

T.O
1321

1015
T1132

**ASPECTOS GENETICOS Y MOLECULARES DEL CARCINOMA
ESCAMOCELULAR EN CAVIDAD ORAL**

**SANDRA APARICIO CORTÉS
DIANA JISSEL BERNAL NIAMPIRA
MARGARETH ANDREA CUERVO MONCADA
MARTHA JANETH GRIJALBA GUTIERREZ
IVONNE LORENA MOYANO RUIZ
ALEXANDRA PAEZ VARGAS
JENNY LILIANA PEÑA GIL
YOLIMA MERCEDES RAMIREZ RAMIREZ
ANGGIE VIANEY RAMIREZ RUBIO
SANDRA MILENA VALLEJO MARTINEZ**

**COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO
BOGOTA
2004**

**ASPECTOS GENETICOS Y MOLECULARES DEL CARCINOMA
ESCAMOCELULAR DE CAVIDAD ORAL**

**SANDRA APARICIO CORTES
DIANA JISSEL BERNAL NIAMPIRA
MARGARETH ANDREA CUERVO MONCADA
MARTHA JANETH GRIJALBA GUTIERREZ
IVONNE LORENA MOYANO RUIZ
ALEXANDRA PAEZ VARGAS
JENNY LILIANA PEÑA GIL
YOLIMA MERCEDES RAMIREZ RAMIREZ
ANGGIE VIANEY RAMIREZ RUBIO
SANDRA MILENA VALLEJO MARTINEZ**

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial
para optar el título profesional de
ODONTÓLOGO GENERAL**

**DIRECTOR CIENTIFICO
DRA. MYRIAM ALARCON**

**Odontóloga especialista en Cirugía, Implantología
y Patología del Colegio Odontológico Colombiano**

**DR. GUSTAVO JAIMES.
Odontólogo Universidad Nacional. Maestría en Química Universidad
Nacional.**

**DIRECTOR METODOLOGICO
DRA. ADIELA RUIZ**

**Odontóloga de la Universidad Nacional, especialista
en epidemiología y licenciada en bioquímica de
la Universidad Pedagógica**

**COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO
BOGOTA
2004**

El trabajo elaborado por: Sandra Aparicio Cortes, Diana Jissel Bernal Niampira, Margareth Andrea Cuervo Moncada, Martha Janeth Grijalba Gutiérrez, Ivonne Lorena Moyano Ruiz, Alexandra Páez Vargas, Jenny Liliana Peña Gil, Yolima Mercedes Ramírez Ramírez, Angie Vianey Ramírez Rubio y Sandra Milena Vallejo Martínez, ha sido aprobado como requisito parcial para optar el título profesional de Odontólogo General.

DIRECTOR CIENTIFICO

DIRECTOR METODOLOGICO

Director del departamento de investigación y salud pública
Doctora Claudia Bastidas

Bogotá, 23 de octubre de 2004

DEDICATORIA

Esta labor investigativa es dedicada a Dios, por darnos la oportunidad de trabajar en pro de la comunidad odontológica, además la dedicamos a nuestros padres por su apoyo constante durante este difícil proceso de aprendizaje, y a todas aquellas personas que directa o indirectamente intervinieron para la realización de este proyecto que orgullosamente presentamos.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACION	10
1.1 DESCRIPCION GENERAL DEL PROBLEMA	10
1.2 JUSTIFICACION	12
1.3 PROPOSITO	12
1.4 MARCO TEÓRICO	13
1.4.1 Reseña histórica	13
1.4.2 El cáncer	16
1.4.2.1 Epidemiología del cáncer	18
1.4.2.2 Etiología del cáncer	20
1.4.3 La cavidad oral	27
1.4.3.1 Componente celular del epitelio oral	28
1.4.4 Carcinoma escamocelular de cavidad oral	32
1.4.4.1 Epidemiología del carcinoma escamocelular oral	33
1.4.4.2 Etiología del carcinoma escamocelular oral	33
1.4.4.3 Tipos de carcinoma	36
1.4.4.4 Codificación	40
1.4.4.5 Estadificación	42
1.4.5 Componentes celulares implicados en la carcinogénesis	44
1.4.5.1 Membrana celular	44
1.4.5.2 Retículo endoplasmático	51
1.4.5.3 Ribosomas	52
1.4.5.4 Aparato de Golgi	53
1.4.5.5 Membrana nuclear	55
1.4.5.6 Núcleo	56

1.4.5.7	Cromosomas	65
1.4.6	El ciclo celular	82
1.4.6.1	Fases del ciclo	83
1.4.6.2	Agentes implicados en el ciclo	85
1.4.6.3	Activación del ciclo celular y puntos de control	90
1.4.7	Señalización celular	94
1.4.7.1	Vías de señalización celular	85
1.4.8	Apoptosis	98
1.4.8.1	Proceso apoptótico	98
1.4.8.2	Aspectos moleculares de la apoptosis	100
1.5	Objetivos	102
1.5.1	Objetivo general	102
1.5.2	Objetivo específico	102
2.	METODO	103
2.1	Tipo de estudio	103
2.2	Objeto de estudio	103
2.3	Unidades temáticas	103
2.4	Instrumento para la recolección de datos	103
2.5	Procedimientos para la recolección de datos	104
3	RESULTADOS	106
3.1.	Aspectos genéticos	106
3.2	Aspectos moleculares	113
	GLOSARIO	120
	BIBLIOGRAFIA	123

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a los datos estadísticos proporcionados por los principales centros de información epidemiológica como el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia y la Organización Mundial de la Salud, el cáncer oral tanto en Colombia como en el mundo ha aumentado su tasa de incidencia afectando gran parte de la población y cobrando un gran número de vidas a pesar de los esfuerzos realizados por los científicos y por los profesionales del área de la salud que día a día orientan sus conocimientos para garantizar una mejor calidad de vida. (Stewar, 2002) (Piñeros y cols., 2002)

Este trabajo investigativo centra su atención en el carcinoma escamocelular de cavidad oral, indagando acerca de los cambios celulares que se presentan en el desarrollo de esta neoplasia, profundizando en los aspectos genéticos y moleculares, estableciendo los conceptos básicos, los cuales son relevantes para su diagnóstico y pronto tratamiento.

Esta revisión bibliográfica servirá como un punto de partida para el inicio de la línea de investigación sobre Cáncer Oral en el Colegio Odontológico

Colombiano, que se encargará de desarrollar y profundizar los aspectos a este nivel y que en la actualidad no son de gran dominio por el gremio odontológico.

Para el desarrollo de este trabajo se tuvo dificultad en la búsqueda de la información específica sobre el Carcinoma Escamocelular de cavidad oral, seguidamente a este proceso el entendimiento del tema se hizo dispendioso por la complejidad de la literatura obtenida, motivo por el cual se hizo necesario tener asesoría de expertos en el área de biología molecular y genética.

ASPECTOS GENETICOS Y MOLECULARES DEL CARCINOMA ESCAMOCELULAR EN CAVIDAD ORAL

1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROBLEMA

De acuerdo con las estadísticas publicadas en el año 2002 por el Instituto Nacional de Cancerología (*Distribución de casos nuevos de cáncer por sexo según localización topográfica y diagnostico histológico*), se ha encontrado que una de las neoplasias con mayor prevalencia en cavidad oral es el carcinoma de células escamosas. (Piñeros y cols., 2002)

Teniendo en cuenta la localización topográfica, las estadísticas muestran los siguientes datos, la base de la lengua constituye el sitio de mayor incidencia ocupando un 100%, seguido de algunas partes de la lengua con un 75%. De acuerdo a la variable género, se observa que dicha patología en Colombia se presenta con más frecuencia en hombres que en mujeres. (Piñeros y cols., 2002)

Según estas referencias y con los conocimientos actuales sobre carcinoma escamocelular de cavidad oral, que involucran el estudio de su etiología, características clínicas, epidemiológicas y tratamiento, se descubre la falta de recopilación de la información en cuanto a las alteraciones genéticas que se presentan a nivel molecular y cromosómico que dan origen a esta patología.

A partir del momento en que se decodificó el genoma humano, como resultado de varios años de investigación en el área genética y molecular, se ha convocado a las ciencias básicas que soportan la investigación en salud, a la profundización en la explicación de los fenómenos desde el punto de vista molecular, haciendo necesario la revisión algunos de estos conceptos para que sirvan de soporte en la práctica clínica del odontólogo.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito se hace necesario recopilar la información actualizada acerca del carcinoma escamocelular de cavidad oral en un documento, y tener así, una visión global de las vías de inicio y desarrollo a nivel celular de esta patología, lo cual conduce a plantear la siguiente pregunta:

¿Qué se conoce acerca de los aspectos genéticos y moleculares del carcinoma escamocelular de cavidad oral?

1.2 JUSTIFICACION

En los últimos años, los avances en el reconocimiento de los componentes moleculares que determinan el comportamiento normal y patológico de las células fueron modificando cada vez más la comprensión de la patogenia de las enfermedades. Los avances extraordinarios de la biología en los últimos años conforman un campo de gran interés para el clínico. Esto hace que el conocimiento de los aspectos genéticos y moleculares del cáncer de cavidad oral, sea de gran interés a nivel odontológico, para saber de qué modo participan estos factores en el desarrollo del cuadro clínico.

Es importante resaltar que uno de los fundamentos que nos motiva a la realización de este proyecto es generar un aporte inicial, para la apertura de la línea de investigación de Cáncer Oral en el Colegio Odontológico Colombiano.

1.3 PROPOSITO

Dar a conocer mediante una revisión de la literatura en el área de la biología molecular, cuáles son los cambios genéticos y moleculares que se producen a nivel de las células epiteliales de la mucosa oral para que éstas se trasformen y desarrollen el carcinoma escamocelular de cavidad oral,

información que servirá a la comunidad odontológica para actualizar los conocimientos acerca de esta patología.

1.4 MARCO TEORICO

1.4.1 RESEÑA HISTORICA

El cáncer no es privativo de nuestra especie: las plantas sufren tumores no metastásicos y los animales aquejan cánceres semejantes a los de los seres humanos. A pesar de todo, con un cierto margen de error, puede decirse que el cáncer es una enfermedad "Universal". Por otra parte, la historia del cáncer es tan antigua como la historia de la humanidad. El cáncer ya se menciona en el papiro descubierto por Ebers en 1872, con una antigüedad superior al año 1500 a.C. Documentos similares se hallan también en las literaturas hindú y persa. Probablemente, la primera referencia escrita específica a un cáncer fue recogida por Heródoto hacia el año 520 a.C. En efecto, Atossa, hija de Ciro y esposa de Darío I tenía un tumor en su mano izquierda. Hipócrates (460 a 375 a, de C.) , basándose en las teorías de Empédocles, propuso la teoría de los cuatro humores (sangre, moco, bilis amarilla, bilis negra) de cuyo equilibrio surgía la salud o *eucracia*, mientras que de su desequilibrio se producía la enfermedad o *discrasia*. Esta teoría, positiva para el avance de la Medicina en su conjunto, fue negativa para el progreso del tratamiento del cáncer, pues llevó al concepto de que esta

enfermedad era una dolencia general del organismo. Según esta teoría, el tumor local no era un primer estadio, sino que, por el contrario, era su raíz que afloraba a la superficie. Galeno (131 a 203 d.C.) profundizó las teorías de Empédocles e Hipócrates, para Galeno el cáncer se desarrollaba por la concentración excesiva de bilis negra o *atrabilis* provocada por diversas causas (detención de la menstruación, y de las hemorroides) que impedían su descarga. La bilis se acumulaba en cara, labios y mamas, zonas donde luego aparecía el cáncer (en aquella época los cánceres internos eran muy poco conocidos). En el siglo XVII cabe destacar la figura de Wiseman (1622-1676), cirujano de la corte del Rey Carlos II de Inglaterra, cuyo gran mérito consistió en formular y llevar a la práctica indicaciones concretas de curabilidad según el grado de localización del cáncer, lo cual supuso el primer paso científico contra el pesimismo terapéutico oncológico. El siglo XVIII es uno de los “siglos de oro” para la cancerología, por la cantidad y trascendencia de los aportes conceptuales y terapéuticos que en él se hicieron. Le Dran (1685-1770) es considerado el primer oncólogo moderno. Estudió el cáncer en numerosas autopsias, destacó el carácter local del cáncer cutáneo, expresó la idea de la diseminación linfática a partir del tumor primitivo y fue un esforzado cirujano. Las síntesis de sus doctrinas consistía en que el cáncer era, en principio, una lesión local (curable quirúrgicamente) que se extendía a través de las linfáticas y tendía a recidivar. Al cirujano Sir Percival Pott (1714-1788) se debió el desarrollo de la oncología. Pott descubrió la causa del cáncer de escroto, el primer tipo de cáncer profesional

descrito, y propuso su terapéutica por medio de una resección amplia quirúrgica y expuso por vez primera el concepto de prevención.

Virchow (1821–1902) liberó a la patología, del fantasma de las concepciones humorales. Abrió paso a la histogénesis creando la patología celular, proporcionó ideas muy exactas respecto al papel cancerígeno de la irritación crónica, capaz de provocar la formación de tejido de granulación que se diferenciaría hacia el cáncer. Desde el punto de vista exclusivamente terapéutico, el siglo XIX presenciaría un importante desarrollo quirúrgico y el nacimiento de una segunda terapéutica local: la Radioterapia. En cuanto al siglo XX dividimos la exposición de los hechos en dos periodos:

1.- De 1902 a 1944.

En 1902 Bowen describe la enfermedad cutánea que lleva su nombre y se caracteriza por la evolución hacia el cáncer a partir de lesiones benignas. Bowen demuestra que la extirpación de la lesión benigna anula la evolución, con la que da lugar a la cirugía preventiva del cáncer. En 1940, Huggiens demostró la hormonodependencia del cáncer de próstata, tanto en la castración como en la estrógenoterapia. En 1943, Papanicolaou introdujo la técnica que lleva su nombre y que, por el simple examen del moco vaginal, permite el diagnóstico del carcinoma de cervix *in situ* en mujeres asintomáticas.

2.- De 1944 a nuestros días.

Con la aplicación de clínica humana de las mostazas nitrogenadas nace la quimioterapia antineoplásica. Su desarrollo junto con el de la hormonoterapia, inmunoterapia y antibioticoterapia, a las que se añaden las terapéuticas combinadas (cirugía más / menos radioterapia; cirugía más quimioterapia, etc.) dieron pie a una tercera rama de la cancerología: la Oncología Médica.

(Joseph, 2004)

1.4.2. EL CANCER

El término cáncer tan comúnmente usado, es un término amplio y se lo utiliza para designar a más de 100 formas diferentes de esta enfermedad originadas en distintos órganos y tejidos del cuerpo humano (por ejemplo: carcinoma epidermoide de cuello uterino, adenocarcinoma de mama, linfoma, coriocarcinoma de testículo, etc.) y a pesar de esta diversidad de formas todas ellas comparten las mismas bases moleculares y genéticas que les dan origen, es más, los diferentes tipos de células cancerosas poseen características fenotípicas en común tales como: el crecimiento irrestricto por el cual las células neoplásicas proliferan en forma autónoma y anárquica ignorando los controles que normalmente regulan el ciclo celular y además, gozan de ciertas propiedades que están estrechamente relacionadas con el carácter letal de muchas formas de cáncer tales como la inmortalidad celular

y la capacidad de invadir los tejidos y poder emigrar a sitios distantes generando tumores secundarios conocidos como metástasis. (Mateo, 2000).

Neoplasia significa literalmente crecimiento nuevo. El término "tumor " se aplicó originalmente a las tumefacciones causadas por la inflamación. Las neoplasias también pueden causar bultos, pero en inglés el término "tumor " ha caído en desuso; por tanto, en este idioma el término se iguala a "neoplasia". La oncología (del griego *oncos* = tumor) es el estudio de los tumores o neoplasias. Cáncer es el término común para designar a todos los tumores malignos. Aunque los orígenes del término son algo oscuros, probablemente deriva de la palabra latina cáncer "cangrejo". (Robbins y cols., 1995)

Robertis y col., aseguraron en 1994 que, el cáncer se debe a un aumento de la actividad de un producto génico codificado por un oncogen, que hace que las células proliferen sin control invadiendo todo el organismo.

El cáncer es un crecimiento tisular patológico originado por una proliferación continua de células anormales; sin embargo, puede producirse a partir de cualquier tipo de células de los diferentes tejidos del organismo, el desarrollo de esta enfermedad esta asociado a alteraciones genéticas e inactivación de genes supresores tumorales así como a múltiples factores exógenos. (Kumar y cols., 1999)

De acuerdo a Bradford y cols. (1999) el desarrollo del cáncer depende de dos mecanismos involucrados: la activación de oncogenes y, la pérdida de función de genes supresores de tumores.

1.4.2.1 Epidemiología del cáncer. Cada año la Sociedad Americana de Cáncer revisa los nuevos casos de cáncer y muertes esperadas en los Estados Unidos y los datos más recientes de incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer, usando la incidencia del Instituto Nacional de Cáncer (NCL) y las estadísticas de mortalidad en el Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS). La incidencia y los promedios de mortalidad de acuerdo a la edad en la población estándar de Estados Unidos; para 1970, se estimó que 1.284.900 nuevos casos de cáncer serían diagnosticados y 555.500 personas morirían de cáncer para el año 2002. De 1992 a 1998, las tasas de mortalidad descendieron en hombres y mujeres, mientras que las tasas de incidencia disminuyeron entre los hombres y aumentaron significativamente en las mujeres. La mayoría de hombres afroamericanos, mostraron un gran descenso tanto en la incidencia como en la mortalidad. Sin embargo, los afroamericanos aún cargan el gran peso del diagnóstico tardío de cáncer y una pobre supervivencia comparada con los blancos. A pesar del descenso continuado en las tasas de muerte por cáncer, el número total en Estados Unidos, sigue aumentando debido a la longevidad y a la expansión de la población. (Jemal y cols., 2002)

Los datos internacionales disponibles hasta el año 2000 muestran que existen 10 millones de casos nuevos de cáncer, 6 millones de muertes y 22 millones de personas padeciendo alguna patología tumoral; dentro de estos reportes, los tumores más frecuentes son pulmón con 1.2 millones, 1.05 millones de cáncer de seno, 945 mil casos de cáncer colo-rectal, 875 mil de estómago y 564 mil casos de hígado. De mantenerse estas tasas la proyección de casos nuevos para el año 2020 implicaría 15 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes en el mundo. (Parkin, 2001)

En Colombia los datos no se alejan mucho de esta realidad mundial, según los reportes del Instituto Nacional de Cancerología (INC) publicados en el año 2001, se diagnosticaron 4389 nuevos casos de cáncer, 3330 casos más que en el año 2000; lo que representa un incremento del 82% en relación con el año anterior y de un 4.5% comparado con el año de 1999, independientemente del sitio anatómico en donde se desarrolló. Las cinco localizaciones anatómicas de cáncer más frecuentes en Colombia, según el orden fueron: Cuello uterino, seno, piel, estómago y sistema hematopoyético. (Piñeros y cols. 2002)

El 40% de los cánceres de cabeza y cuello ocurren en cavidad oral incluyendo la lengua, piso de boca, paladar, labios y orofaringe. El cáncer oral es el onceavo más frecuente de los cánceres en el mundo. La incidencia del cáncer oral en Estados Unidos se estima en cerca de 11 casos

por cada 100.000 personas, esta incidencia se incrementa cada año. Los cánceres de la región de cabeza y cuello ocupan el 3% en hombres y el 2% en mujeres. (Stewart, 2003)

Los cánceres de las membranas mucosas continúan siendo la causa más considerable de la mortalidad y de la morbilidad en los Estados Unidos con una supervivencia de 5 años en el 30% de los pacientes. El cáncer de labio se incluye en las estadísticas de cáncer oral y es el más similar al cáncer de piel, con rango de supervivencia de más del 90%. (Weinberg y cols., 2002)

De acuerdo con las estadísticas publicadas por el INC durante el año 2002, se presentaron 102 casos nuevos de cáncer en cavidad oral, distribuidos así: 7 casos en orofarínge, 20 nuevos casos de nasofaringe, 7 de senos paranasales y tejidos anexos y, 47 casos de laringe. (Piñeros y cols., 2002)

1.4.2.2 Etiología del cáncer. La prevención primaria de las lesiones malignas requiere la identificación de los agentes carcinógenos y de las condiciones que favorecen la exposición de individuos susceptibles a dichos agentes.

La epidemiología del cáncer diariamente arroja hipótesis relacionadas con los antecedentes predisponentes en el desarrollo de esta patología, sin embargo, los datos estadísticos obtenidos no resultan del todo claros y

relacionan factores de género, económicos, edad y clase social, mostrando así una idea muy ambigua de la etiología del cáncer.

▪ **Tabaco y alcohol**

Todas las formas del tabaco han sido implicadas como agentes causales de cáncer de cabeza y cuello, incluyendo los cigarrillos, la pipa, el tabaco masticable. (Allen y cols., 1995) (Vigneswaran y cols. 1995)

El uso del cigarrillo está relacionado con el carcinoma de pulmón y el uso de alcohol con el carcinoma de riñón. (Morris y cols., 2001)

Los pacientes que fuman cigarrillo y consumen alcohol incrementan el riesgo de desarrollar cáncer oral, así mismo, está relacionado con la formación de lesiones periodontales. (Lewin y cols., 1998) (Stewar, 2003)

▪ **Etiología viral**

En el 80% de los casos, el cáncer es la secuela de la infección por virus oncógenos que contienen DNA, que forman seis familias de las cuales cinco de estas contienen miembros con capacidad de transformación, por el contrario, de las trece familias pertenecientes a los virus que contienen RNA solo una tiene carcinogenicidad demostrada (Familia Retroviridae), esta se clasifica en tres subfamilias: oncovirinae, lentivirinae, y spumavirinae.

A partir del siglo XX mediante una serie de investigaciones científicas se dio paso a la oncología vírica, gracias a estos avances asociaron virus ADN como: el Papilomavirus, el virus de Epstein Barr y el virus de la hepatitis B y C, con el desarrollo del cáncer humano,

Virus de la Hepatitis B: Perteneciente a la familia del hepadnavirus; se demostró que la infección crónica ocasionada por este agente aumenta el riesgo de predisposición en la producción del carcinoma hepatocelular, actuando como un agente oncogénico, al provocar indirectamente la proliferación celular en respuesta a lesiones mediadas por el sistema inmune.

Papilomavirus: Es un grupo importante de virus que no ha sido parte de estudios virológicos debido a la dificultad de propagación a nivel del laboratorio, sin embargo, se han descrito 77 diferentes tipos de HPV que son muy específicos de cada especie e inducen a la formación de tumores epiteliales y fibroepiteliales en sus huéspedes siendo necesaria la invasión de las células basales para su propagación. Para el desarrollo de una lesión maligna el componente genético de este virus no es suficiente y requiere de otra serie de factores contribuyentes para participar en la progresión carcinogénica.

Virus de Epstein Barr. Presente en todas las poblaciones humanas, después de una serie de análisis serológicos se determinó su mayor porcentaje en los casos de cáncer. De acuerdo a los estudios clínicos realizados en las últimas décadas se ha descubierto que los pacientes inmunosuprimidos, es decir aquellos sometidos a algún tipo de trasplante presenta una mayor susceptibilidad a la transformación neoplásica celular.

Debido al uso de medicamentos específicos para el control de los trasplantes se aumenta el riesgo de cáncer ya que la células B se encuentran en la respuesta humoral del organismo. En los pacientes inmunosuprimidos la presencia del virus de Epstein Barr permite la proliferación y supervivencia de las células linfoides y las células neoplásicas, quizás esta sea una de las razones por la cual este tipo de individuos presenta un marcado incremento en la incidencia de los linfomas no Hodgkin y otros cánceres como el melanoma de piel y sarcoma de Kaposi. (Devita y cols.,1996)

- **Factores físicos**

En la era moderna la población humana esta expuesta cada vez más a diversas fuentes de radiación hechas por el hombre o potencializadas por el mismo. Diferentes estudios han demostrado los riesgos de inducción del cáncer derivados de la exposición a dichas fuentes de radiación, por tal

motivo, se han determinado como factores físicos los siguientes tres agentes: la radiación ionizante, la radiación UV.

La radiación ionizante produce efectos biológicos sobre los tejidos, que están determinados por la intensidad de dicha radiación y la cantidad de energía absorbida por este, como son: aberraciones cromosómicas, letalidad celular, transformaciones oncogénicas *in vitro* o la inducción de cáncer *in vivo*. Aunque no existe una prueba clara de la influencia de los factores genéticos sobre el cáncer inducido por la radiación, existen algunas pruebas sugestivas que demuestran que esta radiación puede causar rotura en la doble hélice del ADN que puede ser eficaz o no, de acuerdo a la separación de los acontecimientos de ionización. Las fuentes de radiación más comunes son: cósmica, terrestre, interna y la fabricada por el hombre (rayos X, medicina nuclear). Los efectos genéticos y el hecho de que la radiación induzca al cáncer son considerados como efecto tardío, pues la intensidad del efecto es independiente de la dosis. La incidencia natural del cáncer generalmente es mayor cuando la exposición se produce a edad temprana. La contribución de la radiación a la medicina es trivial, pues, así como presenta ventajas en el diagnóstico, tiene desventajas al inducir la formación de tumores malignos mortales o no. El cáncer con frecuencia es el resultado de la destrucción de un oncogen o la delección de un gen supresor, pero se sabe que la radiación es muy eficaz para producir delecciones y translocaciones cromosómicas,

pero menos eficaz en las mutaciones puntuales no siendo aun demostrado.
(Devita y cols., 1996)

En cuanto a la radiación ultravioleta solar, constituye un potente agente medio ambiental que lesiona el ADN e induce al cáncer de piel que es el tipo de cáncer más frecuente en el ser humano (cáncer de células basales y cáncer de células escamosas). La capa de ozono es una capa absorbente que impide el paso de la radiación UV de la estratosfera a la tierra y a la población humana y, su destrucción puede aumentar la incidencia de cáncer de piel.

Nuestra defensa contra la mutagénesis y carcinogénesis inducida por la radiación UV es una reparación eficaz del ADN, que depende de la naturaleza de la lesión, pero el proceso comprendido es la escisión de nucleótidos mediante el cual se eliminan las bases lesionadas y los nucleótidos adyacentes y se sintetizan nuevas bases en una reacción dependiente del molde. El cáncer inducido por la radiación UV se divide en: dominado por la radiación UV y, otro puramente dependiente del tiempo de exposición.

- **Factores hormonales**

La activación de oncogenes o inactivación de genes supresores tumorales produce una secuencia de cambios genéticos que terminan en un fenotipo maligno, esta alteración se produce antes del desarrollo del tumor donde se incluye la pérdida o inactivación de varios genes supresores tumorales durante la mitosis. Algunos factores hormonales que influyen en el riesgo de aumentar la presencia de cáncer de seno son: la menarquia precoz, edad tardía de la menopausia, y terapia hormonal sustitutiva, debido a que hay una mayor producción de estrógenos, progesteronas y estradiol, hormonas ováricas importantes en la patogénesis del cáncer de seno. (Devita y cols., 1996)

- **Factores químicos**

Según Stuar y cols. (1996), los factores de riesgo del cáncer no son solamente genéticos sino también relacionados con el estilo de vida y el entorno ambiental, viéndose así que los carcinógenos químicos tienen especificidad sobre las células epiteliales causando daños genotóxicos.

Se encontró que el exceso del cocinado de carnes, aves y pescados a altas temperaturas produce un aumento de aminas aromáticas heterocíclicas, agentes químicos importantes en la génesis del cáncer, como las

nitrosaminas que son agentes químicos específicos del tabaco.(Stewart 2003).

1.4.3 CAVIDAD ORAL

La cavidad oral localizada por debajo de las fosas nasales y por delante de la laringe, se deriva embriológicamente del estomodeo ectodérmico y constituye el primer segmento del aparato digestivo. Se encuentra conformada por siete partes: labios, lengua, piso de la boca, mucosa bucal, encías, triángulo retromolar y paladar. Como toda cavidad orgánica que se comunica con el exterior está tapizada por una membrana de superficie húmeda denominada mucosa bucal, la cual está integrada por dos capas de tejidos estructural y embriológicamente diferentes: una capa superficial constituida por tejido epitelial, de origen ectodérmico (el epitelio) y otra capa subyacente de tejido conectivo de origen estomesenquimatoso (la lámina propia o corion). (Gómez de Ferraris y col., 2002) (Weiss y col., 1993)

En la boca hay tres tipos de mucosa:

- Mucosa de revestimiento: Cumple una función de protección. El epitelio es de tipo no queratinizado; con un corion laxo o semilaxo y presenta una submucosa bien definida.

- **Mucosa Masticatoria:** Con probable ausencia de submucosa, puede ser queratinizada o paraqueratinizada con numerosas crestas epiteliales y en contacto directo con el tejido óseo.
- **Mucosa Especializada:** Se presenta en ciertas regiones de la lengua. Se refiere a la mucosa relacionada a los receptores del gusto.

Histológicamente la mucosa bucal tiene tres partes: epitelio, lámina propia y submucosa. Dentro de los epitelios podemos encontrar: escamoso estratificado no queratinizado (piso de boca, mucosa labial, paladar blando, carrillo, cara ventral de la lengua), epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado (labio zona intermedia y encía) y, epitelio escamoso estratificado ortoqueratinizado (paladar duro, labio borde rojo y encía). (Abramovich, 1997)

El epitelio plano estratificado queratinizado está constituido por dos tipos de poblaciones celulares: la población intrínseca, propia del epitelio formada por los queratinocitos y la población extrínseca ajena al epitelio. (Gómez de Ferraris 2002)

1.4.3.1 Componente celular del epitelio oral. Conformado por el queratinocito:. Reciben este nombre las células del epitelio destinadas a queratinizarse. Durante su evolución sufren una migración desde las capas

más profundas hasta la superficie, luego de producida la mitosis pueden permanecer en la capa basal o dividirse nuevamente antes de migrar hacia el exterior, transformándose así en una célula especializada. Los queratinocitos forman las 4 capas que integran el epitelio bucal: capa basal, estrato espinoso, estrato granuloso y capa córnea.

- La capa basal es la más profunda y está constituida por una sola capa de células cuboidales o cilíndricas, también presentan queratinocitos que son los responsables de la formación de la lámina basal que hace parte de la membrana basal.
- El estrato espinoso está constituido por múltiples hileras de queratinocitos, a este nivel estas células son mitóticamente activas como a nivel del estrato basal, los queratinocitos contienen gránulos citoplasmáticos de secreción que se denominan gránulos de cubierta de membrana. (Garnert y col., 1997)
- La capa granulosa está por encima del estrato espinoso y está constituido por una o varias hileras de células que contienen los gránulos de queratohialina, esta capa es la zona en la que comienza la degeneración del núcleo y de los diferentes organelos celulares. Las células que pertenecen a este estrato desarrollan una importante actividad sintética de proteína de

envoltura, lípidos, antígenos, receptores relacionados con el proceso de queratinización.

- La capa córnea, tiene como principal componente la queratina, se encuentra constituido por células planas sin núcleo evidente, el queratinocito en esta capa cubre un área de mayor superficie que la célula basal de la cual se forma y su membrana plasmática es más gruesa que en los queratinocitos de las capas más profundas. El queratinocito presenta un ciclo de renovación de 10 a 14 días, que corresponde al periodo durante el cual ésta célula se desplaza desde la capa basal hasta la capa cornea y se exfolia. La proliferación de la mucosa es muy controlada, de manera que la producción de queratinocitos en la capa de células basales comprende la pérdida en el estrato córneo por exfoliación. Normalmente pasan cerca de diez a catorce días desde el momento en el que una célula recién formada deja la capa de células basales hasta que es exfoliada. (Lodish y col., 2002).

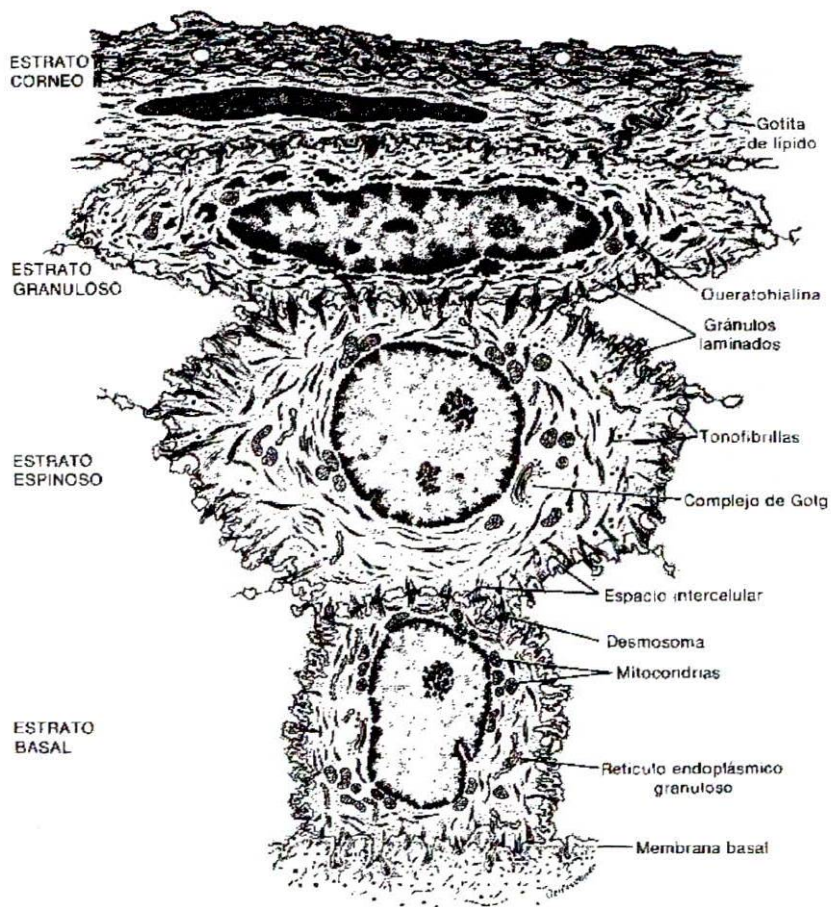


Figura 1: Esquema del epitelio escamoso estratificado
Queratinizado. (Ham, 1.975)

Función del queratinocito: Este tipo celular posee una importante actividad secretora en reposo, segregando interleuquina-1, ocasionando que el queratinocito se transforme en queratinocito activado cuyos productos son:

- a) Interleuquina-1: cuya principal función es servir de mediadora en la respuesta inflamatoria del huésped en la inmunidad natural;
- b) Factor transformador del crecimiento (TGF): el cual puede inhibir o estimular la

proliferación de muchos tipos de células; y, c) Factor de necrosis tumoral (TNF): que es un mediador de la inmunidad natural y adquirida, actúa en las respuestas inmunitarias específicas en la inflamación aguda. (Abbas y cols., 1995)

1.4.4. CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE CAVIDAD ORAL

El carcinoma de células escamosas en cavidad oral es una de las neoplasias mas frecuentes en Colombia de acuerdo a la estadística del Instituto Nacional de Cancerología. Este tumor se origina del epitelio plano estratificado, que inicia con un aumento del núcleo celular, llegando a una displasia leve luego alcanza la capa basal. Este carcinoma se caracteriza por anormalidad celular, invasión del grosor total del epitelio y ruptura de la membrana basal, con invasión de células anormales en el tejido conectivo y, se manifiesta clínicamente en sus etapas iniciales como una inflamación persistente con o sin dolor en un área determinada, en ocasiones puede presentarse una tumoración visible y palpable, sin embargo, su apariencia clínica más frecuente es una ulcera persistente en labio o mucosa bucal presentando en sus etapas avanzadas los siguientes signos: células escamosas mal diferenciadas, se ve al microscopio como una masa totalmente desorganizada de células francamente anormales con poca uniformidad, son por lo general más agresivos. (Lynch y col., 1997) (Kumar y cols., 1997) (Piñeros y cols., 2002)

1.4.4.1 Epidemiología del Carcinoma Escamocelular Oral. Es el tipo más común en cavidad oral. El cáncer de cavidad oral se presenta en un 2.3% de la población mundial según los nuevos casos de cáncer estimados por Gander *USA 2001*, siendo más frecuente en los hombres con una relación de 3:1 con respecto a las mujeres. (Jemal y col., 2002) (Weinberg y col., 2002)

En Colombia, de acuerdo a la distribución topográfica, la zona más afectada corresponde a las otras partes de la lengua diferente a la base, observándose una prevalencia de 24 casos, 14 en hombres y 10 en mujeres, de acuerdo con la estadística por distribución de casos nuevos de cáncer según la localización y el diagnóstico histológico del Instituto Nacional de Cancerología publicado en el año del año 2002. (Piñeros y col.2002)

1.4.4.2 Etiología del carcinoma escamocelular oral. Aunque no se ha determinado una etiología específica, existen factores de riesgo que predisponen a su desarrollo como son: a) agentes externos, b) virus, c) hongos y, d) energía radiante.

El rol de los agentes exógenos es muy importante; tal es el caso del tabaco, descrito como un factor etiológico directo que actúa sobre la enfermedad; es así, como en la Costa Atlántica en las últimas décadas se ha observado un incremento, especialmente en la población femenina, debido al uso de tabaco masticado y al tabaco fumado al revés. (Martínez y col., 2000)

La prevalencia del carcinoma escamocelular oral en nuestro país esta relacionada con las formas de consumo (como lo son: fumarlo y masticarlo) presentes en diferentes regiones que contribuyen en la etiología multifactorial.

Los pacientes fumadores de tabaco o pipa tienen mayor vulnerabilidad a desarrollar cáncer en cualquier parte de la boca pero en especial en el labio inferior, mientras que el consumo de tabaco no fumado aumenta la probabilidad a nivel de la mucosa bucal y la encía; cabe resaltar que en las últimas décadas el incremento de mujeres con cáncer oral se ha presentado por la correlación directa del consumo de cigarrillo o tabaco. (Martínez y col., 2000) (Connolly y col., 1996) (Morris y col., 2001)

El tabaco combinado con alcohol conlleva a un riesgo significativamente mayor que el consumo de cualquiera de estas sustancias por separado, por esta razón, el alcohol es considerado un factor contribuyente en la evolución de esta neoplasia, sin olvidar que el factor más importante es la alteración a nivel genético. (Campbell y col., 1997)

El alcohol es considerado como un iniciador de la enfermedad debido a la irritación que produce en la mucosa oral, sin embargo, es muy difícil determinar la predisposición que ocasiona este factor exógeno ya que

generalmente los pacientes positivos a este cáncer tienen antecedentes de los dos hábitos ya mencionados. (Morris y col., 2001) (Flaiz y col., 1995) (Allen y cols., 1995)

Diversos estudios han comprobado la presencia de algunos tipos de virus DNA (tipo 16 y 18) del papilomavirus humano en el carcinoma escamocelular, que ocasionan acumulación de alteraciones cromosomales interviniendo en la proliferación de este tipo de cáncer. (Klussmann y col., 2001)

Por inmunohistoquímica se ha detectado, en especímenes de biopsia del carcinoma escamocelular en cavidad oral, la asociación del virus del herpes simple, virus de Epstein Barr, y los tipos 16 y 18 del Papilomavirus humano como cofactores de la carcinogénesis.

Algunos microorganismos asociados con el cáncer bucal son el hongo *Cándida Albicans* (presunción que se basa en la capacidad de producir un carcinógeno: la N- nitro-sobencilmetilamina), el *Treponema Pallidum* se asociaba con el carcinoma escamocelular de cara dorsal de la lengua cuando los pacientes eran tratados con compuestos arsenicales, el virus de Epstein Barr y el Citomegalovirus. (Atula y col., 1996) (Regezi 2001)

La luz ultravioleta hace parte de los factores de riesgo de este cáncer, la dosis acumulativa de la luz solar, las terapias con radiación y la magnitud de la radiación pueden contribuir y aumentar la susceptibilidad del individuo a desarrollar este tipo de neoplasias. (Flaiz y col.,1995)

1.4.4.3 Tipos de Carcinoma Escamocelular Oral. La mayoría de los cánceres que proliferan en la cavidad oral son de origen epitelial, y de acuerdo al tipo de epitelio del cual se derivan se denominan: carcinoma escamocelular y de tejido glandular.

A. Carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide): según Wahi en 1972, de acuerdo al grado de queratinización se clasifican en:

- Carcinoma indiferenciado.
- Carcinoma moderadamente diferenciado.
- Carcinoma bien diferenciado. (Stewar 2003).

Algunas de sus variantes son:

- Carcinoma verrucoso.
- Carcinoma sarcomatoide.
- Linfopitelioma.

Clasificación de las Lesiones seudosarcomatoides de la Cavidad Oral.	
Tipo	Descripción
Carcinoma Sarcomaotide	Malignidad epitelial bifásica; la metástasis puede ser unifásica o mixta.
Carcinoma de estroma Seudosarcomatoide.	Malignidad epitelial unifásica con reacción estromal atípica benigna; la metástasis es únicamente epitelial.
Reacción Estromal seudosarcomatoide sin carcinoma.	Benigna, reacción estromal atípica a la injuria y autolimitante.
Carcinoma por irradiación previa	Malignidad epitelial con potsirradiación estromal y epitelio atípico; metástasis solo a epitelio.
Carcinosarcoma	Rara verdadera malignidad heteróloga, tal vez no exclusivamente de origen glandular.

(Tawley y col., 1999) (Stewar 2003)

B. Carcinomas de origen glandular:

- Adenocarcinoma.
- Carcinoma mucoepidermoide.
- Carcinoma adenoquístico.
- Carcinoma de Células acinares.
- Carcinoma indiferenciado. (Tawley y col.,1999) (Kumar y col., 1999)

El carcinoma epidermoide o de células escamosas es la neoplasia maligna más común de la cavidad bucal. Aunque se produce en cualquier sector, dentro de la boca, hay ciertas zonas que son atacadas con mayor frecuencia que otras, por ejemplo:

- **Carcinoma Escamocelular de piel:** Se origina en los queratinocitos de la epidermis, es localmente invasivo, cuando el carcinoma no invade la membrana basal de la unión dermoepidérmica recibe el nombre de carcinoma *in situ*, que es caracterizado por células muy atípicas en todos los niveles de la epidermis; las personas inmunosuprimidas por quimioterapia y trasplantes de órganos, o quienes padecen xerodermia pigmentada están en mayor riesgo de presentar este tumor. (Kumar y col., 1999) (Tawley y col., 1999)

La principal característica clínica es una placa o nódulo hiperqueratósico descamativo que a menudo sangra o se ulcera, invade hacia la profundidad y da por resultado la fijación a los tejidos subyacentes. (Garnerth y col., 1997)

- **Carcinoma escamocelular Intraóseo Primario:** Es un proceso maligno odontógeno epitelial de mandíbula y maxilar, originado quizás en restos odontógenos; esta extraña lesión del adulto afecta con mayor frecuencia a los hombres que a las mujeres y tiene gran predominio por la mandíbula; su tasa de supervivencia a dos años es de un 40%, demostrándonos un mal

pronóstico. Al examen microscópico la mitad de esta patología muestra formación de queratina y la otra mitad nidos de células epiteliales con palizada en la periferia.

- Carcinoma de células escamosas en la mucosa oral:

1. Carcinoma de Labios: Es más frecuente en el labio inferior, pero con un mejor pronóstico, la mayor incidencia se presenta entre los 50 a los 70 años y se puede presentar de dos formas: a) sobre el borde rojo labial, asumiendo la forma de úlceras crónicas que no cicatrizan., b) como lesión exofítica a veces de naturaleza verrugosa. (Reggezi y col.,1999)

2. Carcinoma de Lengua: Es el proceso maligno intrabucal más común, es asintomático y solo en las últimas etapas cuando ocurre la invasión profunda, el dolor o la disfagia pueden ser pruebas importantes para el diagnóstico de esta patología. Se caracteriza por una úlcera indurada con bordes elevados que no cicatriza; siendo su localización más frecuente, la porción posterior del borde lateral de la lengua; su metástasis es a ganglios submandibulares o yugolodigástricos en el ángulo mandibular. (Reggezi y col., 1999)

3. Carcinoma de Piso de boca: Se presenta en hombres fumadores, alcohólicos crónicos y de edad avanzada, el cuadro clínico es una úlcera

indurada que no cicatriza; en ocasiones la lesión se infiltra en el tejido blando del piso de la boca ocasionando una reducción en la movilidad de la lengua. (Reggezi y col.,1999)

4. Carcinoma de la mucosa bucal y de la encía : Su principal factor etiológico es el habito de masticar tabaco, su cuadro clínico puede variar desde una placa blanca hasta una ulcera que no cicatriza o una lesión exófitica como el carcinoma verrugoso, el cual se presenta como una masa de base ancha en forma de verruga de crecimiento lento y bien diferenciado. (Reggezi y col.,1999)

5. Carcinoma de Paladar: Se presenta como placas asintomáticas de color rojo o blanco o masas queratosicas, en ocasiones se observan úlceras y es mas frecuente en hombres de edad avanzada. Con frecuencia en los carcinomas bucales se observa perlas de queratina y queratinización de las células individuales, siendo típica la invasión a estructuras subyacentes en la forma de pequeños nidos de células hipercromáticas, se observan variaciones en el numero de mitosis, en el pleomorfismo nuclear y en la cantidad de queratinización. (Reggezi y col., 1999)

1.4.4.4 Codificación. De acuerdo con las reglas generales de la UICC – TNM y según la localización anatómica del carcinoma escamocelular en cavidad oral se ha establecido la siguiente codificación:

1. Superficie mucosa del labio superior: código T.140.3
2. Superficie mucosa de labio inferior: código T. 140.4
3. Superficie mucosa de carrillos: código T. 145.0
4. Área retro molar: código T. 145.6
5. Surco alveolar vestibular superior e inferior: código T.145.1
6. Encía y alvéolos superiores: código T. 143.0
7. Encía y alvéolos inferiores: código T.143.0
8. Paladar duro: código T. 145.2
9. Superficie dorsal de la lengua: código T. 141.1
10. Borde lateral y anterior de la lengua: código T. 141.2
11. Superficie ventral de la lengua: código T. 141.3
12. Zona de unión de la lengua: código T. 141.3
13. Glándula lingual: código T.141.6
14. Piso de la boca: código T. 144

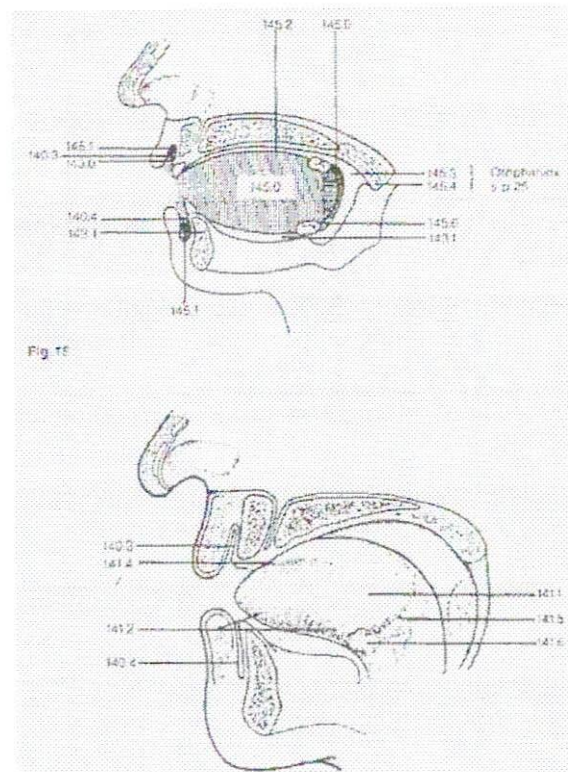


Figura 2: Clasificación del carcinoma escamocelular oral por la UICC-TNM en 1.985.(Spiessl y cols., 1.985)

1.4.4.5. Estadificación. El sistema de estadificación TNM es usado para comparar los resultados de los pacientes, el valor pronóstico y el adecuado diseño de los regímenes de tratamiento. T se refiere al tamaño del tumor en el sitio primario, N se refiere al estado de la cadena cervical o nódulos linfáticos y M se refiere a la presencia o ausencia de metástasis a distancia. (Joseph, 2004)

T = Extensión del tumor primario

N = Estado de los nódulos linfáticos regionales

M = Metástasis

Clasificación clínica TNM

T Tumor primario

Tis Cáncer preinvasivo (carcinoma *in situ*)

T0 No hay evidencia de tumor primario

T1 Tumor de 2 cm o menos de diámetro

T2 Tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm

T3 Tumor de más de 4 cm

T4 Tumor sin extensión a hueso, músculo, piel, antro, cuello, etc

Tx Requerimiento mínimo para valorar el tumor primario

N Nódulos linfáticos regionales

N0 No hay evidencia de nódulos linfáticos regionales involucrados

N1 Evidencia de nódulos linfáticos regionales involucrados móviles homolateral

N2 Evidencia de nódulos linfáticos regionales involucrados móviles contralaterales o bilaterales

N3 Evidencia de nódulos linfáticos regionales involucrados inmóviles

Nx Requerimiento mínimo para valorar los nódulos regionales

M Metástasis a distancia

M0 No hay evidencia de metástasis a distancia

M1 Evidencia de metástasis a distancia

Mx Requerimiento mínimo para valorar la presencia de metástasis

Estadificación

Estadío 1 T1 N0 M0

Estadío 2 T2 N0 M0

Estadío 3 T3 N0 N1 M0

Estadío 4 T1 T2 T3 T4 N1 M0 Cualquier T N0 N1 M0 Cualquier T N2 N3 M0

Cualquier N M1

1.4.5 COMPONENTES CELULARES IMPLICADOS EN LA CARCINOGENESIS

1.4.5.1 Membrana Celular. La membrana celular o membrana citoplasmática representa el límite entre el medio extracelular y el intracelular. Es una película continua formada por una doble capa de moléculas de lípidos y proteínas, de entre 4 y 5 nanómetros (NM) de espesor y actúa como una barrera selectiva, reguladora de la composición química de la célula. La mayor parte de los iones y moléculas solubles en agua son incapaces de cruzar de forma espontánea esta barrera, y precisan de la concurrencia de proteínas específicas de transporte o de canales proteicos.

La membrana celular tiene como funciones principales:

a. Transporte: Establecer un sistema de transporte para que exista intercambio de la materia entre el interior y su ambiente externo.

b. Reconocimiento y comunicación: Se realiza en la superficie celular que está determinada por la parte proteica de la membrana, a estas proteínas se les llaman receptores, que están conectados a sistemas internos que se activan cuando la sustancia o ligando se une a la superficie de la membrana.

Estructura de la membrana celular:

1. Los lípidos: Son el 50% de la composición de la membrana celular y dentro de los tipos mas importantes encontramos: fosfolípidos, glucolípidos y colesterol. Todos ellos tienen carácter anfipático; es decir que tienen un doble comportamiento, parte de la molécula es hidrófila y parte de la molécula es hidrófoba.

2. Hidratos de carbono: Se sitúan en la superficie externa de las células eucariotas por lo que contribuyen a la asimetría de la membrana. Estos hidratos son oligosacáridos unidos a los lípidos (glucolípidos), o a las proteínas (glucoproteínas). Esta cubierta de hidratos representa la identidad de las células, constituyendo la cubierta celular, a la que se atribuyen funciones fundamentales:

- Protege la superficie de las células de posibles lesiones
- Confiere viscosidad a las superficies celulares, permitiendo el deslizamiento de células en movimiento, como, por ejemplo, las sanguíneas.

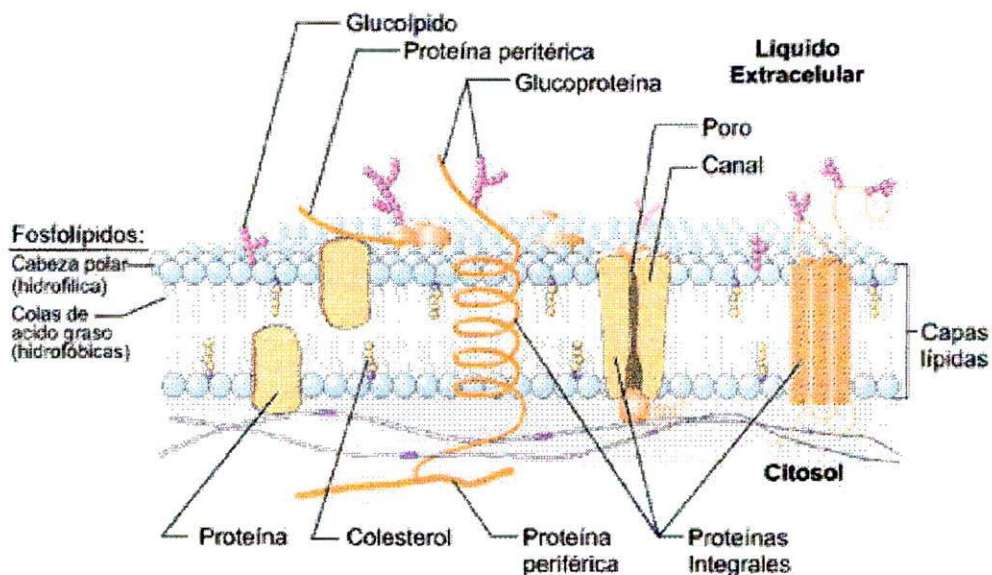
- Presenta propiedades inmunitarias, por ejemplo los glúcidos del glucocálix de los glóbulos rojos representan los antígenos propios de los grupos sanguíneos del sistema sanguíneo ABO.
- Interviene en los fenómenos de reconocimiento celular, particularmente importantes durante el desarrollo embrionario.

3. Las proteínas de la membrana están suspendidas en forma individual o en grupos dentro de la estructura lipídica, formando los canales por los cuales entran a la célula en forma selectiva ciertas sustancias. Las proteínas de la membrana son:

Proteínas periféricas o extrínsecas: localizadas a un lado u otro de la bicapa lipídica, no son parte esencial de la estructura de la membrana celular, asociadas a la membrana por débiles enlaces de hidrogeno, ya sea a las cabezas hidrofílicas de los lípidos o con más frecuencia a las porciones hidrofílicas de las proteínas integrales sobresaliendo de la doble capa. (Karp, 1987)

Proteínas integrales: Las proteínas que penetran en los lípidos reciben el nombre de proteínas integrales o intrínsecas. Estas proteínas presentan núcleos hidrofílicos y superficie hidrofóbica, de la misma manera, poseen residuos de aminoácidos en su parte superior lo que les permite salir más

allá de la doble capa de lípidos. Estas proteínas se conocen como “receptores de superficie” que actúan como amplificadores de señales extracelulares. Estos receptores presentan sitios de unión altamente específicos para unirse con moléculas señaladoras extracelulares (ligandos). Por ejemplo, algunos receptores de superficie se encuentran asociados a canales iónicos que se abren cuando el receptor está ocupado por el ligando; otros, atraviesan la membrana y activan o inhiben enzimas celulares de la superficie interna de la membrana, iniciando así el proceso de transducción de señales. (Lehninger y cols., 1995)



Receptores de Membrana:

Los receptores de la membrana plasmática pueden dividirse en dos partes: Los que originan la incorporación de una sustancia unida (el ligando) dentro de la célula y los que dan lugar a la incorporación sin incluir a la molécula mensajera.

La presencia de un receptor establece que una célula responda o no a una molécula señaladora (por ejemplo: hormonas, factores de crecimiento, etc) pero no necesariamente determina la naturaleza de la respuesta.

Los principales receptores de la membrana son:

A. Receptores asociados a proteínas G. Son un grupo de proteínas relacionadas estructural y funcionalmente, caracterizadas por tener siete hélices α transmembrana, en donde están disponibles como sustrato. La unión del ligando al dominio extracelular de estos receptores induce un cambio conformacional que permite al dominio citosólico del receptor unirse a una proteína G unida a la cara interna de la membrana plasmática. Esta interacción activa a la proteína G, la cual se disocia del receptor y transmite la señal a una "diana" intracelular que puede ser una enzima o un canal iónico. (Cooper, 2002)

Las proteínas G tienen la capacidad de unirse a nucleótidos de guanina; son heterotriméricas constituidas por tres subunidades designadas α , β y δ . Las subunidades β y δ son compartidas por numerosas proteínas G, que se diferencian en la subunidad α que poseen. (Lewin, 1996) (Cooper, 2002)

En el estado inactivo α se une a GDP (guanosina difosfato) formando un complejo β y δ . La unión del ligando induce un cambio en el receptor, cuyo dominio citoplasmático interacciona con la proteína G, la cual libera GDP y su intercambio por GTP (Guanosina trifosfato). La unidad α unida a GTP (ahora activada), se disocia de β y δ , que permanecen unidas formando un complejo $\beta\delta$. Tanto α GTP como el complejo $\beta\delta$ interaccionan con proteínas diana para dar lugar a una respuesta intracelular (Inhibiendo o activando). (Cooper, 2002)

B Receptores proteína-tirosina quinasa. Son receptores que se encuentran directamente acoplados a enzimas intracelulares, los cuales se autofosforilan en tirosina, treonina y serina. Esta familia incluye a la mayoría de receptores de los factores de crecimiento como por ejemplo: los receptores para EGF (Factor de crecimiento epidérmico), NGF (Factor de crecimiento neuronal) y, PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas), etc. Estos receptores comparten una estructura común: un dominio N - terminal extracelular de unión al ligando, una única hélice α

transmembrana y un dominio citosólico C – terminal con actividad proteína-tirosina quinasa. La unión del ligando al dominio extracelular del receptor activa el dominio quinasa citosólico, dando lugar a la fosforilación del propio receptor y de las proteínas diana intracelulares, que propagarán la señal. La asociación de las moléculas señal intracelulares con los receptores proteína-tirosina quinasas, se lleva a cabo a través de un dominio de la proteína que se une a péptidos específicos del receptor que contengan fosfotirosinas , este dominio es el SH2 (de Homología 2 Src) que se compone de cien aminoácidos aproximadamente. Esa unión de la proteína intracelular al receptor, tiene varios efectos: sitúa a las proteínas con dominios SH2 junto a la membrana plasmática, permite su interacción con otras proteínas, promueve su fosforilación y estimula su actividad enzimática. (Cooper, 2002)

Los factores de crecimiento son una especie de citoquina que actúan como reguladores de la división celular. Algunos factores de crecimiento son específicos de ciertos tipos celulares y estimulan la división tan solo de aquellas células que poseen receptores apropiados para cada uno de ellos, entre los que se cuentan a EGF, NGF, PDGF, linfoquinas (IL-1, IL-2, etc) y el interferón α . Existen también factores extracelulares que antagonizan los efectos de los factores de crecimiento, como el TGF β (Factor de crecimiento transformante δ) y el TNF (Factor de necrosis tumoral). (Zenke, 1998)

C. Receptores de citoquinas y proteína-tirosina quinasa no receptoras:

Muchos receptores, en vez de tener ellos mismos la actividad proteína-tirosina quinasa, actúan estimulando a proteína tirosina quinasas a las que están unidas covalentemente. Esta familia de receptores está constituida por la proteína Src y otras ocho proteínas relacionadas. Src, se identificó originalmente como la proteína oncogénica del virus del sarcoma de Rous y fue la primera proteína con actividad proteína-tirosina quinasa que se descubrió. Además, los receptores de citoquinas están asociados a proteína-tirosina quinasas no receptoras que pertenecen a la familia Janus o familia JAK. Los miembros de la familia JAK parece que se requieren universalmente en la señalización a partir de receptores de citoquinas, lo que indica que las quinasas de la familia JAK son esenciales para acoplar estos receptores a la fosforilación de las tirosinas de las dianas intracelulares. (Cooper, 2002)

1.4.5.2 Retículo Endoplasmático. Hace parte de los organelos celulares y es definido como una red de vesículas aplanadas, vesículas redondeadas y tubulos que frecuentemente se anastomosan entre si, este organelo generalmente constituye la mayor membrana de las células eucarióticas.

El retículo endoplásmico tiene por función la síntesis de muchos lípidos de membrana y proteínas, además se encarga de transportar y fabricar materiales dentro de las células eucarióticas, poseen un espacio interno llamado lumen que se halla en continuidad con la membrana nuclear.

Existen dos clases de retículo endoplásmico:

Retículo Endoplásmico Granular o Rugoso: Las membranas presentan adheridas a su superficie externa, pequeñas partículas electro densas denominadas ribosomas, es allí donde se inicia la transducción de una serie de proteínas, que han de ser secretadas por las células. Este tipo de retículo se encuentra frecuentemente en células especializadas en la producción de proteínas de secreción.

Los sistemas que posee el retículo endoplásmico rugoso se encuentran intercomunicados de manera que parece constituir un sistema continuo en el citoplasma.

Retículo Endoplásmico Liso:

En este se localiza la síntesis y metabolismo de ácidos grasos y fosfolípidos, también interviene en la absorción de calcio para mediar en algunos tipos de actividad celular. La cantidad de este tipo de organelos varía según la célula. El retículo endoplásmico liso contiene una serie de enzimas que modifican, o destoxifican sustancias químicas tales como pesticida o carcinógenos, convirtiéndolos en productos conjugados más solubles que pueden ser secretados por el organismo. (Cooper G, 2002).

1.4.5.3 Ribosomas. Partículas con un diámetro que oscila entre 15 a 20 nm constituidas especialmente por ácido ribonucleico y proteínas, puede no

encontrarse adheridos a la membrana del retículo y presentarse en el citoplasma o acumulados en aspecto de roseta llamados poliribosomas.

En la célula eucariótica, las subunidades que forman los ribosomas se sintetizan en el nucleolo, una vez formados estas subunidades atraviesan los poros nucleares y son funcionales solo en el citoplasma, cuando se unen las dos subunidades a una molécula de ARN.

Los ribosomas pueden encontrarse en el retículo endoplásmico rugoso, en la membrana nuclear y en el citósol, en este último las agrupaciones reciben el nombre de polisomas. (Cooper G, 2002).

Función del ribosoma:

Síntesis proteica: Comienza con la iniciación que tiene lugar cuando una cadena de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que lleva información del ácido desoxirribonucleico (ADN) y este indica al ribosoma como debe enlazar los aminoácidos para formar una proteína, posteriormente dos moléculas de ácido ribonucleico de transferencia (ARNt) se unen al ARNm formándose un enlace peptídico. (Lodish y col., 2002)

1.4.5.4 Aparato De Golgi. Se conoce con este nombre un sistema de cavidades que se presentan cerca del núcleo de la célula y que en

ocasiones se halla comunicado con el retículo endoplásmico, también es conocido como una organelo membranoso, que consta de un numero de sacos aplanados minúsculos (saculos) contruidos de membranas. Muchas veces cuando están juntos forman una estructura más grande y compleja conocida como el cuerpo de Golgi. Por esta razón cada saculo forma un compartimiento separado de manera que el Aparato de Golgi es una organela multicomportamental. (Cooper G, 2002)

Localización: Dicho organelo esta situado entre retículo endoplásmico y la membrana plasmática por intermedio de vesículas secretoras.

Funciones:

- ◆ Secreción de proteínas producidas en los polisomas del retículo endoplásmico rugoso.
- ◆ Elabora diversos azúcares y almacena sustancias producidas por el retículo endoplásmico para enviar al exterior.
- ◆ En las células vegetales segrega la celulosa, constituyente de la pared celular.
- ◆ Es el fabricante de productos químicos de la célula produce celulosa, carbohidratos, saliva y moco.
- ◆ Ocurre la glicosidación de proteínas y lípidos para producir glicoproteínas y glicoesfingolipidos.

- ♦ El Aparato de Golgi esta involucrado en el mantenimiento de las membranas de las células debido a que esta produciendo y empaquetando las proteínas de las células. (Cooper y col., 2002)

1.4.5.5 Membrana Nuclear. Corresponde a una red de fibras residuales que proporciona un soporte estructural al núcleo y organiza el ácido desoxirribonucleico (DNA) e interviene en el transporte del ácido ribonucleico mensajero. La envuelta nuclear separa el contenido del núcleo del citoplasma y proporciona una barrera selectiva que impide el libre paso de las moléculas entre el interior nuclear y el citoplasma, manteniéndolos como dos compartimientos metabolitamente independientes. Los únicos canales en la envuelta nuclear están representados por los complejos de los poros nucleares que permiten un intercambio controlado de moléculas entre el núcleo y el citoplasma. El tráfico selectivo de proteínas y ácido ribonucleico selectivo través de los complejos de poro nucleares no solo mantiene la composición interna del núcleo sino que tiene un papel clave en la regulación de la expresión génica. (Cooper y Col, 2002)

- **Estructura de la membrana nuclear**

La membrana nuclear es un bicapa fosfolipídica, permeable solo a pequeñas moléculas apolares La membrana nuclear interna tiene proteínas únicas que son específicas para el núcleo. Esta constituida por dos membranas nucleares, la lamina nuclear en su cara interna y por los complejos de poro

nuclear. El núcleo está delimitado por un sistema de dos membranas concéntricas, las membranas nucleares internas y externas. La membrana nuclear externa se continúa con la membrana del retículo endoplásmico y son funcionalmente similares, también posee ribosomas adheridos a su superficie citoplasmática.

Subyacente a la membrana nuclear interna se localiza la lámina nuclear una red fibrosa que proporciona soporte estructural al núcleo y esta compuesta por una o varias proteínas relacionadas llamadas Láminas. Las cuales se unen a las cromatinas y median la interacción de esta con la envuelta nuclear. (Cooper y col., 2002)

1.4.5.6 Núcleo. Es el principal componente celular y orgánulo de mayor tamaño, posee una estructura interna que sirve de almacén de la información genética y como centro de control celular. Contiene casi todo el ácido desoxiribonucleico que posee la célula, lo mismo que los mecanismos para la síntesis de ácido ribonucleico, la replicación del ADN, la transcripción del RNA y solo la última etapa de la expresión génica tiene lugar en el citoplasma. El núcleo parece tener una estructura interna que organiza el material genético y localiza algunas funciones nucleares en sitios concretos, fijo a dos membranas lipídicas, albergan tres componentes principales: nucleolo, cromatina y material genético. (Cooper, 2002)

- **Nucleolo**

Corresponde al sitio donde se transcriben los genes del ácido ribonucleico de transferencia y donde se ensamblan las subunidades ribosómicas, el nucleolo, consta de tres regiones diferenciadas: el centro fibrilar, el componente fibrilar denso y el componente granular. En el centro fibrilar se localizan los genes para los ARN ribosomal y su transcripción ocurre en la zona que limita el centro fibrilar y el componente fibrilar denso, el procesamiento del pre ARN ribosomal empieza en el componente fibrilar denso, donde el ARNr se ensambla con las proteínas ribosómicas para formar una unidad preribosomica casi completa preparada para ser transportada al citoplasma. (Tamarin y col., 1996)

- **Cromatina**

Es una masa de proteínas dispuestas en un complejo compacto, cuya unidad estructural primaria son los nucleosomas, también posee una serie de proteínas (histonas) que hacen parte de la estructura del nucleosoma. La cromatina se condensa durante la mitosis para formar los cromosomas metafísicos que se distribuirán a los núcleos hijos. Durante la interfase una parte de la cromatina (heterocromatina) permanece condensada y es transcripcionalmente inactiva y contiene secuencias de ADN altamente repetitivas como aquellas presentes en los telómeros y centrómeros. El resto de la cromatina (eucromatina) se encuentra descondensada y distribuida por

todo el núcleo, durante la interfase los genes se transcriben y el ADN se replica como preparación para la división celular.

▪ **Material Genético:**

Ácidos Nucleicos

Los ácidos nucleicos son una secuencia de nucleótidos ligada químicamente, con tres tipos de componentes: un glúcido de cinco átomos de carbono (desoxirribosa en el DNA, ribosa en el RNA), una base nitrogenada y fosfato. Las bases nitrogenadas son de dos tipos: pirimidinas y purinas. Los ácidos nucleicos se sintetizan a partir de cuatro bases: dos purinas formadas por adenina y guanina presentes en el ADN Y ARN y dos pirimidinas que el ADN son la citosina y timina y en el ARN son la citosina y el uracilo. (Lodish y col., 2002)

En los ácidos nucleicos hay dos tipos de pentosas que diferencian al ADN del ARN. En el ADN la pentosa es la 2 desoxirribosa y en el ARN es la ribosa.

ACIDO DESOXIRIBONUCLEICO (ADN)

Es un ácido nucleico que está compuesto por una base nitrogenada formada por átomos de carbono y nitrógeno; una pentosa, y un grupo fosfato.

El ADN, está formado por una doble hélice que contiene dos cadenas de nucleótidos, transporta la información en la secuencia lineal de sus nucleótidos ubicadas de manera que siempre las purinas están opuestas a

las pirimidinas, y se unen por medio de puentes de hidrogeno donde la guanina solo puede formar puente de hidrogeno con citosina y las adenina solo con timina denominándose emparejamiento de bases.

REPLICACION O SINTESIS DEL DNA

Equivale al proceso de desembrollamiento de la doble hélice y de esta manera cada cadena podría formar una nueva hélice doble, al actuar como molde para la síntesis de una nueva cadena. Durante este proceso de replicación “ las unidades de replicación se conocen como replicones cada replicon se aplica una sola vez en cada ciclo celular “ la adenina debe emparejarse con la timina dando lugar a un par de bases A-T y en la cadena molde de timina se empareja con adenina dando asi lugar a otro par de bases A-T este proceso debe repetirse en cada par de bases de la hélice doble de una molécula de DNA este mecanismo se le llama replicación semiconservativa, por que si bien no se conserva la hélice doble en la replicación si lo hace cada una de las dos cadenas. Cada molécula de DNA hija tiene una cadena molde intacta y una cadena recién replicada intacta, sin embargo esta no es la única manera en que podría darse la replicación, existen dos formas de replicación alternativa que son: conservativa y dispersiva. (Tamariny cols., 2002)

En la replicación conservativa la doble hélice completa actúa como molde de una nueva, una molécula hija consistiría en el DNA paterno original y la otra

molécula hija debería ser DNA totalmente nuevo. En la replicación dispersiva, algunas partes de la doble hélice original se conservan y otras no. (Oliva y col., 2002)

Es importante tener en cuenta que los errores que se producen durante la replicación del DNA, pueden ser la causa de alteraciones del genoma, por ende cualquier cambio en la secuencia del DNA constituye un error genético o mutación.

Las mutaciones pueden involucrar a varios pares de bases como ocurre en la pérdida de grandes fragmentos (deleciones) o comprometer una sola base (mutaciones puntuales), a estos dos tipos de mutaciones se les conoce como mutaciones génicas.

Las mutaciones puntuales pueden originarse como consecuencia del mal funcionamiento de uno de los sistemas celulares que replican o reparan el ADN o pueden ser la consecuencia directa de una interferencia química como una de las bases del ADN. Hay dos tipos de mutaciones puntuales:

- ♦ Transición: sustitución de una pirimidina por otra o de una purina por otra.
- ♦ Tras versión: donde una purina es remplazada por una pirimidina y viceversa.

Al nivel del cáncer, los agentes que lesionan el ADN (mutagenos) actúan con frecuencia como carcinógenos. (Oliva y col., 2002)

REPARACION DEL DNA

Si una cadena de DNA se rompe mediante radiaciones u otros agentes, la reparación se efectúa por una serie de reacciones enzimáticas. La síntesis de reparación protege en cierta medida de las roturas cromosómicas espontáneas inducidas por la radiación natural y por consiguiente puede desempeñar una función evolutiva. (Lodish y col., 2002)

ACIDO RIBONUCLEICO (RNA)

El RNA generalmente sirve de intermediario entre el DNA y las proteínas sin embargo puede ser funcional por si mismo.

La estructura del ácido ribonucleico es similar a la del DNA salvo que su contenido de azúcar es diferente por la ribosa y la base de uracilo que esta en lugar de la timina, en su estructura secundaria el RNA esta compuesto por una cadena simple y no por una doble hélice. El RNA se sintetiza mediante la transcripción a partir de un molde de DNA.

Funciones del RNA en la síntesis de proteínas:

- El RNA transporta las instrucciones codificadas por el DNA, y este proceso de síntesis proteica se denomina traducción porque la información en lenguaje de nucleótidos es traducida al lenguaje de aminoácidos.

Los tres tipos de moléculas de RNA llevan a cabo funciones diferentes pero cooperativas en la síntesis de proteínas y son:

1. El RNA mensajero (RNAm) transporta la información genética desde el DNA bajo la forma de una serie de palabras en código de tres bases, cada una de las cuales especifica un aminoácido particular. Lleva la información de la secuencia del DNA ribosomal donde el mensajero será traducido y especifica la secuencia lineal exacta de aminoácidos de una proteína y también señala donde comienza y termina la síntesis de la cadena proteica.

2. El RNA de transferencia (RNAt) es la clave para descifrar las palabras del código del mRNA. cada tipo de aminoácido tiene su propio tipo de tRNA, al que se une para ser transportado hasta el extremo creciente de una cadena polipeptídica, si la próxima palabra en código en el mRNA así requiere. Transporta los aminoácidos a los ribosomas donde tiene lugar en realidad la síntesis de proteínas.

3. El RNA ribosómico (RNAr) se asocia con proteínas para formar ribosomas. Estas estructuras complejas se desplazan físicamente a lo largo de la molécula de RNAm y catalizar la unión de los aminoácidos para formar las cadenas proteicas. También fijan los tRNA y distintas moléculas accesorias necesarias para la síntesis de proteínas. (Tamarin R ,1996).

El Transporte Selectivo De Proteínas

Este mecanismo se encuentra mejor caracterizado en el caso de las proteínas que son importadas desde el citoplasma al núcleo, estas proteínas, como son las histonas, ADN polimerasa, ARN polimerasa, factores de transcripción, factores de splicing y muchas otras, son las responsables de todas las características de la estructura y de la función del genoma.

Estas también se etiquetan para ser destinadas al núcleo con secuencias de aminoácidos específicos denominadas señales de localización nuclear que dirigen su transporte a través del complejo del poro nuclear.

La importancia de las proteínas a través del complejo del polo nuclear se pueden dividir funcionalmente en dos pasos, que se diferencian según requieran o no energía. En el primer paso que no requieren energía las proteínas que poseen señales de localización nuclear se unen al complejo del polo nuclear pero no pasan a través del polo. En esta etapa inicial las señales de localización nuclear son reconocidas por unas proteínas

citoplasmicas receptora, y el complejo sustrato receptor se une al poro nuclear.
(Lodish y col., 2002)

El segundo paso en el transporte al núcleo corresponde a la translocación a través del complejo del poro que es un proceso dependiente de energía.

COMPLEJO DEL PORO NUCLEAR

Corresponden, a los canales mediante los cuales pueden viajar pequeñas moléculas polares, iones y macromoléculas (proteínas y ARNs) entre el núcleo y el citoplasma.

Dependiendo de su tamaño las moléculas pueden pasar a través del complejo del poro nuclear mediante uno de dos mecanismos diferentes. Las moléculas pequeñas y algunas proteínas con un peso molecular inferior a 50KDa pasan libremente a través de la envuelta nuclear en ambas direcciones: Del citoplasma al núcleo o del núcleo al citoplasma indistintamente. La mayoría de las proteínas y ARNs sin embargo, no son capaces de pasar por estos canales abiertos sino que realizan un proceso activo en los que son reconocidos y transportados selectivamente en una dirección (del núcleo al citoplasma o del citoplasma al núcleo).

1.4.5.7 Cromosomas. Es una estructura lineal compuesta por una sola molécula muy larga de DNA, enrollada alrededor, octámeros de histona rodeados de 200 pares de bases que conforman hebras de nucleosomas muy condensadas. Cuando una célula se divide el material nuclear pierde relativamente el aspecto homogéneo y se condensa para formar un número de organelos con cuerpo en forma de bastoncillos que reciben el nombre de cromosomas, debido a que se tiñen intensamente con ciertos colorantes biológicos. (Oliva y col., 2002)

Estructura del cromosoma: Cada cromosoma consta de un par de cromátides, cada una de los cuales es un cromosoma duplicado por completo. Los cromosomas están compuestos por DNA (ácido desoxirribonucleico) junto con histonas (pequeñas proteínas básicas) y proteínas no histónicas, aproximadamente en iguales cantidades, todos estos componentes forman las fibras de nucleoproteína o cromatina.

PARTES DEL CROMOSOMA

- **CENTROMERO:** Es una región especializada del cromosoma donde se asegura la correcta distribución de los cromosomas duplicados durante la mitosis; El centrómero es el punto de unión del huso mitótico y es parte integral del cromosoma, es esencial para el movimiento y segregación normales del cromosoma durante la división celular. Los centrómeros sirven como sitios de asociación de las cromátidas hermanas y como sitios de unión

de los cromosomas al uso mitótico, también corresponden a la región por donde las dos cromatidas hermanas siguen unidas en la metafase. Los cromosomas humanos se pueden clasificar de acuerdo a la posición del centrómero en tres grupos:

1. Metacéntrico: Cromosoma donde el centrómero se encuentra en la parte media y los brazos son iguales.
2. Submetacéntrico: El centrómero está más cerca de uno de los extremos que del otro apreciándose un brazo corto y uno largo.
3. Acrocéntrico: El centrómero está más cerca de los extremos siendo el brazo corto muy reducido.

En la especie humana, los cromosomas 1,3,16,19 y 20, son metacéntricos o poco menos; los cromosomas D(13-15) y G(21-22) e Y son acrocéntricos y los demás cromosomas son submetacéntricos.

- **SATELITES:** Los cromosomas acrocéntricos humanos (excepto el Y) poseen pequeñas masas de cromatina fijadas por tallos delgados en sus brazos mas cortos. En una metafase extendida, los satélites se ven frecuentemente en asociación llamada satélite, esta organización aparentemente refleja la participación de los tallos en la organización del nucléolo.

▪ **BRAZOS:** Bajo el microscopio, los cromosomas se ven como estructuras delgadas y alargadas. Tienen un brazo corto y otro largo separados por un estrechamiento o constricción primaria, llamada **centrómero**. El brazo corto se designa como **p** y el largo como **q**. Los cromosomas metafásicos humanos presentan tres formas básicas y se pueden clasificar de acuerdo con la longitud de los brazos corto y largo, así como por la posición del centrómero. Los cromosomas **metacéntricos** tienen los brazos corto y largo de aproximadamente la misma longitud, con el centrómero en el punto medio. Los cromosomas **submetacéntricos** tienen los brazos corto y largo de longitudes desiguales, con el centrómero más próximo a uno de los extremos. Los cromosomas **acrocentricos** tienen el centrómero muy cerca de un extremo, con un brazo corto muy pequeño. Con frecuencia tienen constricciones secundarias en los brazos cortos, conectando trozos muy pequeños del DNA, llamados tallos y satélites, al centrómero. Los tallos contienen genes que codifican el RNA ribosómico. (Oliva y col.,2002) (Tamarin y col., 1996) (Lodish y col., 2002)

▪ **TELOMEROS:** Los telómeros constituyen estructuras especializadas que forman los extremos distales de los cromosomas humanos que participan en funciones celulares tan importantes como la mitosis, la estabilidad cromosómica y el tiempo de vida de las estirpes celulares, replicación y mantenimiento del cromosoma. Recientemente se ha demostrado su relación con algunas enfermedades, especialmente con el

cáncer. La longitud del telómero es variable. Cada organismo posee una longitud media característica. En algunos organismos la longitud promedio de los telómeros responde a cambios genéticos o nutricionales.

Es importante la presencia de una región especializada en los extremos de los cromosomas, ya que en las DNA polimerasas se alargan las cadenas de DNA desde el extremo y requieren de un iniciador, la longitud de los telómeros muchas veces aumenta en los comienzos del desarrollo. (Tamarin R y Col 1996)

Funciones de los telómeros

Los telómeros representan estructuras esenciales para las células, pues evitan la fusión cromosómica, desempeñan un importante papel en mantener la estabilidad cromosómica y participan tanto en la meiosis como en la mitosis.

Sin embargo, su función más notoria es la de servir como un reloj mitótico que mide y regula el número de las divisiones celulares. Los telómeros se acortan con cada división celular y el número de divisiones que la célula puede experimentar se correlaciona con la longitud de los telómeros. Este acortamiento pudiera eliminar genes indispensables para la vida o silenciar genes cercanos por el efecto de posición del telómero. La distancia entre los genes y el telomero parece ser muy importante para asegurar que los genes

próximos al telomero sean correctamente expresados, cuando los genes se ubican cerca del telomero su transcripción suele ser reprimida debido a que el DNA próximo al telomero, es empacado en una estructura de cromatina que impide la transcripción. (Hernández, 1999)

▪ ***Telomerasa***

La telomerasa es un complejo de ribonucleoproteína especializada que dirige la síntesis de las repeticiones en los extremos cromosomales. La actividad de la telomerasa ha mostrado ser indetectable en las células y tejidos normales pero ha mostrado estar presente en las células germinales, en las células inmortalizadas y en los tejidos cancerosos. (Fujimoto y col., 2000)

▪ **Cariotipo humano**

El cariotipo humano permite determinar si los cromosomas son normales en número y en estructura. Los cromosomas según la clasificación de Denver se han ordenado en siete grupos mediante el uso de las técnicas de bandeo que permiten identificar individualmente cada cromosoma por su número y patrón de bandas:

Grupo A: Son los cromosomas mas grandes incluyen los pares 1,2 y 3. El 1 y el 3 son metacéntricos y el 2 es Submetacéntrico.

Grupo B: Ha este grupo pertenece los pares 4y 5 (submetacéntricos).

Grupo C: Se encuentran los pares del 6 al 12 (submetacéntricos).

Grupo D: Pertenecen los pares 13, 14 y 15 (acrocéntricos).

Grupo E: Pertenecen los pares 16, 17 y 18 (Submetacéntricos).

Grupo F: Pares 19 y 20 (metacéntricos).

Grupo G: Pares 21 y 22 son los mas pequeños (acrocéntricos).

▪ **Alteraciones cromosomales**

Las anomalías de los cromosomas pueden ser de dos tipos: Alteraciones numéricas, Aberraciones de la estructura y pueden afectar sea los autosomas, sea los cromosomas sexuales, o difícilmente ambos en el mismo cariotipo.

Alteraciones Numéricas: Este tipo de alteraciones puede originarse como resultado del fenómeno denominado no disyunción o no separación cromosómico que corresponde a un fallo de los cromosomas apareados o de los cromátides hermanos, sea durante la división de la meiosis, tanto en la primera como en la segunda división de la meiosis o en ambas o durante la división de tipo mitótico.

Cuando estos cambios conducen a la presencia de un número que es múltiplo exacto del número haploide se habla de euploidia pero cuando solo son algunos cromosomas los que están involucrados se llama aneuploidia, cabe recordar que la especie humana tiene un número característico de

cromosomas, el número diploide (en las células somáticas) que la distingue es 46 y el número haploide (en los gametos) es 23.

Aneuploidia: La causa principal consiste en un error que sucede durante la división meiótica y del que resulta una distribución desigual de un par de cromosomas homólogos entre las células hijas, por lo que una de ellas tiene los dos cromosomas de este par y la otra ninguno. Las aneuploidías son causa muy importante de malformaciones congénitas al nacimiento, por ejemplo el síndrome de Down o trisomía 21 o el síndrome de Turner. (Oliva y col., 2002).

Alteraciones de la estructura: Se presenta cuando los cromosomas están expuestos a la acción de numerosos agentes ambientales mutagénicos, que los dañan y les ocasionan fracturas o rompimientos. Estos agentes pueden ser de naturaleza física como las radiaciones y de naturaleza química como las drogas y agentes alquilantes. Las alteraciones de la estructura cromosomática que se presentan por causa de la rotura pueden ser estables (es decir capaces de salir inmodificadas de la división celular) o inestables. Los tipos estables de alteraciones son: Deleciones, duplicaciones, inversiones, traslocaciones, inserciones e isocromosomas; los tipos inestables son: Dicéntricos acéntricos y anillos.

Delección: Implica la pérdida de un segmento o pérdida de material genético del cromosoma; puede ser terminal o intercalar, la porción suprimida se llama fragmento acéntrico, cuando carece de centrómero, cuando la delección ocurre en los dos extremos rotos, forma una estructura circular o cromosoma en anillo.

Duplicación: Es la presencia de un fragmento adicional de cromosoma, que en general fue originado por entrecruzamiento genético desigual. Las duplicaciones son mas frecuentes y resultan mucho menos nocivas que las delecciones, las duplicaciones pequeñas pueden constituir un mecanismo para la adquisición de nuevos genes, que se convertirán en genes con funciones muy distintas de los genes que se originaron, las duplicaciones de genes enteros, se consideran factores importantes de la evolución.

Inversión: Tiene lugar cuando se dan dos cortes dentro de un mismo cromosoma y el segmento intermedio gira 180° (se invierte) y se vuelve a unir, formando un cromosoma que estructuralmente tiene la secuencia cambiada. Si la inversión sobreviene en un único brazo cromosómico es paracéntrica, pero si comprende la región del centrómero es pericéntrica. En general un cambio en el orden de los genes provocado por inversión no conduce a un fenotipo anormal.

Translocación: Es la transferencia de parte de un cromosoma a otro cromosoma no homólogo. Este proceso requiere la rotura de ambos cromosomas, con reparación según una distribución anormal, las traslocaciones pueden dar lugar a la formación de gametos desequilibrados y por ello implica el riesgo de descendencia anormal, esta alteración puede ser recíproca o no. Un tipo especial de translocaciones es la función céntrica o robertsoniana, que ocurre entre cromosomas acrocéntricos permitiendo la reducción del número en las especies.

Isocromosomas: En ocasiones durante la división celular el centrómero de un cromosoma se divide erróneamente separando los dos brazos en lugar de las dos cromátidas, el tipo más común de isocromosoma es el de los brazos largos del Xy se designa como Xqi. (Oliva y col., 2002) (Lodish y col., 2002)

▪ **Código Genético**

Es un procedimiento reglado donde la secuencia de nucleótidos del RNA se traduce a proteína. Con pequeñas excepciones el código genético, es universal involucrando a todos los organismos vivos.

El código genético se lee en grupos de tres nucleótidos cada uno de los cuales representa un aminoácido y cada secuencia trinucleotida se denomina codón o triplete, son 20 aminoácidos donde se pueden formar 64 codones posibles de la combinación de adenina, guanina, citosina y uracilo en el RNAm.

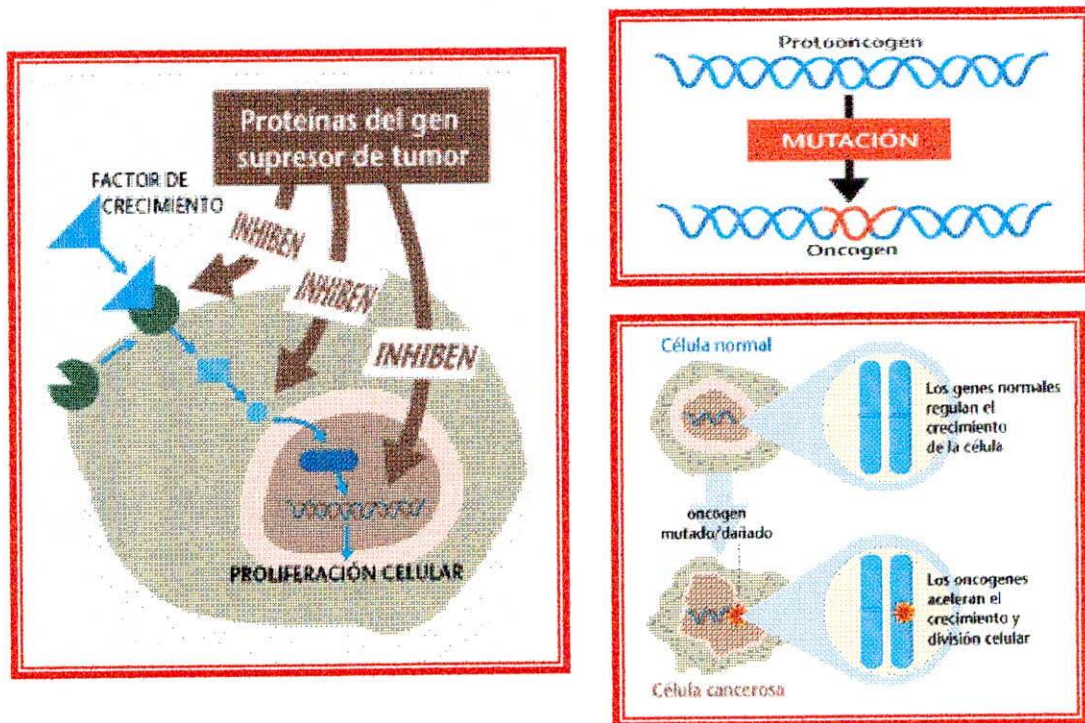
Las moléculas de RNAt leen al RNAm por medio de las proteínas regulatorias, los ribosomas son organelos compuestos por proteínas y por el RNAr (ribosomal); el ribosoma esta formado por una parte mayor y una menor donde la subunidad mas pequeña se une al RNAt y al RNAm y la subunidad mas grande catalizar la formación de la unidad peptídico, los tripletes se traducen a una secuencia aminoácida usando las moléculas de RNAt para adicionar los aminoácidos a la cadena polipeptídica. Cuando el ribosoma alcanza la señal de finalización del mensaje se desarma la maquinaria de traducción donde se libera la proteína sintetizada y el RNAm queda suelto en el citoplasma.

Los codones para los 20 aminoácidos, teniendo en cuenta que 61 codifican para aminoácidos y tres sirven para determinar que la síntesis de una molécula proteica debe ser terminada, son estos: Codones de terminación UAA, UAG y UGA, el codón AUG es conocido como codón de iniciación y es parte se la señal para el inicio de una cadena polipeptídica.

La síntesis proteica es uno de los procesos bioquímicos más complejos que ocurren en las células y de extrema importancia biológica, se calcula que son necesarias unas 200 proteínas diferentes para que una célula pueda producirse moléculas proteicas.(Tamarin , 1996) (Lodish y col, 2002)

- **Genes**

Los genes son fragmentos del ácido desoxirribonucleico o DNA, localizados en los núcleos de todas las células eucarióticas, que contienen la información necesaria para la construcción de un individuo completo, actualmente se conocen tres tipos de genes involucrados en el cáncer que son: proto-oncogenes, genes supresores del tumor y los genes mutadores. (Oliva y col., 2002) (Lodish y col., 2002)



- **Proto-oncogenes:** Son genes en los que la función normal de su producto génico es promover la división celular. Las mutaciones patogénicas les confieren una ganancia de función, dando lugar a un aumento de la proliferación celular, a los proto-oncogenes alterados se les denomina oncogenes, las alteraciones son dominantes pues solo afectan a un alelo.

- **Los proto-oncogenes** pueden activarse a través de diversos mecanismos: por mutación puntual, por amplificación génica, por sobre-expresión o por reordenamiento genético. (Oliva y col., 2002)

Hasta ahora se han descubierto mas de un centenar y pertenecen a diferentes grupos de proteínas: Factores de crecimiento (EGF, HGF), receptores de factores de crecimiento (RET, MET), quinasas citoplasmáticas (YES, ABL), proteínas de unión a GTP, etc.

- **Genes supresores de tumor:** identificados como genes involucrados en los eventos de la carcinogénesis, actúan suprimiendo el crecimiento maligno que resulta en la perdida e inactivación de una propiedad esencial para controlar la proliferación normal dando lugar a que la célula prolifere con más facilidad. Los productos de estos genes actúan a través de mecanismos muy diversos: Inhibiendo la progresión de las células a través del ciclo celular, haciendo que las células entren en apoptosis, manteniendo la estabilidad del genoma. (replicación, reparación, segregación). (Oliva y Col, 2002)

Uno de los primeros genes supresores aislados fue el retinoblastoma (Rb) este gen fue localizado en el cromosoma 13 del genoma humano. El producto proteico de este gen, la proteína del retinoblastoma (pRb) puede regular la proliferación celular mediante enlaces a ciertos factores de

transcripción celular que están activos en la fase S, por lo que hacen mas lento el ciclo celular.

El gen retinoblastoma fue propuesto por el modelo de Alfred Knudson para describir el proceso de la carcinogénesis de este tumor propio de las células del retinoblastoma, precursores de los propioceptores de la retina; depende de ciertas mutaciones: la primera hace referencia a una mutación germinal, es decir, que se hereda y predispone a todas las células del organismo a padecer esta enfermedad y, segundo, una mutación somática, es decir, presente en cualquier tipo de célula. Esto demuestra que el gen Rb es un gen de tipo silvestre que pierde su función y se comporta como un gen recesivo que predispone al cáncer y permite su proliferación celular. (Bradford y col., 1999)

Las mutaciones del gen Rb no se restringen a los retinoblastomas hereditarios, sino que aparecen también en muchos otros cánceres humanos. (Devita y cols., 2000)

La proteína del retinoblastoma (pRb) es una fosfoproteína nuclear que contiene un lugar con sitios de enlace para E2F (Factor de transcripción), una proteína importante en el inicio de la transcripción y se enlaza a las regiones promotoras de los genes necesarios para la síntesis de DNA.. Cuando E2F es secuestrada por la pRb, no causa el inicio de la expresión

genética; de este modo, si Rb muta, alterando el sitio de enlace con E2F se puede presentar la síntesis de DNA, resultando en una proliferación celular no regulada. (Bradford y col., 1999)

Otro gen supresor importante es el gen p53, denominado así porque codifica una proteína de peso molecular de 53 KDa implicado en el desarrollo de una gran variedad de cánceres (leucemias, carcinomas, tumores cerebrales, sarcomas etc..) Se localiza en la banda p13 del cromosoma 17 y cumple importantes funciones como: detener el ciclo celular para permitir la reparación del ADN o promover la apoptosis . (Bradford, 1999) (Alonso, 1998)

Las mutaciones en el gen p53, constituyen la alteración genética mas común de los cánceres humanos, en su mayoría de carácter de cambio de pares de bases, dando como resultado una proteína alterada o defectuosa, ocasionando aumentos incontrolados en la progresión del ciclo celular. Es a menudo asociada con el estadio avanzado del tumor y con un pobre pronóstico del paciente. Cabe resaltar que la proteína p53 funciona para integrar las respuestas celulares al estrés, es decir, normalmente esta proteína se mantiene en condiciones bajas pero frente a señales de estrés celular se incrementa el tiempo de vida media de esta proteína. (Lowe y col., 2000) (Forastiere, 2002)

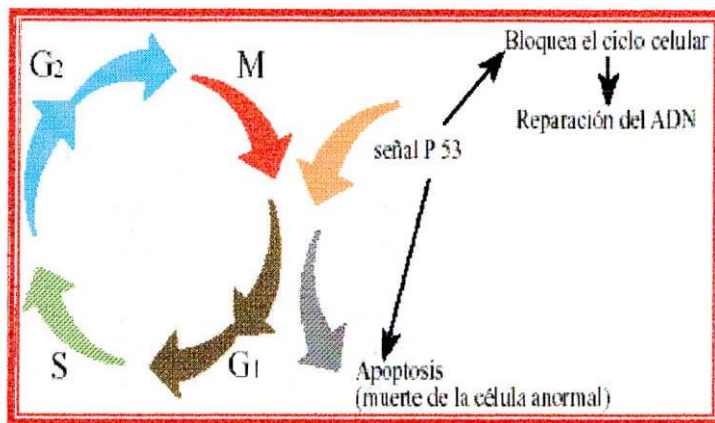


Fig. Gene supresor de tumor p53.

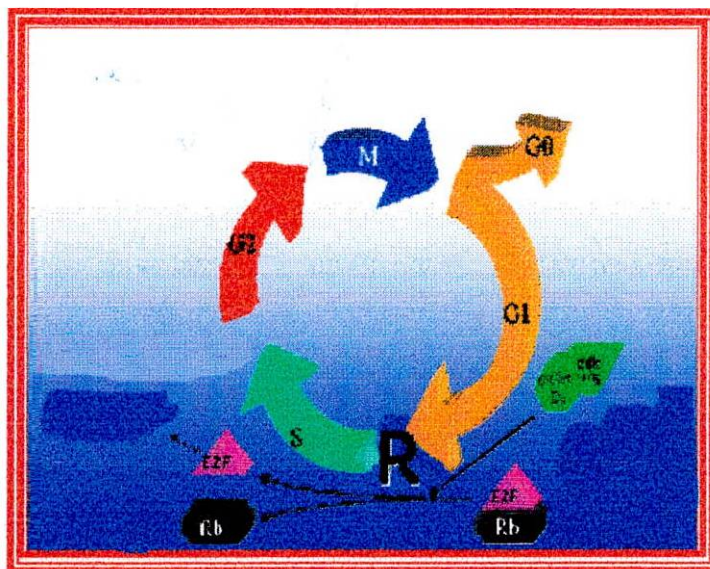


Fig. Gene supresor de tumor Retinoblastoma.

- **Oncogenes:** Son genes capaces de causar cáncer. Son genes derivados de los proto-oncogenes, los cuales estimulan el crecimiento y la diferenciación normal de la célula. Los oncogenes no son capaces por sí mismos de causar cáncer, parecen ser iniciadores de un proceso que requiere de la inactivación de los genes supresores de tumor.

Activación de los oncogenes: Mecanismos como translocación cromosómica y la amplificación genética, producen un incremento en la cantidad del producto de un oncogen, pero no hay alteración en la estructura de su producto, por tanto, es posible que una cantidad mayor del producto de un oncogen es suficiente para inducir a una célula a la malignidad; el otro mecanismo, la mutación de un solo punto implica un cambio en la cantidad, donde al haber una proteína reguladora estructuralmente anormal en una célula es suficiente para producir cáncer. (Alonso, 1998)

Los principales oncogenes son:

La familia Ras: son de los oncogenes que aparecen activados con mayor frecuencia en los tumores humanos. La familia Ras esta formada por tres genes relacionados: Ki-ras, Ha-ras y N-ras, los cuales se han caracterizado como genes potencialmente transformantes, cuando por causa de una mutación puntual se altera un solo aminoácido de la proteína, eliminando así su actividad GTPasa, convirtiéndolo en el oncogen Ras el cual ejerce una actividad transformante porque permite la estabilidad de la forma molecular GTP (Trifosfato de guanocina) que es la que envía la señal proliferativa al núcleo, de esta manera, el producto del gen Ras puede jugar un papel importante en transmitir señales endocrinas a través de la membrana y así ciertas células incrementan su crecimiento. (DeVita y cols., 2000)

MYC: Es un protooncogen que codifica proteínas nucleares que participan en la regulación de la transcripción o replicación del ADN además puede afectar el control de la mitosis.

Se ha encontrado que el Myc cuenta con tres mecanismos distintos de activación: traslocación cromosómica, inserción retroviral y amplificación génica. El gen Myc es el ejemplo típico de un oncogen activado por expresión aumentada o alterada, la expresión del gen c-Myc depende de factores de crecimiento y se incrementa con la entrada de las células al ciclo celular.

Estudios del oncogen c-Myc permiten ver su importancia, pues la expresión ectópica de c-Myc en células normales, conduce a la proliferación y evita la detención del ciclo celular. (Lowe y col., 2000)

PROTEINAS PRODUCTO DE ONCOGENES:

Los oncogenes codifican proteínas denominadas oncoproteínas parecidas a productos normales de Protooncogenes, las oncoproteínas están desprovistas de elementos reguladores importantes y su producción en las células transformadoras, no depende de factores de crecimiento o de otras señales externas.

En condiciones fisiológicas la proliferación de las células se puede reducir a los siguientes pasos:

- ◆ Unión de un factor de crecimiento a su receptor específico sobre la membrana celular.
- ◆ Activación transitoria y limitada del receptor por el factor de crecimiento, cambio que a su vez activa varias proteínas de señales en la cara externa de la membrana plasmática.
- ◆ Transmisión de las señales translucidas a través del citosol al núcleo por medio de segundos mensajeros.
- ◆ Inducción y activación de los factores reguladores nucleares que inician la transducción del ácido dextrirribonucleico.
- ◆ Entrada de la célula al ciclo celular y desarrollo del mismo que por último da como resultado la división celular. (Lodish H y Col, 2002).

1.4.6 EL CICLO CELULAR

El crecimiento y el desarrollo de los organismos vivos dependen de la multiplicación, diferenciación y muerte de sus células. (Robertis y col., 1994).

El término ciclo celular es usado para definir el intervalo de tiempo que transcurre entre las divisiones celulares, es decir, el ciclo de vida de cada célula. (Ross y col., 1994)

El ciclo de la división de la mayoría de las células consiste en cuatro procesos moleculares y genéticos coordinados: crecimiento celular, replicación del ADN, distribución de los cromosomas duplicados a las células hijas y división celular. (Cooper, 2002) (Stewar y col., 2003)

La transformación neoplásica es una variación de la célula en la cual, sus funciones básicas de reproducción y diferenciación están profundamente alteradas. Se ha encontrado que la causa de muchos cánceres humanos es una regulación defectuosa del ciclo celular al igual que algunas alteraciones en las vías de señalización intracelular. Y para poder aproximarnos a la patogénesis del cáncer es necesario conocer los mecanismos moleculares y genéticos del ciclo celular normal. (Sole y cols., 2003)

1.4.6.1 Fases del ciclo celular. En general, todas las células pasan por dos fases funcionales de su ciclo celular, de grandes cambios morfológicos y bioquímicos: la fase M (mitosis = división celular morfológicamente evidente) y la interfase que se divide en tres periodos , la fase G1 que sigue a la fase M, la fase S (síntesis = replicación de ADN, cambios bioquímicos) y que a su vez va seguido de la fase G2. (Robertis y col., 1994)

La duración de las fases del ciclo celular varía según los distintos tipos de célula. Para una célula de proliferación rápida humana típica, con una duración del ciclo de 24 horas, la fase G1 dura 11horas, la fase S unas 8

horas, la fase G2 cerca de 4 horas y la fase M una hora aproximadamente. (Cooper, 2002)

Fase G1. Es el período más variable del ciclo celular, en relación con la condición fisiológica. En este periodo, las células crecen y realizan las funciones especializadas que les corresponden de acuerdo al tejido que pertenecen. (Ross y cols., 1994)

Aquí existe una valoración del entorno y de la masa celular, así como síntesis de todas enzimas y proteínas que la célula necesitará para la síntesis del ADN. (Sole y cols. 2003)

La regulación del ciclo celular tiene lugar, por su detención, en un punto específico de G1 denominado “ punto de control”. (Robertis y cols., 1994)

Fase S. En donde se produce la síntesis y replicación del ADN, que es el proceso bioquímico más importante del ciclo celular. En este periodo, la célula contiene un factor que induce la síntesis de ADN, lo que posibilita su replicación, y permite que se haga una sola copia de él. (Sole y cols., 2003)

Fase G2. Durante esta fase la célula contiene el doble de la cantidad de ADN presente en la célula diploide original, es decir, los cromosomas tienen dos cromátides. (Robertis y cols., 1994)

Fase M ó fase mitótica. La mitosis es un mecanismo que permite a la célula distribuir en cantidades equivalentes los componentes duplicados en la interfase. Este proceso se caracteriza por cambios morfológicos que tienen lugar en el núcleo y en el citoplasma; fenómenos ocurridos sucesiva y ordenadamente en cuatro divisiones: *Profase, Metafase, Anafase y telofase*. (Robertis y cols., 1994)

Fase Go. La célula resultante de una mitosis puede entrar en una fase de reposo, conocida como estado de quiescencia. En ella no recibe ningún estímulo que la haga reproducirse y puede permanecer en este estado desde horas hasta años como sucede con las neuronas. Pero puede pasar a la replicación bajo el influjo de inductores externos o de factores de crecimiento, como en los fibroblastos y el epitelio. (Sole y cols., 2003)

1.4..6.2 Agentes implicados en el ciclo celular. La progresión del ciclo celular a través de sus fases depende de señales extracelulares (ejm. factores de crecimiento), así como de complejos proteicos internos (ciclínas, Kinasas dependientes de ciclínas, CDK/ciclínas etc.) que supervisan y coordinan los diversos procesos que tienen lugar durante el ciclo celular. (Cooper,2002)

La síntesis de estos complejos es constante porque son inestables, de ahí que su nivel varía de acuerdo al momento evolutivo de la fase a que están asignados. (Jarpa, 1999)

Ciclinas. Son proteínas reguladoras del ciclo celular, denominadas así porque su concentración sufre fluctuaciones a lo largo de las fases del ciclo, siendo sintetizadas y degradadas periódicamente. Existen varios tipos: la ciclina A, Ciclina B, Ciclina D etc. (Mateo, 2002)

La síntesis de los distintos tipos de ciclinas corresponde a diferentes niveles de control de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) en una fase específica del ciclo celular, así: La ciclina D y la ciclina E, se sintetizan en la fase G1, la ciclina A en las fases S y G2, y la ciclina B en las fases G2 y M. (Devita y cols. 2002)

La síntesis de la ciclina D se induce en respuesta a la estimulación por factores de crecimiento, de tal manera, que mientras los factores de crecimiento están presentes en G1, los complejos CDK 4/ciclina D hacen que las células atraviesen el punto de restricción. Pero si se eliminan los factores de crecimiento antes de éste punto, los niveles de ciclina D descienden, y las células no pasan a través de G1 a S, inactivándose y entrando en Go.

Cuando una célula normal recibe una señal para proliferar, las ciclinas aumentan su concentración y se unen a las CDK específicas formando un complejo ciclina/CDK activo que fosforila seguidamente a los productos del gen “diana” necesario para la transición de la célula a la siguiente fase del ciclo celular. (Devita y cols., 2002)

Quinasas dependientes de ciclinas (CDK). Son enzimas intracelulares, que parecen desempeñar una función crítica en la unión y la catálisis del sustrato (Devita y cols., 2002). Se aplica el término quinasa a una enzima que cataliza la transferencia del grupo fosfato terminal del ATP a algún aceptor. (Lehninger y cols., 1995)

Las quinasas dependientes de ciclinas son enzimas activadas, conocidas anteriormente como “cdc” (mutantes del ciclo de división celular), pues detenían el crecimiento celular en determinados puntos del ciclo celular. El primer cdc identificado fue el cdc2. (Stewart, 2003)

Puesto que cdc2 es el miembro original de esta familia, también se conoce como CDK1, mientras que los otros miembros de la familia identificados se designan por CDK2 hasta CDK8.

Todos estos miembros de la familia CDK al asociarse a las ciclinas regulan el paso de una fase a otra del ciclo celular, así: las ciclinas del tipo D

interactúan con CDK4 y CDK6 y, son necesarias para pasar de G₀ a G₁. La ciclina E unida a CDK2 para entrar a la fase S. El complejo ciclina A/CDK2 regula el paso a través de la fase S. Luego, en unión con cdc2, la ciclina A también induce a la fase G₂ del ciclo celular. La ciclina B1 y cdc2 disparan los eventos moleculares asociados con la mitosis. (Cooper, 2003) (Tood y cols., 2002)

Estos complejos ciclina/CDK fosforilan conjuntos específicos de proteínas “diana” que regulan el avance del ciclo celular (Todo y cols., 2002)

Inhibidores de las quinasas dependientes de las ciclinas (CKI). Existen dos clases de CKI que difieren en estructura, mecanismo de inhibición y especificidad. Los primeros miembros de la familia CKI son los Cip/Kip (p21^{CIP/WAF1}, p27^{KIP1} y p57^{KIP2}), que regulan todas las etapas de la progresión a través de las fases G₁ y S, inhibiendo los complejos que forman CDK 2,4 y 6 con las ciclinas A, D y E. La segunda clase de CKI está compuesta por los miembros Ink4 (p16^{INK4a}, p15^{INK4b}, p18^{INK4c} y p19^{INK4d}), que son específicos para los complejos que forman los CDK4 y 6 con la cilina D, por lo que las INK4 solo regulan la progresión a través del punto de restricción (R) en G₁. (Fernández, 2003 (Cooper, 2003)

El evento fundamental que regula el punto R es el nivel de fosforilación de la proteína codificada por el gen supresor de tumores Rb (retinoblastoma). La

proteína del retinoblastoma (pRb) es como una llave para pasar el punto R. La fosforilación resulta en una conformación estructural de proteínas que inician o inhiben los eventos fisiológicos celulares. Cuando está hipofosforilada (forma activa), pRb bloquea la progresión del ciclo celular debido a que se une e inhibe a varias proteínas, entre ellas a la familia de los factores activadores de la expresión génica (o familia del factor de transcripción) E2F, que controlan la expresión de genes esenciales para la síntesis de DNA. Tras su fosforilación (forma inactiva), sin embargo, pRb ya no es capaz de unirse y bloquear a E2F y, estos genes se expresan teniendo lugar la síntesis de DNA y la duplicación de los cromosomas. (Williams, 2000) (Todd y cols., 2002)

La familia de E2F. Es un grupo de cinco miembros (E2F1 a EDF5), que activan transcripcionalmente a los genes c-myc, cdc2, p21^{CIP/WAF1}, ciclina A y al receptor del factor de crecimiento epidérmico (rEGF), que son necesarios para la síntesis del DNA. (Cooper, 2002) (Fernández, 2003) (Todd y cols., 2002) (Peralta y cols., 1997) (Brandford y col., 1999)

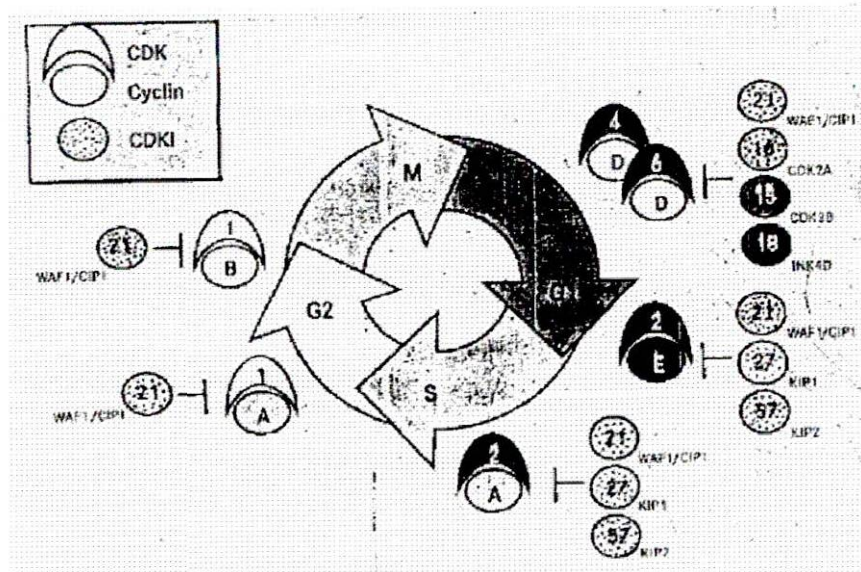


Fig. Fases del ciclo celular.

1.4.6.3 Activación del ciclo celular y puntos de control. La activación del ciclo celular es un programa finamente regulado por varios mecanismos de control. La dinámica del ciclo dependerá de las formas activas o inactivas de los complejos CDK-ciclina, entre otros muchos sucesos.

Los puntos de control en la transición de una fase a otra del ciclo celular tienen una función importante en el mantenimiento de la fidelidad e integridad de la replicación y reparación del genoma, interrumpiendo la progresión del ciclo cuando la integridad de éste ha sido comprometida, sea por procesos celulares intrínsecos (como el rearreglo de genes durante el desarrollo, la senescencia celular y la muerte por apoptosis) o por fuentes exógenas (como los agentes carcinógenos). (Peralta y cols., 1997) (Devita y cols., 2000)

La decisión de activar la cascada de eventos que llevan a la síntesis de ADN y en últimas a la división celular ocurre en el punto de restricción "R" en la fase G1, que se regula cooperativamente por diversas clases de CDK cuyas actividades están a su vez moduladas por fosforilación y desfosforilación en residuos específicos y por la unión de los inhibidores de las CDK (CDKI). (Fernández, 2003)

En la mayoría de los casos, la activación celular comienza con la interacción del ligando (molécula señaladora, que actúa transitoria y reversiblemente) con el receptor correspondiente, situado en la membrana plasmática, aumentando la concentración de las ciclinas, activando su unión con las CDK específicas, formando complejos ciclina/CDK, que se encargan de fosforilar distintas proteínas "diana" cruciales para promover la progresión del ciclo, como por ejemplo la pRb. (Peralta y cols., 1997) (Mateo, 2000)

Otra proteína alterada por mutación del gen o por inactivación funcional, es la p53 (producto del gen supresor de tumores p53).

La proteína p53 (denominada así por su peso de 53 kDa) es el producto del gen supresor de tumor P53. Su principal función es la de controlar la progresión del ciclo celular monitoreando la integridad del DNA. La concentración de la proteína p53 en células normales es baja pero su nivel sufre un rápido incremento cuando se detecta algún tipo de daño que afecte

al DNA y por lo tanto a la integridad del genoma. Una vez detectado el daño, p53 actuando como un factor de transcripción se encarga de activar o reprimir genes necesarios para solucionar el problema tales como los encargados de detener el ciclo celular, reparar el daño al DNA o iniciar el proceso apoptótico. Si p53 detecta un daño en la secuencia de nucleótidos del DNA y este daño es reparable, activa la transcripción de varios genes de los cuales el más importante es el P21 que codifica la proteína p21 (perteneciente a la familia de inhibidores de los complejos Ciclina/ CDK), esta proteína se encarga de regular el ciclo celular en forma negativa en la transición de fase G1-S inhibiendo al complejo ciclina/CDK que queda incapacitado para fosforilar a la proteína pRb para inactivarla y permitirle liberar los factores de transcripción nuclear necesarios para la progresión del ciclo celular (E2F), deteniendo en esta forma al ciclo celular.

Si el daño al DNA es extenso o si es irreparable, p53 activa otros genes los cuales a su vez se encargan de activar los mecanismos que llevan a la muerte por apoptosis de esa célula, un acto altruista por el cual la célula se sacrifica suicidándose en bien del resto de las células, evitando de esta manera que el daño sea transmitido a la descendencia. En el caso que el daño al DNA no se repare y la célula logre completar un ciclo de división, este daño pasa a ser fijo y permanente y por lo tanto pasa a estar presente en toda la descendencia de la célula (primera mutación de las 5 o 6 necesarias para la transformación celular). La p53 actúa así como un

guardián del genoma impidiendo que se acumulen mutaciones que podrían llevar a la transformación celular neoplásica. (Mateo, 2000)

Por otro lado, alteraciones en el proceso de interrupción del ciclo celular permiten que células con genomas inestables evolucionen a células cancerosas. Tales circunstancias podrían incluir: la senescencia celular, en donde los telómeros se pierden o llegan a ser cortos y se forman los cromosomas dicéntricos inestables; la muerte celular por apoptosis, donde las nucleasas que degradan al ADN están alteradas, y la naturaleza de la respuesta inmune del hospedero, donde se requiere el rearreglo de genes de inmunoglobulinas o del receptor de antígenos de linfocitos T, entre otros casos.

El paso de G₀ a G₁, es la única fase que se ve influenciada por factores extrínsecos (factores de crecimiento), después de ésta exposición a los factores de crecimiento se produce la expresión transitoria de unos 100 genes, denominados "genes iniciales inmediatos", que determinan la expresión de otros genes, parte de los cuales van a conducir hacia la proliferación celular. Entre estos cabe resaltar tres familias: a) Familia FOS, son componentes de un factor de transcripción bastante complejo, responden rápidamente a la exposición a los factores de crecimiento PDGF, EGF y NGF; todos estos genes se expresan en fases muy iniciales y deben heterodimerizarse con miembros de la familia JUN para ser funcional; b)

Familia JUN: aparecen al cabo de una hora de la estimulación y desempeña una importante función en la transmisión de señales; c) Familia myc: solamente el miembro c-myc actúa en la activación de la célula quiescente y se mantiene a lo largo de todo el ciclo celular; es un componente esencial de las rutas de transmisión de señales que median la transformación celular por acción de una serie de oncoproteínas como c-abl. (Peralta y cols, 1997) (Devita y cols., 2000)

1.4.7 SEÑALIZACION CELULAR

La célula no utiliza la compleja maquinaria de replicación y división de forma aislada, sino que tiene que integrar en estos mecanismos de control las señales extracelulares que recibe continuamente. (Devita, 2000)

Los sistemas de señalización celular permiten la coordinación de las diferentes actividades celulares para un normal funcionamiento "social" del organismo, de acuerdo a sus requerimientos. (Alonso, 1998)

El espectro de procesos fisiológicos en los que participan los sistemas de señalización celular es amplísimo, la visión, la detección de aromas, el dolor, la contracción cardíaca, el ciclo menstrual, la migración de leucocitos, etc., todos controlados por sistemas de transferencia de información biológica.

Estos sistemas actúan en forma de “cascada” con etapas secuenciales de detección, transformación, amplificación y diseminación de la señal, y cuya activación debe ser transitoria; son por tanto, un poderoso instrumento para el control de las funciones celulares. (Alonso, 1998)

Los distintos elementos proteicos que participan en los mecanismos de transducción de señales celulares se localizan, de acuerdo a su función, en cuatro compartimientos:

- Espacio extracelular, como factores de crecimiento.
- Membrana plasmática, como receptores de membrana.
- Citoplasma, como proteínas quinasas.
- Núcleo, como factores que regulan en forma directa la expresión de tumores.

Dos características comunes del proceso de transducción de señales son: a) la intervención de complejos multiprotéicos de moléculas transmisoras de señales que suelen unirse entre sí a través de interacciones entre proteínas, y b) la síntesis de moléculas que actúan como segundos mensajeros.

1.4.7.1 Vías de señalización celular. El proceso de transferencia de una señal inicia cuando un ligando extracelular se une a un receptor de la superficie celular disparándose una cadena de sucesos a través de los cuales se transmite una señal al interior de la célula. (Lewin, 1996)

El objetivo último de cada una de estas rutas o vías de señalización no es sólo alcanzar el núcleo, sin una vez allí causar una modificación específica (activar o reprimir) de la transcripción de ciertos genes y alterar la conducta celular. (Devita y cols., 2000)

Los mediadores que regulan el crecimiento actúan de forma coordinada para activar las múltiples rutas paralelas de transmisión de señales, entre ellas las rutas RAS, la ruta de la quinasa PI, la ruta de la fosfolipasa C, las rutas de la familia Src de proteínas y las quinasas Janus (JAK) que actúan en concierto con las proteínas STAT. Las diferentes respuestas celulares asociadas a diferentes receptores se producen, en parte, por el reclutamiento diferencial de proteínas transmisoras de señales y, en parte, por el diferente momento en el que se activan las rutas. (Devita y cols., 2002)

Uno de los sistemas mejor conocidos en la transducción de señales es el constituido por las *proteínas G*, que son heterodímeros capaces de unirse a nucleótidos de guanina, situados en la membrana plasmática (en donde están disponibles los sustratos) transmitiendo la señal al interior de ella. Su activación puede producir tanto la activación como la inhibición de la proteína sobre la cual actúa. (Lewin. 1996)

La vía JAK/STAT proporciona una conexión más inmediata entre las proteínas tirosina-quinasas y los factores de transcripción. Las proteínas

STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción), son los elementos claves de esta vía, conforman una familia de factores de transcripción que contienen dominio SH2 y se localizan en el citoplasma.

Al estimularse el receptor de citoquinas, las proteínas STAT se agrupan y se unen, a través de los dominios SH2, al dominio citoplasmático de los polipéptidos receptores, tras su unión, las STAT son fosforiladas por miembros de la familia JAK, que se unen a los receptores de la citoquinas. La fosforilación de las tirosinas induce la dimerización de las proteínas STAT, las cuales se traslocan al núcleo, donde activan la transcripción de sus genes diana. (Cooper, 2002)

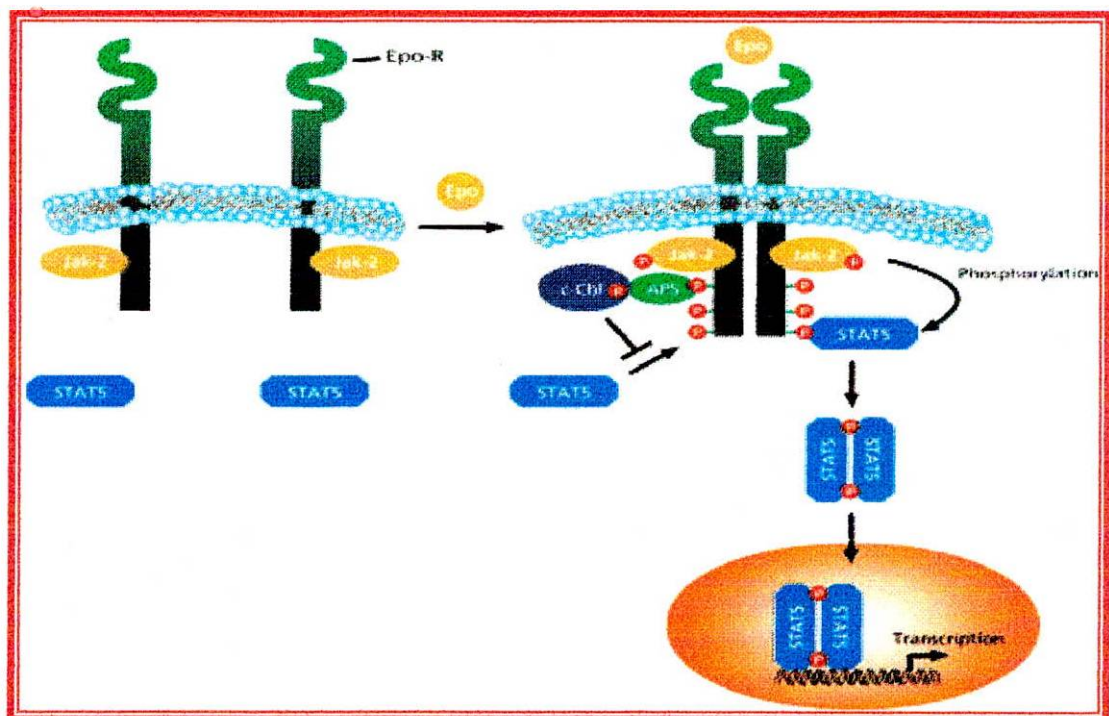


Fig. Vía de señalización celular JAK/STAT

1.4.8 APOPTOSIS

Conocida como muerte celular programada, la apoptosis es un proceso fisiológico fundamental, permanente, dinámico e interactivo, que ocurre tanto en células de un organismo adulto como a lo largo del desarrollo embrionario en respuesta a ciertos estímulos. La apoptosis afecta a células aisladas, es altamente regulada y requiere de energía para lograr su objetivo. (Alonso,1998)

Tiene como fin, participar en el equilibrio u homeostasis regulando (junto con la mitosis) la población celular de cada tejido al momento en que éste ha llegado al estado adulto de desarrollo, evitando que perduren células con daños severos en su genoma (cambios en su ADN), o en la remodelación de tejidos (eliminando células que no se necesitan, que están envejecidas o dañadas). (Jarpa,1999)

1.4.8.1 Proceso apoptótico. La muerte celular programada es regulada por un mecanismo molecular coordinado desencadenante de una cascada de fosforilación de señales intracelulares que culmina en la transformación de genes relacionados con la proliferación celular. (Alonso,1998)

Se requieren dos genes, ced-3 y ced-4 para que tenga lugar la apoptosis, si alguno de estos genes está inactivado no se produce la muerte celular programada normal. (Cooper, 2002) (Stewar, 2003)

Dado que el proceso apoptótico actúa como oponente a la mitosis, es importante su relación con el ciclo celular. Como se describió en apartados anteriores, el ciclo celular tiene 4 fases dentro de las cuales se lleva a cabo el proceso apoptótico en tres fases propias que son: (a) D1 o inicio o reguladora, con cambios genéticos celulares que dependen de la activación de señalización.; (b) F o efectora, fragmentación del núcleo y, (c) D2 o degradación, donde la célula está a punto de morir. (Alonso,1998) (Noutomi y cols.,2002) (Stewar y col., 2003)

Dentro de las cuatro fases de la vida celular, la apoptosis puede iniciarse en el tercio final de G1 para impedir que una célula dañada ingrese en la fase de síntesis de manera que las mutaciones no se reproduzcan durante la replica de ADN, y en la fase G2 para impedir que las células que no hayan llegado a la madurez, entren en mitosis. (Jarpa,1999)

Los eventos apoptóticos incluyen fragmentación del DNA, condensación de la cromatina, plegamiento de la membrana, encogimiento celular y desensamble de las células en vesículas rodeadas de membrana (cuerpos apoptóticos). Este proceso culmina con el encierre de estos cuerpos por las

células vecinas, previniendo las complicaciones que podrían resultar de la liberación de contenido intracelular. Estos cambios ocurren en una secuencia predecible y reproducible que puede completarse entre 30 y 60 minutos. (Alonso, 1998) (Stewar, 2003)

1.4.8.2 Aspectos moleculares de la apoptosis. En el mecanismo molecular que ocurre en la apoptosis actúan varios agentes, de los cuales los más importantes son el complejo de cisteino-aspártico proteasas denominado “caspasas”, que son consideradas el motor de la muerte celular apoptótica. Están activadas como pro-enzimas inactivas y pueden ser ampliamente clasificadas como caspasas “iniciadoras” y “efectoras” que mantienen el equilibrio este proceso. (Jarpa, 1999) (Lowe y col., 2000)

Las caspazas contribuyen a la apoptosis a través del desensamble de la estructura celular, como la destrucción de la membrana nuclear

Entre los genes que controlan la apoptosis están:

BCL-2. Es un gen antiapoptótico con un dominio transmembrana en su terminal carboxi y, se localiza en las membranas mitocondriales, retículo endoplásmico y membranas celulares; se han identificado más de 15 miembros de la familia. (De Vita y cols., 2002) (Noutomi y cols., 2002) (Lowe y col., 2000)

Por sí sólo, no actúa como iniciador de la cancerogénesis, pero sí colabora en la supervivencia celular. Su producto génico, la proteína bcl-2 es el principal miembro de las proteínas que regulan la destrucción celular. La proteína bcl-2 produce dos variedades de proteínas, la bcl-x_s (isoforma corta) que tiene un efecto pro-apoptótico y, la bcl-x_L (Isoforma larga) que al igual de bcl-2 evita la inducción de apoptosis. (Noutomi y cols., 2002)

BAX: Está bajo el directo control transcripcional de p53. puede inducir la liberación de citocromo c y la muerte celular. (Lowe, 2000)

P53: es expresada cuando ocurre algún daño importante en el DNA e induce la transcripción de otros factores como p21, el cual detiene el ciclo celular en varios puntos, permitiendo que actúen los mecanismos de reparación del genoma o favorece la apoptosis. (Stewar, 2003)

La exposición a la radiación UV induce a la apoptosis y a la pérdida de función de p53. Diversos estudios en ratones transgénicos proveen evidencia directa de que la disrupción de la apoptosis puede promover el desarrollo del tumor. En muchos casos, la pérdida de p53 está asociada con una apoptosis reducida in situ. (Lowe y col., 2000)

La apoptosis está regulada por diferentes vías de señalización. La disregulación de la apoptosis puede resultar en desordenes en el crecimiento celular y contribuir a la carcinogenesis. (Stewar, 2003)

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir y dar a conocer los aspectos genéticos y moleculares del carcinoma escamocelular en cavidad oral.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ◆ Describir y dar a conocer los aspectos genéticos del carcinoma escamocelular en cavidad oral.
- ◆ Describir y dar a conocer los aspectos moleculares del carcinoma escamocelular en cavidad oral.

2. METODO

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Revisión bibliográfica sistemática.

2.2 OBJETO DE ESTUDIO

Carcinoma escamocelular de cavidad oral

2.3 UNIDADES TEMÁTICAS

Aspectos genético del carcinoma escamocelular de cavidad oral.

Aspectos moleculares del carcinoma escamocelular de cavidad oral.

2.4 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Para efectos de orientar la revisión crítica de la literatura existente se diseñó la matriz bibliográfica relacionada en la tabla 1. (Ver anexo 1)

2.5 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Para la realización de la presente investigación se revisaron 75 artículos, obras representadas entre textos, artículos científicos y revistas especializadas. Seguidamente se procedió a diseñar la matriz bibliográfica que permitió derivar las unidades temáticas, que constituyen la parte sustantiva de la investigación.

La matriz bibliográfica consistió en una tabla de cuatro columnas principales en la cual se desarrollaron: primera columna el número de orden, segunda columna el referente bibliográfico; tercera columna, función en la revisión, en cuanto a: enfoque en el marco teórico, en las unidades temáticas o como fuente de ideas para la investigación; y, en la cuarta columna, las características del estudio. Según si fue estudio in vivo, in vitro, en animales, en humanos y el tipo de estudio.

Criterios de inclusión

- ◆ Publicaciones científicas entre 1995 y 2003.
- ◆ Información sobre cáncer oral, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma escamocelular oral.
- ◆ Estudios estadísticos nacionales y mundiales de cáncer. En idioma inglés y español Estudios reportados en humanos (tipo Journal)

- ◆ Estudios estadísticos y epidemiológicos nacionales e internacionales sobre el cáncer.
- ◆ Idioma ingles y español

Fuentes de información:

- ◆ Revistas especializadas americanas y europeas.
- ◆ Artículos científicos tipo journal.
- ◆ Textos.
- ◆ Consulta de medline (cancer-genetic-agent-cellsignal-cell cicle-checkpoint

3. RESULTADOS

3.1 ASPECTOS GENETICOS DEL CARCINOMA ESCAMOCELULAR EN CAVIDAD ORAL

De acuerdo con los últimos avances en investigación oncológica, se ha podido determinar que uno de los principales factores etiológicos de las neoplasias malignas corresponde a las alteraciones intracelulares las cuales modifican el patrón de información y conllevan a los cambios en las secuencias celulares .(Saunders y col 2000)

Las células que integran un tejido normal presentan unos rasgos característicos, como por ejemplo: división de funciones, tiempo de vida limitado, inhibición al contacto, proliferación controlada y organización determinada de su citoesqueleto; en contraste, las células malignas, es decir, aquellas que se involucran en la formación de un cáncer como el carcinoma escamocelular han perdido estos rasgos característicos. Generalmente las células malignas presentan un crecimiento indefinido por cambios por el control de la proliferación como consecuencia de la pérdida de dependencia

a factores de crecimiento por lo que estos proliferan sin sujeción a señales externas.

Esta serie de eventos que transcurren a lo largo del tiempo y a través de diferentes etapas se conocen como carcinogénesis. (Kouri M. Treviño Bases Genéticas Del Cáncer, INC)

De acuerdo con los modelos establecidos por Kinzer y Vogelstein 2003 el desarrollo de las neoplasias es un proceso multipasos que implica la acumulación de al menos siete eventos para el avance hacia la malignidad afectando primariamente varios genes supresores tumorales y las quinasa tirosinicas de señalamiento. Tales genomas modificados supuestamente, llevan a aberraciones en el programa transcripcional normal resultando en la sustancial disregulación de una cadena de genes; sobre el cáncer una célula maligna tiene que adquirir esencialmente seis alteraciones biológicas para dictar la patogénesis:

1. autosuficiencia en las señales de crecimiento.
2. insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento.
3. Evasión de la apoptosis.
4. potencial replicativo sin fin.
5. angiogénesis sostenida.
6. inducción de la invasión.

(Sok J. y col 2003)

Estas alteraciones intracelulares abarcan una serie de defectos en el citoesqueleto celular entre las cuales encontramos:

- ◆ Inestabilidad cromosomal, caracterizada por variaciones estructurales y numéricas en los cromosomas.
- ◆ Los rompimientos de las bandas cromosomales 1p11 a 1p13, 3p14 y 11q13, junto a la amplificación de la banda 11q13.
- ◆ Los rompimientos del ciclo fusión-puente; cambios genéticos que pueden conducir a un aumento en la actividad proteínica. (Saunders W y col 2000)

Inestabilidad Cromosomal o Genética:

Las anormalidades, la pérdida y el reordenamiento cromosomal, así como también las eliminaciones, translocaciones balanceadas y no balanceadas de los cromosomas dicentricos juegan un rol importante en la inestabilidad genética de las células cancerigenas.

Las células del carcinoma escamocelular durante la división celular tienen claras dificultades para lograr una alineación normal de la metafase, presentando también una separación normal de los cromosomas en la

anafase; sin embargo se observan defectos segregacionales que conllevan al rompimiento de estos cromosomas durante la telofase.

Las células infectadas viralmente y las tumorales presentan puentes de cromatina durante la anafase como resultados en los defectos en la estructura del telomero o recombinaciones y traslocaciones que incluyen un segundo centrómero en el cromosoma.

Estos puentes pueden pasar a través de un ciclo de rompimiento fusión-puente mecanismo, considerado importante en la amplificación genética. La amplificación genética es un evento típico en los cánceres humanos, que se presenta como resultado de la sobreexpresión de genes, confiriendo una ventaja selectiva sobre las células cancerígenas.

De acuerdo Sko J y Kuriakose la variabilidad de la expresión genética es mayor entre los tejidos normales y los tumorales, seguida estrechamente de variabilidad total observada en el grupo de tumores mientras que los tejidos normales mostraron independientemente la menor variabilidad entre las muestras, estos resultados sugieren que los patrones de expresión genética entre los tejidos normales y los tumores son mas divergentes y que la magnitud de aquellas diferencias puede ser suficiente para descubrir genes relacionados con el tumor a partir de la variabilidad inherente entre las muestras de pacientes.

En el desarrollo del carcinoma escamocelular de cavidad oral están presentes una serie de alteraciones genéticas dentro de las que se pueden presentar la mutación del gen P53, cuyo producto tiene una secuencia de transcripción específica para los factores involucrados en el mantenimiento de la integridad del genoma. (Sauders y Col 2000)

El espectro mutacional del P53 en el CSC intraoral comprende la transición y la trasversión de DNA. La transición suele ser mas frecuente que la trasversión en los carcinomas de labio, el tipo de trasversión predominante a nivel de las bases nitrogenadas del complejo de DNA son (Guanina y citosina por timina – adenina) y en el caso de la transición (guanina- citosina por adenina – timina), algunas de estas mutaciones de contacto afectan los residuos que directamente están en contacto con el DNA.

En la sustitución de las bases, las alteraciones fueron únicas y mas de la mitad de las mutaciones se observan en los cánceres de labio y también en los cánceres intraorales, afectando residuos de las proteínas de anclaje o periféricas del DNA de superficie necesarias para el funcionamiento biológico del P53 como tumor supresor. (OSTWALD C y Col 2000)

Otro gen importante en la conducción del carcinoma escamocelular de cavidad oral es el gen c-Abl, el cual corresponde a un producto protooncogen que tiene roles en la transducción de señales, la regulación del ciclo celular y

la inhibición de la apoptosis. La sobreexpresión del c-Abl inhibe el crecimiento causando la detención del ciclo celular inhibe la entrada de la célula en la fase S causando un efecto citoestático, para lograr una diferenciación celular severamente perturbada es necesario que el gen c-Abl junto con otros genes que codifiquen el factor que acompañen su expresión estén dañados.

La expresión de este gen fue observada en lesiones del carcinoma escamocelular, sin embargo, también se aprecia en las células basales de la epidermis normal. Los tumores en los que se aprecia mayor expresión del gen c-Abl presentan menor contenido de masa conllevando a la detención del ciclo celular, concluyendo que el crecimiento de los tumores se ve suprimido en las células tumorales que expresan c-Abl abundante; se debe tener en cuenta que el gen c-Abl en su mayor parte es encontrado en las células hematopoyéticas. (Yanagawa y col. 2000)

Se ha reportado que la mayoría de los tumores malignos y algunas lesiones precancerosas tienen mayores niveles de actividad de la telomerasa que los tejidos normales por lo tanto esta actividad se considera un marcador diagnóstico de malignidad. Hay al menos dos pasos en el aumento de la actividad de la telomerasa durante la carcinogénesis en las células del carcinoma escamocelular y un cambio en la distribución de las células que expresan los tres componentes de la telomerasa los cuales son:

- HTEP1: Proteína uno asociada a la telomerasa
- HTR: Componente del ARN de la telomerasa humana
- HTERT: Transcriptasa reversa de la telomerasa humana

Se reporta que la actividad de la telomerasa se correlaciona con los niveles de expresión del HTERT pero no con los HTR ni HTEP1 en queratinocitos orales normales y malignos y estos componentes expresan en la capa basal de la mucosa normal y esta controlada por la estratificación y la diferenciación en el epitelio oral normal, de la misma manera la alteración de la distribución de las células que expresan estos componentes se observan en el epitelio canceroso y precanceroso de la cavidad oral. Pero solamente las células del carcinoma escamocelular mostraron la clara expresión de ARN de HTERT.

La supraregulación de la actividad de la telomerasa en la carcinogénesis escamocelular tiene al menos dos pasos: El primero esta fuera de control por la estratificación o la diferenciación y el segundo es la sobreexpresión de HTERT en las células individuales. (Fujimoto R y col 2001)

De acuerdo a esta serie de eventos intracelulares determinamos que los factores genéticos juegan un rol importante en el desarrollo y la progresión

del carcinoma escamocelular de cavidad oral al igual que en todos los eventos cancerígenos.

3.2 ASPECTOS MOLECULARES DEL CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE CAVIDAD ORAL

La carcinogénesis oral es un proceso multifásico en el cual los eventos genéticos y moleculares permiten la disregulación de las vías reguladoras normales que controlan las funciones básicas celulares, incluyendo la división y la muerte celular. (William, 2000)

El análisis de los elementos moleculares que gobiernan el comportamiento normal de las células y que en ocasiones determinan rasgos patológicos, conducen a la comprensión de los mecanismos moleculares que conllevan al desarrollo de una de las neoplasias más comunes.

Dentro de los eventos moleculares celulares más relevantes y significativos del carcinoma escamocelular de cavidad oral, se encuentran:

- a) La disregulación del ciclo celular.
- b) Activación de vías de señalización específicas.
- c) Alteraciones en la apoptosis.

DISREGULACION DEL CICLO CELULAR EN CANCER ORAL

La disregulación (errores genéticos acumulados que pueden proliferar) de la maquinaria del ciclo celular es la piedra angular de la progresión del cáncer. Los programas celulares de proliferación, diferenciación, senescencia y apoptosis están íntimamente ligados a la maquinaria reguladora del ciclo celular. Muchas de las alteraciones moleculares que causan el comportamiento biológico anormal de las células cancerosas está basado en las aberraciones de la regulación del ciclo celular. (Todd y cols., 2002)

Debido a que la ciclina D1 juega un papel importante en el control del ciclo celular y que existe evidencia de reducir la capacidad de reparación del DNA, ha sido asociada con el aumento del riesgo de cáncer de cabeza y cuello, principalmente en jóvenes, mujeres y en no fumadores y no consumidores de alcohol. La sobreexpresión de ciclina D1 permite el paso prematuro a través de G1 a S, resultando en la propagación del DNA dañado no reparado, aumentando los errores genéticos y el avance del crecimiento selectivo para las células alteradas. (Shen y cols., 2001)

La ciclina D1 es reconocida por su capacidad de cooperar con RAS, y se ha reportado su sobreexpresión en una variedad de cánceres humanos, entre

los cuales se encuentra el carcinoma escamocelular derivado de la cavidad oral. (Todd y cols., 2002)

En la mayoría de los cánceres primarios orales y las líneas celulares, la sobre expresión de la ciclina D1 aparece independiente de a la activación de p16^{INK4a}.

El papel de la ciclina D2 y D3 en la carcinogénesis oral es poco entendida. La expresión antisentido de la ciclina D1 induce la apoptosis y a la contracción del tumor en el carcinoma escamocelular.

La expresión alterada de CDK6 ha sido también detectada en líneas celulares del carcinoma escamocelular oral. El análisis de las líneas celulares del carcinoma oral escamocelular demostró que la actividad de CDK6 era mayor en la ausencia de sobre expresión de la ciclina D1.

La subregulación de CDK ha sido descrita en los cánceres humanos. La pérdida de función de p16^{INK4a}, es frecuentemente observada en los cánceres humanos, incluyendo el cáncer oral y esofágico.

Se cree que la inactivación de p16^{INK4a} es un evento temprano en la carcinogénesis oral que se relaciona con la pérdida de inmortalización /senescencia. La pérdida de la función de p16^{INK4a} se correlaciona con un

mal pronóstico en los pacientes con cáncer oral. También se ha reportado una reducción de p27^{KIP1} durante la carcinogénesis oral. Los reducidos niveles de p27^{KIP1} han sido correlacionados con una respuesta desfavorable a los tratamientos, a una supervivencia corta y a una supervivencia más corta sin enfermedad. (Williams, 2000)

La expresión forzada de p21^{WAF1/CIP1} en carcinoma escamocelular humano ha demostrado retardar la proliferación celular. En tumores orales, los queratinocitos orales malignos proliferativos demostraron la coexpresión de ciclina D1, sugiriendo que ésta puede superar la inhibición de p21^{WAF1/CIP1} en la progresión del ciclo celular. La reducida expresión de p21^{WAF1/CIP1} parece relacionarse con poca supervivencia del paciente mejor que la reducida expresión de p53. (Todd y cols., 2002)

La sobreexpresión de E2F1 revierte los efectos de la actividad telomerasa en líneas celulares del cáncer de cabeza y cuello.

Algunos reportes demuestran niveles elevados de pRB en la progresión del cáncer oral, sugiriendo que la sobreexpresión de pRB puede ser protectora de la apoptosis.

STAT 3 Y CARCINOMA ESCAMOCELULAR

Las proteínas STAT realizan una función dual que consiste en la transmisión de una señal desde la superficie celular al núcleo (regulación fisiológica del señalamiento celular) y su participación directa en la regulación genética (contribuyendo en los diferentes procesos de diferenciación, proliferación y apoptosis).

La proteína STAT 3, es una de las siete STAT que han sido identificadas, y se encuentra activada en una gran variedad de enfermedades humanas incluyendo diferentes tipos de cáncer. (Kijima y cols, 2002).

Se observó una localización tanto nuclear como citoplasmática de STAT 3, sugiriendo su participación en la transcripción de otros genes. Diferentes actividades que laceran las mucosa oral como los agentes carcinógenos (tabaco, alcohol, etc), permiten la expresión y la activación de la proteína STAT 3, la cual es un evento temprano (potencial marcador diagnóstico) en la génesis del carcinoma de cabeza y cuello, y cuya función es bloquear la apoptosis, por medio de la modulación de proteínas reguladoras apoptóticas BCL- xl y Bax (Nagpal y cols, 2002) (Leong y cols., 2003)

Además, STAT 3 ha sido identificado en diferentes genes que influyen en la progresión del ciclo celular como en la ciclina D1, y en otros genes como el c-myc y el BCL xl. (Kijima y cols., 2002) (Leong y cols., 2003)

La activación de STAT 3 promueve a la transición de G1 a S y permite la acumulación de células en la fase G2 –M (Leong y cols, 2003).

En los trabajos de investigación de Grandis y colaboradores del año 2000, se reporta que la activación de STAT 3 esta ligada tanto a la producción como a la transformación de TGF- α y la expresión del receptor EGF en las células in vitro. (Nagpal y Cols ., 2002).

El TGF- α inicia la señalización celular por medio de al estimulación de receptor de EGF, el cual contiene dominio citoplasmático con proteínas de actividad tirosina Kinasa. La sobre regulación del EGFR y su ligando, el TGF- α , es identificado como un evento temprano de la carcinogénesis. (Kijima y Cols., 2002).

En el estudio realizado por Nagpal y cols., en el 2002, se demostró una alta acumulación de STAT 3 activado en estadios T1 y T2, de los tumores. Demostrando así, que juega un papel importante en los estadios tempranos y disminuye a medida que aumenta la malignidad.

Algunas investigaciones demostraron que los fibroblastos transformados por STAT 3 fueron resistentes al estímulo apoptótico, indicando que los cánceres caracterizados por la activación de STAT 3 pueden ser menos susceptibles a la quimioterapia y/o a la radiación. La activación de STAT 3 contribuye al crecimiento tumoral independiente de EGFR. (Leong y cols., 2003)

La importancia de esta vía es el nivel de expresión en el carcinoma escamocelular es un marcador diagnóstico significativo del descenso en la supervivencia del paciente, independientemente de los parámetros clínicos y patológicos, incluyendo la metástasis. (Grandis y cols., 2000)

GLOSARIO

ALELO: cada una de las dos formas posibles de un gen de un mismo par de cromosomas homólogos que se encuentran en un mismo locus y que pueden adoptar diversas formas.

ANTICODON: triplete de nucleótidos del ARNt que permite a este unirse mediante enlaces de hidrogeno con el codón correspondiente de ARNm.

CODÓN: triplete de nucleótidos consecutivos de una cadena de ARN o ADN que especifica un aminoácido particular o el comienzo o final de una región codificada.

DISREGULACIÓN: errores genéticos acumulados que pueden proliferar.

GEN: segmento de ácido nucleico que contiene regiones que se transcriben a ARN y regiones reguladoras adyacentes.

INTRONES: parte de un gen que no codifica fragmento alguno del producto final y que es eliminada mediante el corte y empalme del ARN maduro funcional, los intrones representan el 80 a 90% del genoma humano.

LOCUS: sitio que se puede localizar en el genoma.

LOCUS DE UN GEN: lugar específico de un cromosoma en el que se localiza un gen.

LOCUS LETAL: cualquier gen en el que puede darse una mutación letal dinámicamente por delección del gen.

SPLISING: Denominación al proceso de eliminación de intrones .

REACCIÓN DE CADENA DE POLIMERASA (PCR): técnica que utiliza una polimerasa en una serie de reacciones de naturalización y síntesis de DNA con el fin de conseguir la amplificación exponencial de secuencias de ácido nucleico.

TRANSCRIPTASA INVERSA: Enzima codificada por todos los retrovirus que copia el genoma RNA vírico en DNA y lo inserta posteriormente en el genoma del huésped.

CATÁLISIS: aumento de la velocidad de cualquier reacción química producida por una sustancia química que no forma parte del propio proceso y que no se consume ni se afecta en la reacción.

SUSTRATO: molécula fijada en un sitio activo y sobre la que actúa la enzima.

BIBLIOGRAFIA

ABBAS A., LICHTMAN A., ROBER J. Inmunología celular y molecular. Segunda edición. Madrid Interamericana Mc-Graw Hill. 1995. p. 278,284.

ALLEN N., KLEIN A., AND BAROCAS. Squamous cell carcinoma of the gingiva presenting as an endo periodontic lesion. J Periodontal; 1996. N 62: p. 573-575.

ALONSO D., GOMEZ D. Introducción a la oncología molecular. Primera edición. 1998. p.18-202.

ATULA S., GRENNAN R., LAIPPALA P., SGRJANEN S., Cáncer of the tongue in patients younger than 40 year. ARCH Otorolaryngol, Head Neck Surg. 1996. Vol 122; p. 1313-1319.

BRADFORD C., CAREY T., Comprehensive Management of the head and neck tumor. Molecular biology of head and tumors. Segunda Edition. Philadelphia. Editorial Saunders Company. 1999. p.321-342.

CHANG F., SYRJANEN S., SYRJANEN K. Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. Journal of clinical oncology. 1995. Vol. 13. p. 1009-1022

CHEN Q., ZHOU H., XIAO L. Homozygous deletion of the PTEN tumor-Suppressor gene is not a feature in oral squamous cell carcinoma. Oral oncology. 2000. 36. p. 95-99.

COLEMAN S., STEWART Z., DAY T., NETTERVILLE J., BURKEY B., PIETENPOL J. Analysis of cell-cycle checkpoint pathways in head and neck cancer cell lines. Arch otolaryngol head neck surg. 2000. Vol. 128.p. 167-176.

COOPER G., La célula. Segunda Edición. Editorial Marban libros S.I. España. 2002. p.113-144.

DE VITA., HELLMAN V., ROSEMBERG S. Cáncer: principios y práctica oncológica. Quinta edición. Vol. 1. Editorial panamericana. 2000.

FERNANDEZ M. La proliferación celular es un proceso muy controlado. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). España. Disponible en: <http://www.enio.es/es/cancer/cap701.htm> (fecha de acceso: 20 de junio del 2003)

FLAIZ C., NICHOLS M., ADLER S., HICKS J. Intraoral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus infection. Oral surgery oral med oral pathology. 1995. Vol 80. N 1. p. 55-62.

FORASTIERE A., KOCH W., TROTTI A., SIDRANSKY D. Head and neck cancer. The New England journal of Medicine. 2002. 346 (10) p. 788.

FUJIMOTO R., KAMATA., YOCOYAMA K., UEDA M., SATOMURA K., HAYASHI E., NAGAYAMA M. Expression of telomerase components in oral keratinocytes and squamous cell carcinomas. Oral Oncology. 2001. Vol. 37. p. 132-140.

GIBSON S., PELLENZ C., HUTCHISON R., DAVEY F., SILLITOE E. Induction of apoptosis in oral cancer cells by an anti-bcl-2 ribozyme delivered by an adenovirus vector 1. Clinical Cancer Research. 2000. Vol. 6. p. 213-222.

GOMEZ DE FERRARIS., CAMPOS M. Histología y Embriología Bucodental. Segunda edición. España. Editorial Medica Panamericana. 2002. p. 114, 115, 131.

GRANDIS J., DRENNING S., ZENG Q., WATKINS S., MELHEM M., ENDO S., JOHNSON D. y cols. Constitutive activation of Stat3 signalling abrogates apoptosis in squamous cell carcinogenesis in vivo. PNAS. 2000. Vol. 97 N. 8. p. 4227-4232.

GROOME P., SHULZE K., MORTEN B., HALL S., MACKILLOP W. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. Head and Neck. 2001. p. 613-616.

HARG Y., SHUN-CUN K., LIU T., YUN C., CHANG K. Chromosomal changes in betel associated oral squamous cell carcinomas and their relationship to clinical parameters. Oral Oncology. 2002. N 38: p. 266-273.

HEMMER J., THEIN T., HEEIDEN V. The value of DNA flow cytometry in predicting the development of lymph node metastasis and survival in patients with locally recurrent oral squamous cell carcinoma. Cancer. 1997. Vol 79: p. 2309-2313.

IMOTO I., PIMKHAOKHAM A., FUKUDA Y., YANG Z., SHIMIDA Y., NOMURA N., Y cols. SNO is probable target for gene amplification at 3q26 in squamous-cell carcinomas of the esophagus. Biochemical and biophysical research communications. 2001. Vol 286. N 3: p. 559-565.

JARPA S. Apoptosis (muerte celular programada). 1999. disponible en <http://www.uchile.cl/instituto/medicina/boletin/boletin36/conf4.html>. (Fecha de acceso: diciembre 14 del 2003).

JEMAL A., THOMAS A., MURRAY T., THUN M. Cancer Statistics. 2002. CA Cancer J Clin. 2002. Vol 52: N 1. p. 23-47.

JOSEPH E. Head and neck cancer: squamous cell carcinoma. E-medicine. Disponible en: <http://www.e-medicin.com>. 2004

KIJIMA T., NIWA H., STEIMAN R., DRENNING S., GOODING W., WENTZEL A., XI S., GRANDIS J. STAT 3 activation abrogates growth factor dependence and contributes to head and neck squamous cell carcinoma tumor growth in vivo. Cell growth & differentiation. American association for cancer research. 2002. Vol. 13. p. 355-362.

KLUSSMANN J., WEISSENBOM S., WIELAND U., DRIES V., KOLLIGS J., JUNGEHUEL S Y COL. Prevalence, distribution and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. Cancer. 2001. Vol 92: N 11. p. 2828-2875.

KUMAR V., COTRAN R., ROBBINS S. Patología Humana, Sexta edición. Mexico D.F. Mc Graw Hill. 1999. p. 144, 158-161, 516-517.

LEETHANAKUL C., PATEL V., GILLESPIE J., SHILLITOE E., KELLMAN R., ENSLEY J., Y cols. Gene expression profiles in squamous cell carcinomas of the oral cavity: use of laser capture microdissection for the construction and analysis of stage-specific cDNA libraries. Oral Oncology. 2000. Vol 36. p. 474-483.

LEHNINGER A., DAVID N., COX M. Principios de bioquímica segunda edición. Barcelona España. 1995.

LEONG P., ANDREWS G., JOHNSON D., DYER K., XI S., MAIS J., ROBBINS P., GADIPARTHI S., BURKE N., WATKINS S., GRANDIS J. Target inhibition of Stat 3 with a decoy oligonucleotide abrogate head and neck cell growth. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America (PNAS). 2003. Vol 100: N 7. p. 4138-4143.

LEWIN F., JOHANSSON H., GUSTAVSSON P., NORELL S., WENNERBERG J., BIRKJUNOL A., RUTQVIST L. Smoking tobacco oral snuff, and alcohol the etiology of squamous cell Carcinoma of the head and neck. 1998. Vol 82. p.1367-1375.

LODISH H., BERK A., LAWRENCE S., MATSUDAIRA P., BALTIMORE D., DARNELL J., Biología celular y molecular. Cuarta edición. Editorial panamericana. España. 2002. p. 320-329, 466-468.

LOWE S., LIN A. Apoptosis in cancer. Cancer biology carcinogenesis. 2000. Vol. 21. N.3. p. 485-495.

LOZANO J., GALINDO J., GARCIA J., MARTINEZ J., PEÑAFIEL R. Biología molecular para ciencias de la salud. McGrawhill. España. 2000. p.327-333.

MARTINEZ A., CARMONA M., MEDINA E. Comportamiento del cáncer oral en los pacientes atendidos en la unidad de estomatología del hospital universitario de Cartagena entre enero de 1991 y diciembre de 1998. Rev colomb neumol. 2000. Vol 12. p. 13-16.

MATEO O. HPV, p53 y apoptosis: una interacción peligrosa. Conferencia presentada durante el XII congreso latinoamericano: citología. 2000, realizada en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, 4 al 8 de junio del 2000. disponible en: www.gineconet.com/articulos/460.htm.

MAVROS A., HAHN M., WIELAND I., KAY S., KOUFAKI O., STRELOKE K., Y COL. Infrequent genetic alterations of the tumor suppressor gene PTEN/MMAC1 in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Journal pathology medical. 2002. Vol 31. p. 270-276.

MCDONALD A., PROGREL A., CARSON J., REGEZI J. p53- positive squamous cell carcinoma originating from an odontogenic cyst. American Association of the oral and maxillofacial surgeons. 1996. p. 216-218.

MENDEZ E., CHENG C., FARWELL G., RICHES S., AGOFF N., FUTRAN N. y cols. Transcriptional expression profiles of oral squamous cell carcinomas. American cancer society. 2002. Vol 95: N 7. p. 1482-1493.

MIGNOGNA M., FEDELE S., RUOPPO E., RUSSO L. The role of molecular techniques in preventing oral cancer and improving its poor prognosis: an illusion?. J Oral Pathol Med. 2002. Vol 31. p. 246-248.

MILLER C., WHITE D. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions and squamous cell carcinoma. *Oral surg Oral med Oral Pathol Oral radiol endod.* 1996; 82: p. 57-68.

MOFTY S., LU D. Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA in squamous cell carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients. *Am J surg pathol.* 2003. Vol 27: N 11. p. 1463-1470.

MORENO E., CUELLAR C., GONZALEZ A. Métodos de la detección de la apoptosis, aplicaciones y limitaciones. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología.* 2000. Vol 46: N 4. p. 275-280.

MORRIS L., GRIGLEY G., OIEHL S., WINN D., HARTY L., BRAVO E. Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto rico. *Cancer.* 2001. Vol 92: N 8. p. 2102-2107.

NAGATSUKA H., ISHIWARI Y., TSUJIGIWA H., NAKANO K., NAGAI N. Quantitation of epidermal growth factor receptor gene amplification by competitive polymerase chain reaction in pre-malignant and malignant oral epithelial lesions. *Oral Oncology.* 2001. Vol 37. p. 599-604.

NAGPAL K., MISHRA R., DAS B. Activation of stat-3 as one of the early events in tobacco chewing-mediated oral carcinogenesis. *American Cancer Society.* 2002. Vol 94: N 9. p. 2393-2400.

NAKAYAMA H., IKEBE R., BEPPU M., SHIRASUNA K. High expression levels of nuclear factor KB, IKB kinase and Akt kinase in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *American Cancer Society.* 2001. Vol 92: N 12. p. 3037-3044.

NOUTOMI T., CHIBA H., ITOH M., TOYOTA H., MIZUGUCHI J. Bcl-xl confers multidrug resistance in several squamous cell carcinoma cell lines. *Oral Oncology.* 2002. Vol 38. p. 41-48.

OLIVA R., BALLESTAS F., CLARIA J., ORIOLA J. *Genética medica.* Ediciones universidad de Barcelona, España 2002. p. 192-200.

OSTWALD C., GOGACZ P., HILLMAN T., SCHWEDER J., GUNDLACH K., KUNDT G., BARTEN M. p53 mutational spectra are different between squamous cell carcinoma of the lip and the oral cavity. *Int J cancer.* 2000. 88. p. 82-88.

PARKIN D. *The lancet oncology.* 2001. Vol 2. p. 533-543.

PATEROMICHELAKIA S., LEE S., LANGDON J., PARTRIDGE M. The p53 gene in oral squamous cell carcinoma allelic imbalance is frequent but DNA aberrations are uncommon. *Oral Oncology*. 2000. Vol 36.p. 180-186.

PERALTA O., BAHENA M., DIAZ C., MADRID V. Regulación del ciclo celular y desarrollo de cáncer, perspectivas terapéuticas. *Salud publica mex*. 1997. Vol. 39. p. 451-462. Disponible en: <http://www.insp.mx/salud/39/395-8.htm> (fecha de acceso 20 de junio del 2003)

PIBOONNIYOM S., TIMMERMAN S., HINDS P., MUNGER K. Aberrations in the MTS 1 tumor suppressor locus in oral squamous cell carcinoma lines preferentially affect the p16 gene and result in increased cdk6 activity. *Oral Oncology*. 2002. Vol.38. p. 179-186.

PIÑEROS M., PARDO C., CANTOR L., HERNANDEZ G., MARTINEZ T., PEREZ N. Registro interinstitucional del cancer del Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Colombiana de Cancerología*. Principales resultados.2002

ROBBINS S., KUMAR V., COTRAN R., Patología estructural y funcional. Quinta Edición. Madrid, interamericana. McGraw-hill. 1995. p.271.

ROBERTIS E. ROBERTIS E. Biología celular y molecular. Onceava edición. Editorial Ateneo. 1994. p. 1014-1021.

ROSS M., REITH E., ROMREIL L. Histología Texto y atlas a color. Editorial medica Panamericana. España.1994. p. 455-478.

SAUNDERS W., SHUSTER M., HUANG X., GHARAIBEH B., ENYENIHI A., PETERSEN I., GOLLIN S. Chromosomal instability and cytoskeletal defects in oral cancer cells. *PNAS*. 2000. Vol 97: N 1. p. 303-308.

SINGH B., WREESMANN V., PFISTER D., POLURI A., SHAHA A., KRAUS D., SHAH J., RAO P. Chromosomal aberrations in patients with head and neck squamous cell carcinoma do not vary based on severity of tobacco/alcohol exposure. *BMC genetic*. 2002. Vol 3: 22. p. 1-7.

SOK J., KURIAKOSE A., MAHAJAN V., PEARLMAN A., DELACURE D., CHEN F. Tissue-Specific Gene Expression of Head and Neck squamous cell carcinoma in vivo by complementary DNA microarray analysis. *Arch otolaryngol head neck surg*. 2003. Vol 129. p. 760-770.

SOLE F., CHECHILE G., ALGABA F., VILLAVICENCIO H., CARDO C. Biología molecular de los tumores urológicos. Edición de laboratorios Boots pharmaceuticals. Asociación Española de Urología. Disponible en: <http://www.aeu.es/ponencias/sole/contenido.htm> (fecha de acceso: 20 de noviembre del 2003).

SPIESSL B., HERMANEK P., SCHEIBE O., WAGNER G. TNM- atlas. "Illustrate guide to the TNM-pTNM Classification of malignant tumours. Second edition. 1985.

SQUIRE J., BAYANI J., LUK C., UNWIN C., TOKUNOGA J., MAC M., Y COLS. Molecular cytogenetic analysis of head and neck squamous cell carcinoma by comparative genomic hybridization, special haryotyping and expression array analysis. Head and Neck. 2002. Vol 24. p. 874-887.

STEWAR B., KLEIHUES P. World Cancer Report. World Health Organization. 2003.

SUDBO J., RIED T., KILDAL N., DANIELSEN H., REITH A. Abnormal DNA content predicts the occurrence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches. Oral Oncology. 2001. Vol 37. p. 558-565.

TAMARIN R. Principios de genetica. Editorial Reverte Barcelona. España. 1996. p.244-247, 406-412.

TAWLEY S., PANJE W., BATSAKIS J., LINDBERG R. Comprehensive management of head and neck tumors. Saunders company. 1999. Vol. 1 y 2. p. 1221-1228, 631, 321-344.

TOOD R., HINDS P., MUNGER K., RUSTGI A., OPITZ O., SULIMAN Y., WONG D., Cell cycle dysregulation in oral cancer. Critical review in oral biology and medicine. 2002. Vol 13: N 1. p. 51-61.

TORROELLA M., VILLA S. Bases genéticas del cáncer. 1996. p. 9-131.

UZAMA N., AKANUMA O., NEGISH A., IWAKI H., UZAWA Y., AMAGASA T., Y COL. Homozigous deletionson the short armo f carcinoma 3 in human oral squamous cell carcinoma. Oral Oncology. 2001. Vol 37. p. 351-356.

VIGNESWARAN N., DENT M., TILASHALSKI K., RODU B., COLE P., ALO B. Tobacco use and cancer. Oral Pathol, Oral Radiol Endo.1995. Vol 80. p.178-182.

WAHI P. Histological typing of oral and oropharyngeal tumors. The World Health Organization. Ginebra 1972.

WATTS S., BREWER E., FRY T., HILL C. Human papillomavirus DNA types in squamous cell carcinomas of the head and neck. Oral surg Oral Med Oral Pathol.1991. Vol 71. p. 701-707.

WEINBERG M., ESTEFAN D. Assesing oral malignancies. American Family Physician. 2002. Vol 65: N 7. p. 1379-1381.

WILLIAMS H.K.. Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. Journal Clinical Pathology. 2000 Vol 53: p. 165-172.

XI S., ZHANG Q., DYER K, LERNER E. SMITHGALL T., GOODING W., GRANDIS J., y cols. Src kinases mediated STAT Growth pathways in squamous cell carcinoma of the head and neck. Journal biology chemical. 2003. Vol 278. p. 31574-31583.

YANAGAWA T., HARADA H., IWASA S., TABUCHI K., OMURA F., SUZUKI H Y cols. C-Abl expression in oral squamous cell carcinomas. Oral Oncology. 2000. Vol 36. p. 89-94.

ZENKE B. Growth factors and intracellular signaling. The basic science of oncology. Third edition. Tannock and R.P. Hill (eds). Editorial Mc Graw-Hill. 1998. p. 106-133