzan 103,464 y 65,933 casos, respectivamente. Dichos números son un claro punto que hace resaltar la grave situación que representa el cáncer oral y la necesidad urgente de proponer e implementar estrategias efectivas para abordar este problema de nivel global (17, 18).

Es importante recalcar y tener en cuenta que dichas estadísticas no incluyen datos de regiones subdesarrolladas, donde probablemente, la incidencia y mortalidad del cáncer oral sean aún más presentes. Según informes de GLOBOCAN, en estas áreas antes mencionadas se han llegado a registrar cerca de 199,550 casos de cáncer oral, lo que nos subraya, de nuevo, la importancia del problema y la urgencia de mayor investigación en esta región al igual que una atención más exhaustiva (6).

La lengua, los labios y el piso de boca son las áreas predominantes en donde se llega a desarrollar el cáncer oral, esto porque dichas áreas son muy susceptibles a los factores de riesgo antes mencionados y a la exposición a ciertos virus como lo es el virus del papiloma humano (VPH), logrando de esta manera las condiciones para el desarrollo de tumoraciones malignas.

De igual forma, zonas como la mucosa yugal, glándulas salivales, entre otras, también se pueden ver afectadas por esta patología, lo que nos demuestra la necesidad de una vigilancia exhaustiva y continua en todas las partes anatómicas que conforman a nuestra cavidad oral (5, 6).

El reconocimiento temprano de los síntomas y la promoción de prácticas de prevención, como la reducción del consumo de tabaco y alcohol, son esenciales para mejorar las tasas de detección y tratamiento. Iniciativas educativas y programas de concienciación son fundamentales para empoderar a las comunidades en la lucha contra esta enfermedad y minimizar su impacto.

Manifestaciones Clínicas

Aproximadamente la mitad de los carcinomas orales se desarrollan en tejido epitelial previamente dañado, lo que resalta la importancia de mantener una buena salud bucal y prevenir lesiones en la mucosa oral como medidas efectivas para reducir el riesgo de desarrollar cáncer oral. La atención a factores de riesgo, como la higiene bucal deficiente y la falta de acceso a cuidados dentales, puede contribuir significativamente a la prevención de esta enfermedad (19).

El cáncer oral presenta múltiples manifestaciones clínicas, sin embargo, algunas de las manifestaciones clínicas más comunes registradas son la presencia de úlceras, eritoplasia (lo cual describe un área eritematosa en la mucosa) y leucoplasia (mancha o placa de color blanco o gris en la boca) (20).

Dichas lesiones se pueden llegar a detectar de manera visual, pero requieren atención inmediata de un profesional médico para su evaluación y de esta forma determinar el tratamiento más adecuado. Otras de las señales clínicas que nos pueden ayudar a identificar la presencia de cáncer oral pueden incluir el entumecimiento de la lengua, la aparición de agrandamiento en forma de bulto o masa en la zona de cabeza o cuello, el engrosamiento de la mucosa yugal y mal aliento.

La intensidad de los síntomas que dicha patología puede presentar es variable, esto nos indica que dichos síntomas se pueden presentar de forma individual y localizada o en combinación, pero es de aclararse que todos los síntomas antes mencionados deben de ser evaluados rigurosamente por un profesional de la salud (21, 22).

Es crucial considerar de igual manera que dichos signos y síntomas pueden ser indicativos de otras condiciones bucales, las cuales pueden ser benignas, o incluso, se pueden referir a condiciones médicas generales, lo que hace que un diagnóstico preciso sea el parteaguas para cualquier curso de acción. Si el cáncer oral se llega a detectar en una etapa temprana esto podría significar el incremento de las probabilidades de un tratamiento exitoso, lo cual significa una mayor tasa de supervivencia y una mejora a la calidad de vida (23).

La úlcera que se desarrolla en el contexto del cáncer oral presenta características distintivas que pueden ayudar en su diagnóstico. Generalmente, se trata de una úlcera con bordes evertidos e indefinidos, lo que significa que los bordes de la úlcera pueden parecer levantados y difusos alrededor de la lesión. Además, al palpar la úlcera, tiende a sentirse endurecida, lo que sugiere la posible presencia de tejido tumoral subyacente (24).

La leucoplasia, la cuál es una de las manifestaciones clínicas más estrechamente asociada al consumo de tabaco, alcohol o infección recurrente por el virus del papiloma humano, suele manifestarse a partir de los 40 años de edad. Esta manifestación clínica puede aparecer en múltiples ubicaciones, sin embargo las más comunes son la lengua, la mucosa vestibular, el paladar e incluso la mucosa del labio inferior. Aunque no se ha identificado una localización específica, la asociación con los factores de riesgo más comunes la convierten en una señal importante de alerta para los programas de salud oral.

Es de suma importancia tener en cuenta que la leucoplasia tiene un riesgo muy variable de malignización, dicho rango puede oscilar entre el 0.13% y el 17.5%, lo que nos obliga a hacer hincapié en la importancia de una inspección cuidadosa y el seguimiento continuo y disciplinado por parte del profesional de la salud (25).

Hablando de la eritroplasia por el otro lado, la cuál es una lesión que se manifiesta como un cambio de color a un rojo brillante en la mucosa oral, esta se va a encontrar aproximadamente en el 85% de los casos que sea observada una displasia severa. Esta manifestación clínica también lleva consigo un riesgo significativo de malignización, el rango del mismo oscila entre el 3% al 33% en un período variable, pero que puede llegar hasta 10 años. Gracias a su asociación con la displasia severa y su potencial variable de malignización, la eritroplasia debe ser valorada de manera exhaustiva y tratada de forma adecuada para prevenir complicaciones graves y peligrosas para el paciente. La detección temprana y el tratamiento adecuado y oportuno de cualquiera de estas lesiones nos ayudan a prevenir una progresión en los estadios del cáncer oral y de igual manera de mejorar el pronóstico del paciente y su calidad de vida (26, 27).

La displasia epitelial es un indicativo de un desorden o alteración en la proliferación celular, y su presencia o ausencia, pueden ser un factor significativo en el potencial de malignización de dichas lesiones precancerosas. La displasia epitelial hace referencia a cambios anormales en sus componentes celulares, más específicamente en las células epiteliales que forman la capa superficial de la

mucosa oral, y el hecho de estar presente en dicha alteración precancerosa sugiere un mayor riesgo de progresión hacia otro estadio del cáncer oral (28, 29).

En los estudios de crecimiento tumoral, se pueden identificar cuatro fases distintas que nos ayudan a describir la progresión del cáncer:

Alteración de la célula diana (transformación celular): Aquí las células sanas o normales presentan cambios genéticos o epigenéticos, que las hacen más susceptibles a convertirse en células transformadas o cancerosas. Diversos factores pueden llegar a influir en este proceso, sin embargo, los estudios indican la exposición a sustancias carcinógenas como el tabaco, el alcohol, así como lo son las infecciones virales (30).

Crecimiento de la célula transformada: Una vez que las células se han visto estresadas lo suficiente como para haberse transformado, comienzan a proliferar de una manera desordenada y sin control, dando lugar a los que nosotros llamaríamos un “tumor primario”, el cuál, es un tumor que crece en su sitio de origen produciendo una masa cancerosa.

Proliferación local: En esta fase, el tumor continúa con su crecimiento pero ya no únicamente en su lugar de origen, sino que invade tejidos cercanos a él, comprometiendo de esta forma la función de órganos y de estructuras anatómicas cercanas.

Metástasis: Es la etapa final del crecimiento. En esta etapa las células cancerosas pueden esparcirse a través del flujo sanguíneo o el sistema linfático, creando de esta forma “tumores secundarios” los cuales son tumores que no pertenecen a su lugar de origen, a esto también se le conoce como metástasis. Esta etapa y este fenómeno en particular es responsable de la mayoría de los fallecimientos relacionados con cáncer (31).

El crecimiento tumoral se sostiene en gran medida por el suministro de nutrientes proporcionados por los vasos sanguíneos circundantes. Estos vasos también liberan factores de crecimiento que promueven la proliferación celular y la progresión tumoral. La invasión de la matriz extracelular circundante y la circulación continua

en el torrente sanguíneo o la formación de depósitos tumorales secundarios en sitios distantes son procesos clave en el desarrollo del cáncer (32).

Clasificación de los tumores malignos

Según la Organización Mundial de la Salud en la Clasificación CIE-10, en el capítulo II, de Tumores (neoplasias) malignos (C00-C97) la clasificación es la siguiente: (1, 4, 33, 34)

Tumores malignos del labio, de la cavidad bucal y de la faringe (C00-C14)	
C00	Tumor maligno de labio
C01	Tumor maligno de la base de la lengua
C02	Tumor maligno de otras partes y de las no especificadas de la lengua
C03	Tumor maligno de la encía
C04	Tumor maligno del piso de la boca
C05	Tumor maligno del paladar
C06	Tumor maligno de otras partes y de las no especificadas de la boca
C07	Tumor maligno de la glándula parótida
C08	Tumor maligno de otras glándulas salivales mayores y de las no especificadas
C09	Tumor maligno de la amígdala
C10	Tumor maligno de la orofaringe
C11	Tumor maligno de la nasofaringe
C12	Tumor del seno periforme
C13	Tumor maligno de la hipofaringe
C14	Tumor maligno de otros sitios y de los mal definidos del labio, de la cavidad bucal y de la faringe

Figura 1. Cuadro de Tumores (neoplasias) malignos (C00-C97) de la CIE-10 de la OMS.

Diagnóstico

En los estadios primarios, las lesiones de cáncer oral pueden pasar desapercibidas, ya que pueden ser asintomáticas y no causar molestias perceptibles. Esto significa que si no se realiza un examen oral adecuado, estas lesiones podrían ignorarse fácilmente. Sin embargo, a medida que el cáncer oral progresa hacia etapas más avanzadas, los síntomas tienden a volverse más evidentes y preocupantes. Estos pueden incluir sangrado bucal sin razón aparente, pérdida de piezas dentales sin causa dental identificable, dificultad para deglutir (disfagia), cambios en la voz, dolor persistente en la boca o garganta, y la presencia de una masa o bulto en la boca o el cuello (35).

Es de suma importancia especificar que cualquier lesión que persista por más o durante tres semanas sin una causa obvia de su aparición o de su persistencia debe de ser evaluada por el profesional de la salud pertinente ya que dicha lesión podría indicar la presencia de una lesión potencialmente cancerígena.

Como ya hemos mencionado, lo que dificulta el diagnóstico del cáncer oral es que no tiene una localización específica y que por ende puede llegar a afectar diversas áreas de la cavidad oral. No obstante, algunas de las ubicaciones ya mencionadas se mencionan en la literatura con una mayor prevalencia, como es el caso de la parte lateral de la lengua y el piso de la boca. Los pacientes que refieren los factores de riesgo como el tabaquismo también pueden llegar a presentar lesiones a nivel de la zona anterior de la lengua, la mejilla interna y en los alvéolos (35).

Para realizar un diagnóstico óptimo y preciso del cáncer oral es de crucial recopilar información detallada de todos los factores de riesgo que el paciente que llene la historia clínica presente, así como también cualquier antecedente patológico relevante. Adicional a esto, al momento de realizar la exploración clínica de manera minuciosa, la cuál debe de ser intra y extraoral, se debe de prestar atención especial a las áreas donde es más probable el desarrollo de la patología, esto sin perder de vista la estructuras adyacentes que se presentan de la boca (cabeza y cuello) (7, 36).

La herramienta más utilizada para realizar un diagnóstico certero y definitivo de cáncer oral es la biopsia, la cuál es un procedimiento quirúrgico bajo anestesia local en la que se toma una muestra de tejido de la zona en donde se encuentra la lesión sospechosa y se le realiza un análisis anatomopatológico.

Además de la biopsia antes mencionada o la “tradicional”, existen muchas otras herramientas que podemos utilizar para el diagnóstico, las cuales nos ayudarán a la determinación y la evaluación del estadio de cáncer. Dichas técnicas pueden ser como una citología exfoliativa, en la cuál observamos la morfología de las células epiteliales superficiales existentes bajo el microscopio; la biopsia por aspiración o raspado, en la que extraemos el tejido o el líquido de la lesión por medio de una aguja pequeña; y el uso de marcadores tumorales (37)

Los marcadores tumorales son sustancias que se encuentran en el cuerpo en cantidades anormales cuando hay cáncer presente. Estas pruebas pueden realizarse mediante técnicas de inmunohistoquímica, que utilizan anticuerpos para detectar y medir la presencia de marcadores tumorales específicos en muestras de tejido. Los resultados de estas pruebas pueden proporcionar información sobre la proliferación de células cancerosas y ayudar en el diagnóstico y tratamiento del cáncer oral.

Tratamientos convencionales

En el tratamiento del cáncer oral se pueden incluir varias opciones, pero es importante conocer que el tratamiento óptimo será determinado por la longitud de la lesión, la cantidad y magnitud de órganos afectados, la ausencia o presencia de metástasis, a lo que le sumamos el estado general del paciente. Los factores antes mencionados son cruciales para el diseño de un plan de tratamiento individualizado, el cuál deberá de maximizar la efectividad y deberá de minimizar los riesgos que se podrían presentar.

Algunos de los tratamientos convencionales más comúnmente utilizados son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia la cuál llega a utilizar agentes antitumorales como lo son el cisplatino y el 5-fluoracilo, entre otros. Dichos

tratamientos se pueden utilizar de manera aislada o acompañado de algún otro, esto dependiendo del estadio o la metástasis que haya presentado cada paciente. Cabe mencionar que los tratamientos antes mencionados son considerablemente dañinos, ya que propician efectos secundarios importantes rebajando la calidad de vida de los pacientes y además, suelen conllevar costos elevados, lo que puede representar un impedimento o un reto mayor para algunos pacientes. (28, 38)

La radioterapia, aunque ha sido llamada efectiva, puede llegar a provocar complicaciones significativamente graves que afectan estructuras anatómicas críticas como son las glándulas salivales, el hueso, la mucosa oral y la dentición misma. Dichas consecuencias pueden tener un impacto irremediable en la calidad de vida del paciente, generando problemas como xerostomía, dificultad para tragar y alteraciones en el gusto lo que propicia a otros problemas como pérdida dental por caries, problemas alimenticios o inclusive alteraciones en un aspecto social.

Por ello, se ha propuesto el uso de la braquiterapia, que implica la administración de radiación interna localizada, en contacto directo con la masa tumoral a través de adaptadores como agujas o tubos. Este enfoque es menos invasivo y tiende a producir menos daño en los tejidos circundantes, ofreciendo una alternativa más cómoda para el paciente (19, 29, 39).

La extensión de la cirugía dependerá de si los nódulos cervicales están afectados o no. En casos donde no hay afectación, suele ser suficiente extirpar la lesión completa con márgenes de seguridad, así como los ganglios cervicales. Sin embargo, si se evidencian nódulos cervicales comprometidos, se requiere una cirugía radical estándar.

Este procedimiento puede incluir la extirpación del músculo esternocleidomastoideo, el milohioideo, el nervio IX, la glándula submaxilar, las venas yugulares, el sistema linfático cervical, el polo inferior de la parótida e incluso estructuras óseas. La naturaleza invasiva de este tratamiento puede comprometer la

función del habla, llevando a una reducción en la inteligibilidad y afectando gravemente la calidad de vida del paciente. (40)

Una opción de tratamiento menos invasiva es la terapia fotodinámica (TFD). Esta técnica se considera más aceptada en comparación con la radioterapia y la quimioterapia, esto porque las sustancias utilizadas tienen una preferencia específica por las células tumorales (efecto diana), protegiendo de un daño indeseable a los tejidos sanos circundantes y disminuyendo los efectos secundarios en las estructuras anatómicas antes mencionadas.

La TFD ha mostrado resultados prometedores y se usa con frecuencia en Estados Unidos, Canadá y algunos países de Europa. Sin embargo, en otros lugares, como Brasil, aún se encuentra en fase de experimentación y se requieren más estudios para evaluar su efectividad y optimizar su aplicación en el tratamiento del cáncer oral. (21, 41)

Importancia del dentista en la prevención

Como profesionales de la salud, desempeñamos un papel fundamental en la detección temprana y la intervención oportuna del cáncer oral. Esta enfermedad, a menudo insidiosa, puede tener un pronóstico más favorable cuando se detecta en sus etapas iniciales. Por lo tanto, es crucial resaltar la importancia de realizar exámenes regulares y estar atentos a los signos y síntomas que podrían indicar la presencia de esta patología. La identificación precoz no solo mejora las posibilidades de tratamiento efectivo, sino que también puede reducir la necesidad de procedimientos invasivos y mejorar la calidad de vida del paciente.

Uno de los objetivos que debería de incluirse en el trabajo de los dentistas y de cualquier profesional de la salud bucal es estar alerta a las manifestaciones clínicas, especialmente a personas mayores de 60 años o personas que nos hayan indicado los factores de riesgo predominantes como el consumo de alcohol y/o tabaco, así como los pacientes que refieren la presencia de aumento de volumen en cualquier lugar de las regiones de cabeza y cuello.

Sin embargo, esta atención no debe limitarse únicamente a este grupo demográfico. Todas las personas, sin importar su edad, historial de salud o estado físico, deberían de someterse a exámenes bucales exhaustivos al menos una vez al año, cada año. Esto nos permitiría asegurar la prevención a incluso aquellos pacientes que no presentan los factores de riesgo de manera evidente, aumentando de forma exponencial las posibilidades de una detección temprana en todos los grupos.

La educación y la propagación de información juega un papel importante en la detección del cáncer oral. Al informar y educar a nuestros pacientes sobre la sintomatología y los signos que deberían de identificar como lo son los cambios en la mucosa, las úlceras que no sanan o cualquier irregularidad en la lengua o labios, podemos darles las herramientas para que reconozcan cualquier cambio anormal, lo que les permite buscar atención de manera previa.

La detección temprana o la derivación oportuna con un especialista pueden marcar una diferencia significativa en el pronóstico y en la supervivencia del paciente, haciendo que un enfoque proactivo sea fundamental en la práctica médica diaria.

Es igual de importante difundir información sobre la imperatividad del diagnóstico temprano del cáncer oral. El alentar a las personas a realizarse auto exámenes bucales regulares en casa, las cuales llegan a ser un arma valiosa contra esta enfermedad tan grave. Al nosotros proporcionarles indicaciones claras sobre cómo ellos pueden realizar dichas exploraciones y cuáles serían las señales de alerta a buscar podríamos aumentar significativamente la detección de anomalías antes de que sean problemas más invasivos o serios.

En adición a esto, es primordial promover estilos de vida saludables y la atención preventiva en el área de la odontología. Recalcar con los pacientes la importancia de evitar el consumo de tabaco o el consumo diario y desmesurado de alcohol, los cuales ya sabemos son los principales factores de riesgo mencionados para la enfermedad, al evitar dichos factores tenemos un impacto significativo en la reducción de su incidencia. De igual manera el fomentar buenos hábitos alimenticios como lo son la dieta equilibrada y el consumo de agua, o la buena

higiene oral, nos ayudaría a mantener condiciones óptimas para una salud oral general.

El que nuestro paciente tome un papel más activo en su salud bucal debería ser algo que nosotros como trabajadores de la salud alentamos. Al permitir un diálogo abierto con el paciente, escuchando sus preocupaciones o dudas y brindándoles la información necesaria para resolverlas, fomentamos su comodidad en la atención médica lo cual nos trae infinitudes de beneficios.

En conjunto, podemos trabajar no únicamente en reducir la incidencia del cáncer oral, sino que también nos podemos unir para proponer nuevos abordajes y de esta forma mejorar la calidad de vida de todos los pacientes que han sido, son y serán afectados por esta enfermedad. Al hacerlo, preparamos a nuestra comunidad para tener hábitos más saludables y una conciencia más abierta y empática, donde la prevención y la detección temprana son los puntos clave para dicha evolución.

Capítulo 2

La nanotecnología y las nanopartículas

La nanotecnología ha emergido como un campo esperanzador en la lucha contra el cáncer oral, ofreciendo un nuevo enfoque mediante el diseño y la aplicación de las distintas nanopartículas que se encuentran en el mercado para el transporte y la conducción de los fármacos.

Estas nanopartículas han sido diseñadas especialmente como medio de transporte de agentes terapéuticos que se dirijan únicamente a las células cancerosas, minimizando de esta forma el daño celular a tejidos cercanos que no han sido afectados y disminuyendo los efectos secundarios indeseables (1, 3).

Gracias a la literatura científica se han documentado una gran variedad de nanopartículas, orgánicas o inorgánicas, que son utilizadas como transporte del tratamiento para el cáncer oral. Estos incluyen desde las nanopartículas poliméricas hasta liposomas, hidrogeles, nanodiamantes y nanotubos de carbono. Algunos fármacos como el cisplatino, el 5-fluorouracilo, el metotrexato y la doxorubicina han sido los más eficaces cuando se administran a través de estos sistemas de nanopartículas, en comparación con los fármacos libres (17).

Además de una mayor eficacia terapéutica, las nanopartículas también ofrecen la ventaja de reducir los efectos secundarios por su capacidad de dirigir el fármaco de manera selectiva a las células cancerígenas.

Los fármacos y otras moléculas pueden unirse a las nanopartículas y pueden ser dirigidos activa o pasivamente (3, 5).

En el "targeting pasivo" se busca lograr una acumulación de las nanopartículas en el tumor a través del efecto de permeación y retención mejorada, lo que hace que la vasculatura del tumor sea permeable (1, 5).

En el "targeting activo" las nanopartículas se conjugan con ligandos como anticuerpos monoclonales o péptidos, los cuales luego interactúan con sus receptores, que son nada más y nada menos que biomarcadores específicos en las células tumorales, permitiendo la endocitosis y la entrega del fármaco (1, 5, 42).

Nanopartículas de Mg

El magnesio (Mg) es un elemento esencial para la salud, siendo un cofactor importante para: reacciones enzimáticas que involucran adenosin trifosfato (ATP), cinasas, excitabilidad y permeabilidad neuromuscular, regulación de canales iónicos y función mitocondrial, proliferación celular y apoptosis, señalización neuronal, así como funciones en el sistema inmunológico (1).

El término óxido (O) se refiere generalmente a los materiales obtenidos por descomposición térmica, aunque existen otros métodos de síntesis. Estos

componentes son simples materiales inorgánicos los cuales tienen estructuras definidas.

El óxido de magnesio (MgO) presenta la característica de tener un tamaño de cristal de aproximadamente 1 μm de diámetro, presentando además reactividad con agentes químicos. Cuando este compuesto se pone en contacto con soluciones acuosas, parte del óxido de magnesio (MgO) se hidroliza y se forma una mezcla de $\text{Mg}(\text{OH})_2$ y MgO, incrementando el pH de las soluciones. El óxido de magnesio (MgO) posee un peso molecular de 40.31 g/mol y el tamaño de su partícula es de ≤ 50 nm (BET) (1).

Para la síntesis de las nanopartículas de óxido de magnesio, los 2, 5 y 10 mM de $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ se disolvieron en 100 mL de MCFE en un matraz de 250 mL y la solución fue guardada a 40 °C en la oscuridad por 24 horas.

Nanopartículas de ZnO

El óxido de zinc (ZnO) es un óxido de metal multifuncional. Debido a su excelente rendimiento de las nanopartículas de ZnO, funciona como agente antibacteriano, desinfectante y protector UV, entre otros, además se han utilizado ampliamente en productos antibacterianos y anti ultravioleta, así como en distintos campos médicos. El ZnO tiene un peso molecular de 81.39 g/mol y un tamaño de partícula de < 50 nm (BET), $> 97\%$ (43).

Recientemente, el importante papel de las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) en la terapia tumoral ha atraído una gran atención. Actualmente se ha demostrado que las nanopartículas (NPs) de ZnO se dirigen a múltiples tipos de células cancerígenas, como es el carcinoma hepatocelular, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, células de adenocarcinoma colorrectal humano y células linfoblastoides.

Las NPs de ZnO ejercen sus efectos anticancerígenos al inhibir la proliferación de células cancerosas, lo que aumenta la sensibilidad de los tumores resistentes a los medicamentos (43).

Nanopartículas de Au

Las nanopartículas de oro (Au) están compuestas por un núcleo de oro rodeado por una capa protectora de ligandos orgánicos. Estas nanopartículas se han utilizado para mejorar la entrega de medicamentos utilizados contra el cáncer, al ser consideradas como los agentes más seguros y menos tóxicos de las nanopartículas metálicas. Se ha demostrado que dichas partículas conjugadas con otros medicamentos, como la doxorrubicina, el oxaliplatino y el paclitaxel, exhiben una mayor citotoxicidad contra una variedad extensa de líneas celulares de cáncer en comparación con el uso de fármacos libres (6).

De la misma manera, las nanopartículas de oro han demostrado mejorar la eficacia de los tratamientos fototérmicos y la entrega de fármacos dirigidos, por lo cual se vuelven una opción prometedora en la terapia contra el cáncer (5,6).

Los métodos utilizados para su obtención se basan en la reducción de HAuCl_4 . Turkevitch, en 1951, introdujo el método de reducción de citrato que produce estas nanopartículas de aproximadamente 20 nm de diámetro, y en 1944, Brust y Schiffrin introdujeron un nuevo método para la síntesis de estas nanopartículas con una capa de tiol, en un tamaño de 1.5-5 nm, utilizando el borohidruro de sodio como agente reductor (23).

También pueden sintetizarse por medio de métodos físicos como la radiación y la irradiación UV, la radiólisis y la termólisis; en dichos métodos se pueden sintetizar nanopartículas de oro de un diámetro de 4 a 10 nm por radiación gamma.

El peso molecular de las NPs de oro es de 197 g/mol y tienen un tamaño de partícula, ya sea que sean rojas de 20 nm o anaranjadas de 80 nm.

MTT

El bromuro de tetrazolio azul de tiazolilo (MTT) es utilizado usualmente para medir el número de células metabólicamente activas en ensayos in vitro, como también en líneas celulares de mamíferos, bacterias y hongos. El MTT es una solución de color amarillenta y se convierte en MTT formazán insoluble en agua de color azul oscuro

por las deshidrogenasas mitocondriales de las células vivas. La cantidad de formazán es proporcional al número de células metabólicamente activas. Los cristales azules se solubilizan con isopropanol acidificado y la intensidad se mide colorimétricamente a una longitud de onda de 570 nm (44).

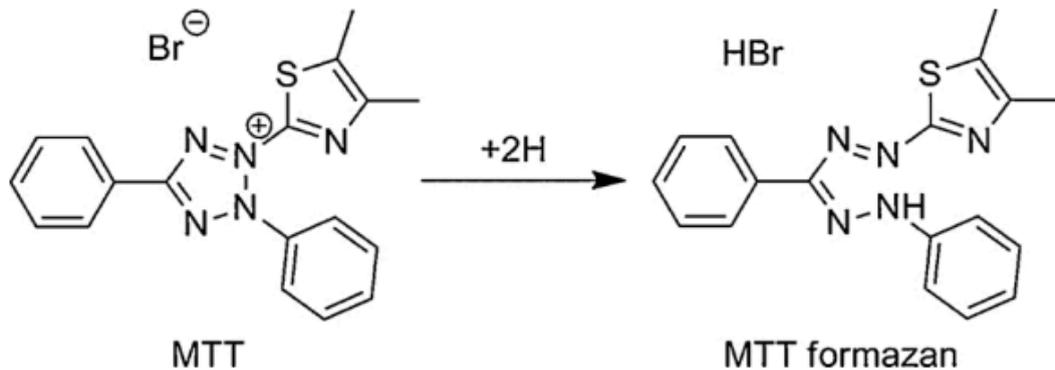


Fig. 2. Reduction of MTT bromide to its formazan.

Figura 2. Imagen extraída del artículo de Grela, E., Kozłowska, J., & Grabowiecka, A. (2018).

Las concentraciones de bromuro de tetrazolio para las pruebas de colorimetría reportadas van desde 0.45 mg/ml a 2 mg/ml. Por otro lado, los tiempos de incubación, de igual manera, varían de 40 minutos a 6 horas, y los métodos para la extracción y disolución del formazán utilizan propanol, 2-propanol, HCl, DMSO, HCl en isopropanol o SDS al 20% en dimetil formamida al 50% (23, 24, 25).

Las mitocondrias, las cuales son marcadas por su producción elevada de especies que reaccionan al oxígeno, demuestran un estado de estrés oxidativo, esto posiblemente como respuesta de la interacción con las nanopartículas presentes.

Este estrés está induciendo la expresión de proteínas pro-apoptóticas, lo que indica una progresión hacia la apoptosis. En la parte inferior derecha de la imagen, la liberación de citocromo c y la aparición de cuerpos apoptóticos marcan una etapa crucial de la apoptosis intrínseca. La imagen se completa con la ruptura de la membrana celular y la degradación del citoesqueleto, que son consistentes con la

ejecución final de la apoptosis. La interacción de la biología celular con la nanotecnología puede influir de manera significativa en la viabilidad celular, ya sea a través de la inducción de estrés o la promoción de la apoptosis. (26)

Planteamiento del problema

Actualmente el cáncer oral sigue siendo un problema de salud pública, siendo considerado por los sectores de salud como la segunda causa de mortalidad. Terapias convencionales como la radioterapia, quimioterapia aisladas o combinadas entre sí han sido utilizadas para el tratamiento de esta patología, pero dichos tratamientos tienen limitaciones y demasiados efectos secundarios, los cuales las hacen poco aptas para el tratamiento de la misma (35).

Pregunta de investigación

¿Qué efecto biológico presentarán las Nps de MgO y ZnO en el cultivo de células de cáncer oral?

Hipótesis

Las nanopartículas de MgO y ZnO tendrán un efecto citotóxico en los cultivos in vitro de células de cáncer de origen linfóide en mayores concentraciones.

Justificación

En estudios recientes se ha buscado y fundamentado que el uso de ciertas nanopartículas con agentes antitumorales podrían ayudar a la reducción de la cantidad de sesiones necesarias de los actuales tratamientos.

Es por eso que es de vital importancia evaluar la citotoxicidad de estas NPs para asegurar su posible aplicación en organismos vivos, y de esta forma, mejorar las condiciones en las que los pacientes se encuentran después de los tratamientos convencionales como lo son la radioterapia, quimioterapia o las intervenciones quirúrgicas.

Objetivos

Evaluar el efecto citotóxico de nanopartículas de MgO y ZnO en cultivos in vitro de células de cáncer de origen linfoide

Objetivos específicos

1. Evaluar el grado de citotoxicidad que presentan ambas nanopartículas en las concentraciones indicadas.
2. Identificar cuál de las nanopartículas presenta mejor relación dosis-respuesta.

Materiales y Métodos

Paciente y estudio histopatológico

Se realizó una biopsia incisional de un paciente atendido en la Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León con ayuda del Servicio de Diagnóstico Histopatológico y del Laboratorio de Investigación interdisciplinaria ENES LEON-UNAM. Se realizaron los estudios pertinentes y una vez obtenido el resultado del estudio histopatológico se realizó un subcultivo. (Figura 3)

Subcultivo

Se obtuvieron células congeladas del banco de células del laboratorio de investigación interdisciplinaria de la ENES León con código OC-1. Se descongelaron y se sub-cultivaron en un plato para cultivo celular de 10 cm con medio de cultivo D-MEM suplementado (MEM, el cual contiene un 10% de suero fetal bovino [SFB], 1% antibiótico [penicilina G y estreptomycin], 1% de aminoácido esencial [L-Glutamina]). Se dejó 15 días en la incubadora realizando un cambio de medio cada 48 horas para el mantenimiento de la viabilidad celular.

Después de estos 15 días las células fueron sub-cultivadas a una placa de 96 pocillos, donde permanecieron por 3 días antes del ensayo de citotoxicidad.

Inoculación

Para la inoculación de las NPs se prepararon 2 soluciones, una que contenía 2 mg de NPs de MgO y 2 mg de ZnO los cuales se disolvieron en 1.5 ml de medio de cultivo, dándonos una concentración máxima de 1.33 mg/ml. Dichas soluciones se colocaron en una placa de 96 pocillos, ésta fue identificada para que de la columna 1 a 6 se colocarán posteriormente las nanopartículas de ZnO y de la 7 a la 12, las nanopartículas de MgO.

Después de 3 días de cultivo se pone en contacto la solución que contiene la nanopartículas con los cultivos de OC-1, para esto se colocan 100 µl de la solución de NPs y se realizan diluciones seriadas para incubar durante 24 horas y posteriormente evaluar su efecto citotóxico mediante MTT.

Ensayo de MTT

Se prepara la solución de MTT con una concentración de 0.2 mg/ml de bromuro de tetrazolio, se retira el medio desgastado de la placa de 96 pocillos (12 columnas y 8 filas) y se sustituye por la solución antes mencionada en las columnas que les corresponden. Se incuba durante un periodo de 4-7 horas revisando periódicamente la formación de cristales de formazán.

Posteriormente se retira la solución de MTT y se disuelven los cristales de formazán con dimetilsulfóxido (DMSO) y se mide la absorbancia mediante espectrofotometría de luz UV-VIS a 570 nm. (Gráfico 1)

A	0.000 mg/ml	Grupo Control
B	0.020 mg/ml	
C	0.041 mg/ml	
D	0.083 mg/ml	Dosis media
E	0.16 mg/ml	Dosis media
F	0.32 mg/ml	
G	0.66 mg/ml	
H	1.33 mg/ml	Concentración máxima

Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados calculando el promedio, desviación estándar y porcentaje, comparando los grupos mediante la prueba T.Student.

Resultados

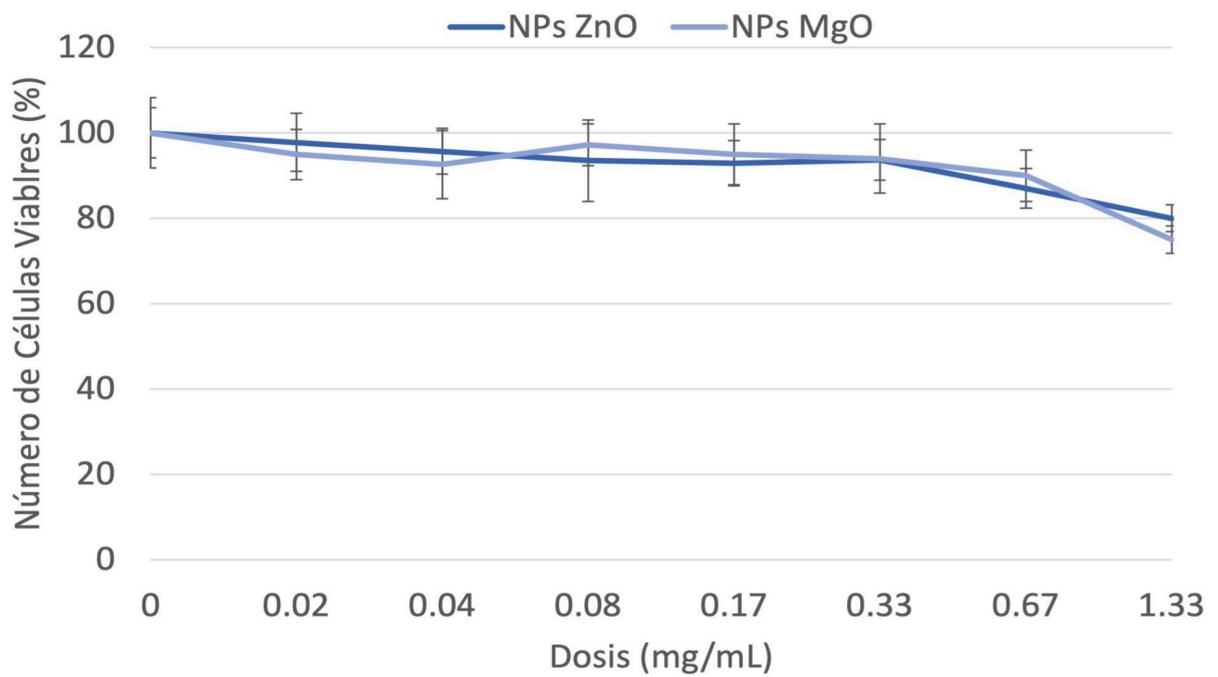


Gráfico 1. Relación entre dosis y del número de células viables de las Nps de ZnO y de MgO.

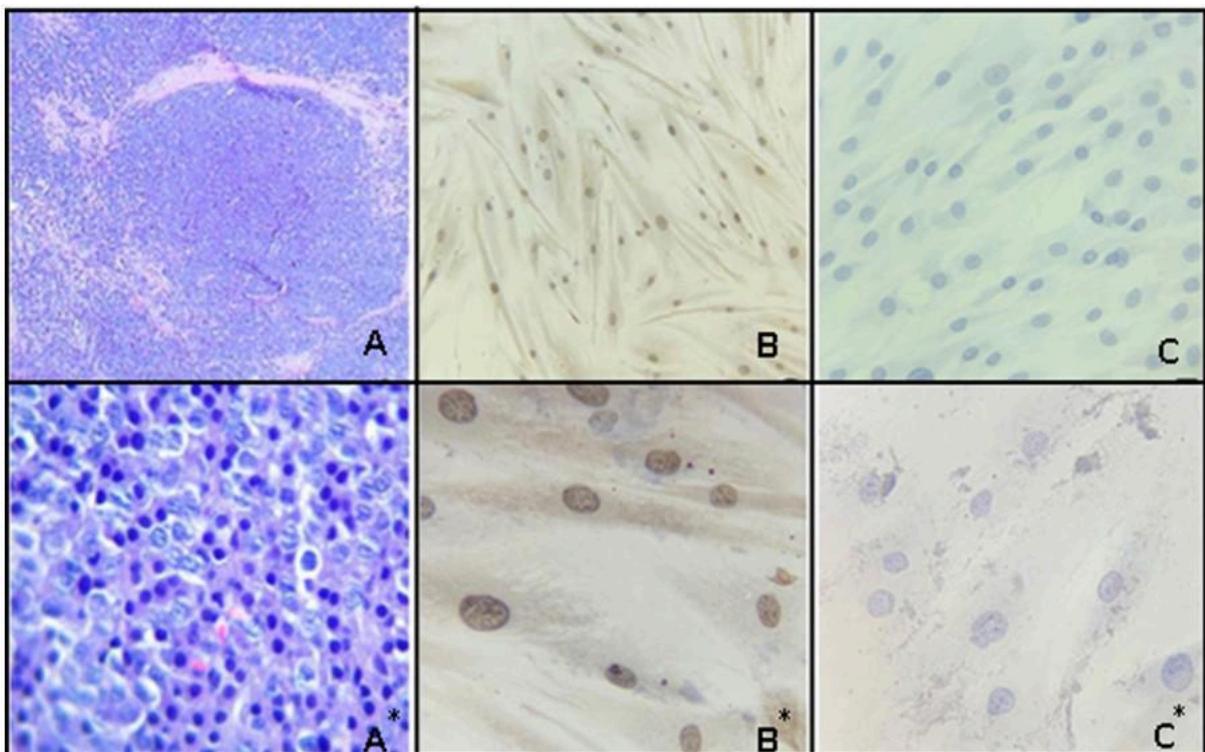


Figura 3. A 40x, se muestra la tinción H&E de la biopsia incisional con varias características de neoplasia linfoide. Caracterización de la cultura celular primaria. Se subcultivaron células casi confluentes (90%, 4 PDL) durante 48 horas. La microfotografía B) vista a 20x y B*) vista a 40x muestran una tinción positiva fuerte para la ciclina D. La microfotografía C,

vista a 20×, y C*) vista a 40×, muestran una tinción negativa para el CD3. Los resultados del examen de inmunohistoquímica confirman la presencia de células cancerosas linfoides. H&E: hematoxilina y eosina; PDL: nivel de duplicación celular.

Los hallazgos histopatológicos arrojan características de una lesión neoplásica linfoblástica oral con fuerte marcador positivo de ciclina D1 y negativo a CD3. Después de un análisis de las cifras obtenidas se observó que ambas nanopartículas resultaron ser ligeramente citotóxicas mostrando una viabilidad celular de 80% y 94% para NPs MgO y ZnO, respectivamente, a la dosis máxima de 1.33 mg/mL.

Discusión

Las nanopartículas de MgO y ZnO en contacto con células neoplásicas linfoblásticas orales no redujeron de manera significativa la viabilidad celular. Es por esto que es necesario hacer sinergia con agentes antitumorales para inducir un mayor efecto nanocitotóxico en la cultura de células cancerosas bucales y poder proponer nuevos nanoportadores para tratamientos quimioterapéuticos.

El uso de NPs de óxidos metálicos han sido estudiadas anteriormente como lo menciona Taneja et al. (1) los cuales exploraron el potencial de las NPs de ZnO en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer cervical, de mama, pulmón y cabeza y cuello, y obtuvieron resultados prometedores.

Sin embargo, su revisión resaltó la falta de estudios sobre el uso de NPs de ZnO como nanotransportadores para fármacos antineoplásicos y la evaluación de su eficacia. De manera similar, Yang et al. (2) llevaron a cabo un estudio en esferoides tumorales tratados con doxorubicina conjugada con NPs de Zn y Cu y encontraron que los conjugados de antineoplásicos con NPs de Zn eran significativamente más citotóxicos a una concentración de 0.01 mg/ml (10 µg/ml).

Mientras que Al-Fahdawi et al. (3) observaron una disminución de la viabilidad celular a dosis de 6.12 y 12.5 $\mu\text{g/ml}$ en una cultura 2D utilizando nanopartículas impregnadas con platino, nuestro estudio mostró citotoxicidad significativa a partir de una dosis más alta de 0.25 mg/ml (250 $\mu\text{g/ml}$), lo que indica diferencias en la efectividad de las dos formulaciones de nanopartículas.

En otro estudio de Chang et al. (4), la administración de cisplatino a través de nanopartículas resultó en una inducción significativa de daño al ADN a dosis bajas (0.015 mg/ml), lo que contrasta con nuestros hallazgos que mostraron un efecto citotóxico a una concentración mayor de 0.03 mg/ml, resaltando la importancia de comprender los matices de las diferentes formulaciones de nanopartículas-fármacos para lograr los resultados terapéuticos deseados.

Se ha informado que las NPs de ZnO y MgO disminuyen de manera significativa la viabilidad de las células cancerígenas por medio de la apoptosis, la muerte programada de algunas células, por su vía intrínseca.

También conocida como vía mitocondrial, la vía intrínseca de la apoptosis es un mecanismo celular complejo y regulado exhaustivamente. Este mecanismo celular se activa como respuesta a señales de estrés celular, como podría ser el daño al ADN, estrés en el retículo endoplasmático o la ausencia de factores de crecimiento.

El proceso comienza cuando el estrés celular es detectado, este es el responsable de desencadenar cambios en el perfecto balance de las proteínas de la familia BCL-2 las cuáles se encuentran en la membrana mitocondrial. Dichas proteínas son la llave para la regulación de la apoptosis y son sintetizadas dentro de la células por medio de la expresión genética, la cuál consiste en la transcripción y traducción del gen BCL2. Cuando las proteínas pro-apoptóticas de la familia BCL-2 son activadas como Bax, Bak y Bid, estas modifican la ubicación de la membrana mitocondrial y formando poros o alterando su permeabilidad, produciendo la liberación de factores pro-apoptóticos desde la intermembrana mitocondrial al citosol.

Uno de los factores pro- apoptóticos más significativos es el citocromo c, el cuál una vez liberado en el citosol, se une a Apaf-1 únicamente en presencia de ATP o dATP.

Esta unión obliga a Apaf-1 a agrupar monómeros formando oligómeros, dando como resultado la formación del apoptosoma, un componente que sirve como base para la activación de la caspasa-9.

Al activarse la caspasa-9, procesa a las caspasas ejecutoras (como lo son la caspasa-3 y la caspasa-7). Dichas caspasas ejecutoras son las responsables de desencadenar una serie de eventos bioquímicos y morfológicos, los cuales caracterizan a la apoptosis. Esto incluye la fragmentación del ADN y la formación de cuerpos apoptóticos.

Al ser un proceso complejo, se encuentra regulado por múltiples puntos de control, incluyendo las proteínas que inhiben la apoptosis y los factores de supervivencia, que son los que pueden modular la actividad de las proteínas BCL-2 y la integridad de la membrana mitocondrial. La función de la proteína antes mencionada es la inhibición de la apoptosis y el mantener la integridad de la membrana mitocondrial, previniendo de esta forma la liberación de citocromo c y otros factores pro-apoptóticos. Las proteínas BCL-2, son esenciales en células del sistema inmunitario, como los linfocitos, dichas proteínas también se pueden encontrar en cualquier otra célula que experimenta un estrés considerablemente alto o una renovación.

La expresión de BCL-2 es inducida por factores de crecimiento y citoquinas a través de rutas de señalización como la vía PI3K/AKT y la vía RAS/RAF/MEK/ERK, así como por la activación transcripcional dependiente de NF- κ B. La traducción de BCL-2 puede ocurrir tanto en el citosol como en el retículo endoplasmático rugoso (RER), y la localización subcelular de la proteína BCL-2 puede variar, encontrándose en la membrana mitocondrial externa, el retículo endoplasmático y la membrana nuclear.

La regulación de la actividad de BCL-2 y su expresión es fundamental, ya que las alteraciones de las mismas pueden dirigir a patologías como el cáncer. En estas patologías la resistencia a la apoptosis representa un problema clínico significativo ya que no hay un equilibrio entre la apoptosis y la proliferación celular. Es por este motivo que la BCL-2 es un objetivo terapéutico importante para el tratamiento de

ciertos tipos de cáncer y de otras enfermedades donde la regulación de la apoptosis es fundamental.

La formación del apoptosoma, aunque se ha demostrado su vínculo con la función mitocondrial, ocurre en el citosol y no en la mitocondria. Esto convierte inmediatamente la liberación de citocromo c en un enlace primordial entre el estrés celular y la activación de la maquinaria apoptótica citosólica.

La cual es desencadenada por estímulos intracelulares como lesiones en el material genético, aumentos en la concentración del ion calcio o de ROS, que conducen a la síntesis de la proteína p53, que a su vez induce la síntesis de las proteínas Bax y Bak de la familia de BCL2, que aumentan la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa de manera que se libera al citosol el citocromo c y los diferentes componentes se unirán para formar el apoptosoma.

Este complejo se une a la procaspasa 9, que deriva en la caspasa 9 activa, la cual inicia la cascada que desemboca en la activación de las caspasas efectoras 3 y 7. Estas últimas se encargan de activar una enzima desoxirribonucleasa que conduce a la fragmentación del DNA y, por tanto, a la apoptosis.

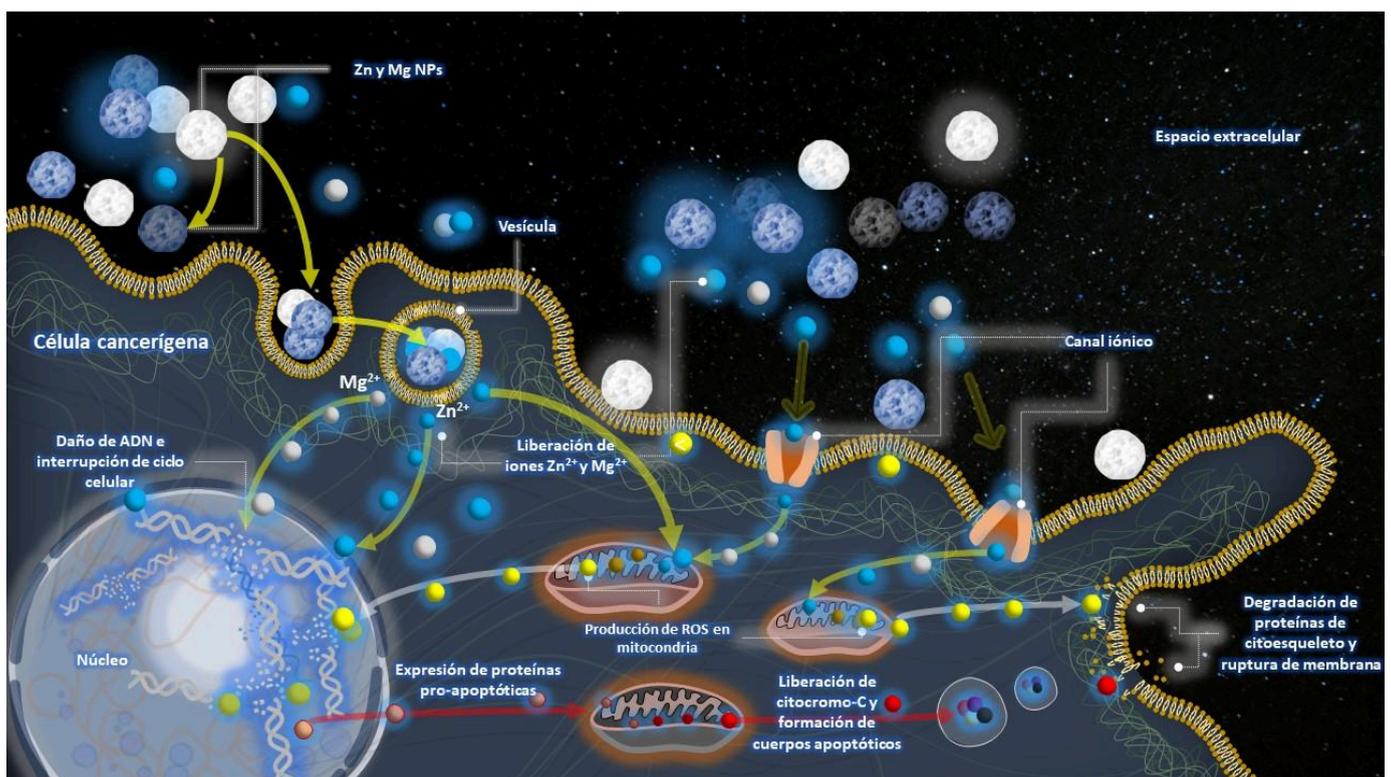


Figura 4. Imagen, las nanopartículas de zinc y magnesio penetran la célula cancerígena, evidenciadas dentro de vesículas intracelulares y dispersas en el espacio extracelular, lo que indica un proceso activo de endocitosis. El núcleo celular muestra signos claros de daño al ADN, lo que podría sugerir una alteración en el ciclo celular normalmente asociada con la patología del cáncer. Estas nanopartículas de igual forma se encuentran liberando iones de zinc y magnesio tanto al interior como a través de la membrana celular, un fenómeno que amenaza la homeostasis iónica de la célula. Fuente: creación de los autores.

Conclusión

En conclusión las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) y óxido de magnesio (MgO) están siendo considerados como posibles y prometedores agentes de transporte para el tratamiento del cáncer, sobresaliendo de los demás no únicamente por su capacidad para utilizarse como transportadores de medicamentos, sino también por el potencial que han presentado para mejorar la eficacia de las terapias preexistentes. La asimilación de las nanopartículas antes mencionadas en las células cancerosas por medio de la endocitosis simboliza un avance significativo, ya que ayuda a que los agentes anticancerígenos sean dirigidos y entregados directamente en el interior de las células malignas, minimizando de esta forma los efectos secundarios en tejidos sanos adyacentes.

La investigación en este campo es vital, ahora más que nunca, no sólo para comprender todas las propiedades específicas de las nanopartículas, sino también para maximizar el aprovechamiento en su diseño y funcionalidad. Conforme se van desarrollando nuevas técnicas para su síntesis y caracterización, las aplicaciones de las nanopartículas de ZnO y MgO podrían ser no únicamente en el ámbito del cáncer oral, sino expandirse a más aplicaciones, abriendo de esta forma su uso en otras área médicas como podrían ser la aplicación de vacunas o incluso la terapia genética.

De igual manera, es fundamental tener en consideración las implicaciones del uso de la nanomedicina en la práctica clínica. A medida que los años pasan, nuestras tecnologías avanzan, y debemos de prestar atención a la seguridad y la biocompatibilidad de las nanopartículas con los organismos humanos así como a su comportamiento en el mismo. Científicos, médicos e ingenieros deberemos de colaborar entre nosotros para superar los obstáculos actuales y poder generar de estos hallazgos tratamientos efectivos y accesibles.

Como último punto, el futuro de la nanomedicina, hablando particularmente de las nanopartículas inorgánicas como ZnO y MgO, podría marcar un hito en la lucha contra el cáncer. Estas investigaciones no solo prometen la evolución de los tratamientos en su eficacia, sino que también apuntan hacia propuestas de tratamientos menos invasivas y mucho más personalizadas para cada uno de nuestros pacientes. Esto lograría cambiar el panorama que tenemos los trabajadores de la salud hacia los tratamientos oncológicos de una manera radical.

Referencias Bibliográficas

1. Taneja, N., Alam, A., Patnaik, R. S., Taneja, T., & Gupta, S. (2021). *Understanding nanotechnology in the treatment of oral cancer: A comprehensive review. Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 38(6).
2. Chang, P. Y., Tsai, F. J., Bau, D. T., Hsu, Y. M., Yang, J. S., Tu, M. G., & Chiang, S. L. (2021). *Potential effects of allyl isothiocyanate on inhibiting cellular proliferation and inducing apoptotic pathway in human cisplatin-resistant oral cancer cells. Journal of the Formosan Medical Association*, 120(1), 515-523.
3. Yafout, M., Ousaid, A., Khayati, Y., & El Otmani, I. S. (2021). *Gold nanoparticles as a drug delivery system for standard chemotherapeutics: A new lead for targeted pharmacological cancer treatments. Scientific African*, 11, e00685.
4. Yang, L., Xu, J., Xie, Z., Song, F., Wang, X., & Tang, R. (2021). *Carrier-free prodrug nanoparticles based on dasatinib and cisplatin for efficient antitumor in vivo. Asian journal of pharmaceutical sciences*, 16(6), 762-771.
5. Zeng, J. J., Tang, Z. G., Jiao, Z. O. U., & Yu, J. G. (2021). *Black phosphorous nanosheets–gold nanoparticles–cisplatin for photothermal/photodynamic treatment of oral squamous cell carcinoma. Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, 31(9), 2812-2822.
6. Li, X., Li, R., Qian, X., Ding, Y., Tu, Y., Guo, R., ... & Liu, B. (2008). *Superior antitumor efficiency of cisplatin-loaded nanoparticles by intratumoral delivery with decreased tumor metabolism rate. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70(3), 726-734.

7. Michaud, D. S., Liu, Y., & Mendez, M. (2021). Alcohol and the risk of oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncology*, 115, 105164. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105164>
8. Abati, S., Bramati, C., Bondi, S., Lissoni, A., & Trimarchi, M. (2020). Oral cancer and precancer: a narrative review on the relevance of early diagnosis. *International journal of environmental research and public health*, 17(24), 9160.
9. Reidy, J., McHugh, E., & Stassen, L. F. A. (2011). A review of the relationship between alcohol and oral cancer. *The surgeon*, 9(5), 278-283.
10. Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. V., González-Moles, M. Á., Kerr, A. R., ... & Johnson, N. W. (2021). Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Diseases*, 27(8), 1862-1880. 157-167. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000354>
11. Kumar, S., et al. (2020). Human Papillomavirus and oral squamous cell carcinoma: A review. *Cancer Management and Research*, 12, 10515-10523. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S254390>
12. Bagan, J., Sarrion, G., & Jimenez, Y. (2010). Oral cancer: clinical features. *Oral oncology*, 46(6), 414-417.
13. Sharma, S. C., et al. (2020). Oral cancer: A global perspective. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(5), 1337-1343. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.5.1337>
14. Niazi, S. K., et al. (2019). Alcohol consumption and risk of oral cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*,
15. Jemal, A., Tiwari, R. C., Murray, T., Ghafoor, A., Samels, A., Ward, E., ... & Thun, M. J. (2004). Cancer statistics, 2004. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 54(1), 8-29.

16. Scully, C., & Bagan, J. V. (2015). Oral squamous cell carcinoma: Current management. *The Lancet Oncology*, 16(2), e77-e88. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71133-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71133-9)
17. Gómez, G. L. (2013). Nanopartículas de plata: tecnología para su obtención, caracterización y actividad biológica. *Investigacion en discapacidad*, 2(1), 18-22.
18. Torres-Rosas, R., Torres-Gómez, N., Hernández-Juárez, J., Pérez-Cervera, Y., Hernández-Antoni, A., & Argueta-Figueroa, L. (2020). Epidemiología reportada de cáncer de labio, cavidad oral y orofaringe en México. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 58(4), 494-507.
19. Gómez, A. S., del Castillo, C. A. L., Fuentes, L. E., & Caballero, G. Q. (1998). Consecuencias de la radioterapia en las afecciones de Cabeza y Cuello. *Archivo Médico Camagüey*, 2(1).
20. Gupta, B., et al. (2019). Leucoplakia and erythroplakia: Clinical and histopathological features. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 35(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s43163-019-0003-8>
21. Casino AR, Toledan IP, Jorge JF, Díez JMO, Llobet CC, Prat MA. *Brachytherapy in lip cancer. Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11
22. Lingen, M. W., et al. (2020). The role of dysplasia in the pathogenesis of oral cancer: A review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 130(3), 289-298. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.05.003>
23. Vissink, A., Jansma, J., Spijkervet, F. K. L., Burlage, F. R., & Coppes, R. P. (2003). Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(3), 199-212.
24. Santos Bicalho, L., Figueiró Longo, J. P., Villamizar, I., Meneses de Almeida Santos, M. D. F., & Bentes Azevedo, R. (2010). Photodynamic Therapy, a new approach in the treatment of oral cancer. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 42(2), 167-174.
25. Bascones-Martínez, A., Rodríguez-Gutierrez, C., Rodríguez-Gómez, E., Gil-Montoya, J. A., Gómez-Font, R., & González-Moles, M. Á. (2013).

- Evaluation of p53, Caspase-3, Bcl-2, and Ki-67 markers in oral squamous cell carcinoma and premalignant epithelium in a sample from Alava Province (Spain). Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, 18(6), e846.*
26. Kane, G., Petrosyan, V., & Ameerally, P. (2019). Oral cancer treatment through the ages: Part 1. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 77(7), 1480-1483.*
27. Mansukhani Chetwani, D. (2015). *Síntesis, modificación superficial y caracterización de nanopartículas de oro.*
28. Escribano-Bermejo, M., & Bascones-Martínez, A. (2009). Leucoplasia oral: Conceptos actuales. *Avances en odontoestomatología, 25(2), 83-97.*
29. García García V G-MM, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. *Revisión bibliográfica. Av. Odontoestomatol 2005;21-6:287-295.*
30. Asmat-Campos, D. A., Delfín Narciso, D., Juárez Cortijo, L., & Nazario Naveda, R. (2020). *Silver nanoparticles: Stimulation by radiation in the visible spectrum and its influence on stability.*
31. Flores, C. Y. (2014). *Nanopartículas de plata con potenciales aplicaciones en materiales implantables: síntesis, caracterización fisicoquímica y actividad bactericida (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata).*
32. Gómez-Garzón, M. (2018). *Nanomateriales, nanopartículas y síntesis verde. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía, 27(2).*
33. Cancer Research UK. (2020). *Oral cancer statistics. Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oral-cancer>*
34. Warnakulasuriya, S. (2018). *Global epidemiology of head and neck cancers. Oral Oncology, 81, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.009>*

35. Gupta, B., Kumar, S., & Dhanpat, J. (2021). Tobacco and oral cancer: A review. *World Journal of Clinical Oncology*, 12(3), 241-249. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i3.241>
36. D'Souza, G., Kreimer, A. R., Viscidi, R., et al. (2019). Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *The Journal of Infectious Diseases*, 207(1), 22-30. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis225>
37. Antón, M. S., & Somacarrera Pérez, M. L. (2015). Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. *Avances en odontoestomatología*, 31(4), 247-259.
38. National Cancer Institute. (2021). *Treatment of Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer (PDQ®)–Health Professional Version*. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/oral/patient/oral-treatment-pdq>
39. Pardo-Mindan, J. A., et al. (2020). Brachytherapy in head and neck cancer: A review of current practices. *Current Treatment Options in Oncology*, 21(10), 84. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00742-0>
40. Prabhu, K., et al. (2019). Advances in Brachytherapy for Head and Neck Cancer. *Cancer Journal*, 25(5), 303-307. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000420>
41. Zhang, Y., et al. (2020). Photodynamic therapy for oral cancer: A review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 49(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/jop.1295>
42. Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2011). *Bioquímica médica (3a. ed. --)*. Barcelona, España: Elsevier España. S.L.
43. Jianfeng, W. et al. (2018). Zinc oxide nanoparticles induce toxicity in CAL 27 oral cancer cell lines by activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy.
44. Grela, E., Kozłowska, J., & Grabowiecka, A. (2018). Current methodology of MTT assay in bacteria–A review. *Acta histochemica*, 120(4), 303-311.