

**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**

Apertura de la Línea de Investigación de Cáncer

Area de Patología Oral

**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**

PREGRADO



ASPECTOS GENETICOS Y MOLECULARES DEL CARCINOMA ESCAMOCELULAR EN CAVIDAD ORAL.

Aparicio S, Bernal D, Cuervo M, Grijalba M, Moyano I, Páez A, Ramírez Y, Ramírez A, Vallejo, Alarcón M** Ruíz A.***
Área: Ciencias Básicas, Categoría: Pregrado, Modalidad oral.

RESUMEN

El carcinoma escamocelular de cavidad oral, así como los demás tipos de cáncer, son el resultado de una serie de cambios genéticos y moleculares que permiten su desarrollo.

Este trabajo pretende dar a conocer cuales son los cambios genéticos y moleculares que suceden a nivel de las células epiteliales de la mucosa oral en el desarrollo del carcinoma escamocelular.

Se seleccionaron 75 artículos de estudio, clínicos y experimentales relacionados con los aspectos de esta patología. Encontrándose que las células neoplásicas presentan alteraciones genéticas producto de una serie de defectos en el citoesqueleto celular caracterizado por variaciones estructurales, numéricas e inestabilidad en los cromosomas.

Dentro de los cambios moleculares y celulares más relevantes del carcinoma escamocelular de cavidad oral, se encuentran: la disregulación del ciclo celular, activación de vías de señalización y alteraciones en la apoptosis.

Se concluye que el Carcinoma escamocelular de cavidad oral es un proceso multifasico en el cual la disregulación de los aspectos genéticos y moleculares determinan los rasgos patológicos de esta neoplasia. **Palabras Claves:** Cáncer Oral, Apoptosis, Ciclo celular, Señalización, Agente genético, Agente molecular, Puntos de control, Ciclinas.

ABSTRACT

The squamous cell carcinoma, as well as the other cancer types is the result of various genetic and molecular changes that lead to its development.

This work is aimed to identify the genetic and molecular changes that happen at the oral mucosal epithelial cell level. Seventy-five clinical and experimental articles related to this pathology were studied, finding that neoplastic cells present genetic perturbations produced by several defects in the cell cytoskeleton characterized by structural and numerical variations and chromosomes instability. Among the most relevant molecular and cellular changes of the squamous cell carcinoma in the oral cavity are: deregulation of the cell cycle, signaling paths activation and apoptosis perturbations.

It is concluded that the squamous cell carcinoma in the oral cavity is a multiphase process in which the deregulation of the genetic and molecular issues determine the pathological traits of this neoplasia. **Key words:** oral cancer, apoptosis, cell cycle, signaling, genetic agent, molecular agent, control points, cyclines.

* Estudiantes X semestre del C.O.C

** Asesor Científico

*** Asesor Metodológico

INTRODUCCION

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.(1) (2) .

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.

Como resultado de varios años de investigación en el área genética y molecular en diversas patologías como el carcinoma escamocelular, se ha convocado a las ciencias básicas que soportan la investigación en salud, a la explicación de estos fenómenos para así tener una visión global de las vías de inicio y desarrollo a nivel celular de esta neoplasia, lo cual nos lleva a plantear la siguiente pregunta: *¿Qué se conoce acerca de los aspectos genéticos y moleculares del carcinoma escamocelular de cavidad oral?*.

El carcinoma escamocelular es una de las neoplasias mas frecuentes en cavidad oral, inicia su crecimiento con un aumento en el núcleo celular y se caracteriza por invasión en el grosor total del epitelio y alteración de la membrana basal, cambios ocasionados por los componentes carcinogénicos del tabaco, el alcohol, la radiación, virus entre otros Ibid p2 (3).

De acuerdo a la distribución topográfica del Carcinoma Escamocelular de Cavidad Oral, la zona mas afectada es la lengua excluyendo su base; según el Instituto

Piñeros, MP. Revista de cancerología Bogotá 2001 Ibid p2

Nacional de Cancerología en su publicación del año 2002.

El propósito de este artículo es describir y dar a conocer los aspectos genéticos y moleculares del carcinoma escamocelular en cavidad oral.

El desarrollo del carcinoma escamocelular de cavidad oral depende de dos mecanismos involucrados: La activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores del tumor. En general, la sobreexpresión de los oncogenes se asocia con un mayor crecimiento celular y una menor apoptosis. La inactivación de los genes supresores del tumor se asocia con la disregulación del ciclo celular y el aumento de la apoptosis (4).

Los oncogenes son genes causantes de cáncer derivados de los Protooncogenes, los cuales estimulan el crecimiento y la diferenciación normal de la célula, pueden activarse a través de diversos mecanismos como: mutación puntual, amplificación genética, sobreexpresión por reordenamiento genético. La mutación de estos genes puede llevar al aumento de factores de crecimiento, de receptores de superficie celular, de señales mensajeras intracelulares o de factores de transcripción (5).

En el carcinoma escamocelular de cavidad oral se han implicado varios oncogenes, los principales son:

Familia Ras: Son proteínas transductoras de señales que están localizadas en la membrana citoplasmática y transmiten la señal al unirse al GTP (trifosfato de guanosina), además intervienen en la regulación del ciclo celular.

Familia C-Myc: Es una proteína transductora de señal que se une al DNA y puede llevar a la transformación neoplásica de la célula si sufre de mutación.

Los genes supresores involucrados en los eventos de la carcinogénesis presentan una serie de productos que actúan a través de mecanismos diversos: inhibiendo la proliferación de las células a través del ciclo celular, haciendo que las células entren en apoptosis o manteniendo la estabilidad del genoma (6) (7).

Uno de los principales genes supresores es 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. Otro gen supresor de importancia es el gen p53, localizado en la banda p13 del cromosoma 17 y cumple una importante función como regulador del ciclo celular, mediante la activación de transcripción inductor de la apoptosis, en la reparación del DNA y control diferencial; por estos motivos al gen p53 se la ha denominado "el guardián del genoma"(8).

Además de los mecanismos anteriormente descritos, la célula integra la compleja maquinaria de replicación y división por medio de un sistema de señalización que permite el normal funcionamiento de sus actividades. Ibid p.3 (9).

Estos sistemas actúan en forma de cascada con etapas secuenciales de detección, transformación, amplificación y diseminación de la señal y cuya actividad debe ser transitoria. Este proceso inicia cuando un ligando intracelular se une a un receptor de la superficie celular, activando así una vía de señalización que modifica en el núcleo transcripción de estos genes y altera la conducta celular. (10)

En contraposición a los procesos de proliferación celular existe un evento involucrado; la apoptosis conocida como "muerte celular programada" que es un proceso fisiológico fundamental, permanente, dinámico e interactivo que es altamente regulado y requiere de energía para lograr su objetivo. (7)

De acuerdo con la revisión realizada en el carcinoma escamocelular, se presentan una serie de alteraciones intracelulares que abarcan defectos en el citoesqueleto dentro de los que podemos encontrar: inestabilidad cromosomal, rompimiento de las bandas cromosomales y rompimiento del ciclo fusión puente. Dentro de los eventos moleculares celulares más relevantes y significativos del carcinoma escamocelular de cavidad oral se encuentran: la disregulación del ciclo celular, activación de vías de señalización y alteraciones en la apoptosis. (11) (12).

MATERIALES Y METODOS

Las fuentes de información que permitieron el desarrollo de este trabajo investigativo de

Devita, F.P, principios y práctica odontológica, 2000 p2 tipo revisión bibliográfica fueron obtenidas a través de la recopilación de escritos representados en: Artículos científicos, revistas especializadas y textos, mediante la consulta de medline, utilizando palabras claves como: **Cáncer-genetic agent-molecular agent- squamous carcinoma-ciclinas- kinases- apoptosis – celll signal-cell cycle- check point**; posteriormente esta información fue clasificada de acuerdo a la utilidad en las unidades temáticas, lo que hizo necesario el diseño de una primera matriz bibliográfica que incluía tres variables (etiología, aspectos genéticos y aspectos moleculares), en dos grandes áreas Cáncer y carcinoma escamocelular de cavidad oral, para clasificar las 75 fuentes de información. Una segunda matriz basada en el modelo de Polit, D. Hungler, B. (13), permitió la clasificación de la información teniendo en cuenta: referencia bibliográfica, función que cumplió en la revisión y tema principal del artículo.

Para incluir los artículos dentro de esta investigación se tuvo en cuenta los siguientes criterios:

- * Publicaciones realizadas entre 1995 al 2003.
- * Información referente ha cáncer oral de cabeza y cuello y carcinoma escamocelular de cavidad oral.
- * Estudios estadísticos y epidemiológicos nacionales y mundiales sobre el cáncer.
- * Idioma inglés y español.

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. (11)

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. (14).

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 quinasas 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. (15)

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. (11)

Inestabilidad Cromosomal o Genética:

Las anomalías, 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 cancerígenas.

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 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. (11)

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. (16)

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. (17)

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 suprarregulación 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. (18)

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. (7)

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.

Debido a que la ciclina D1 juega un papel importante en el control del ciclo celular y que existe evidencia de reducir la capacidad 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. (19)

La ciclina D1 es un oncogen reconocido 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.

En la mayoría de los cánceres primarios orales y las líneas celulares, la sobreexpresión 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 sobreexpresión 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.

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. (12)

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. (20).

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 mucosas orales 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 (21).

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. Ibid 2

La activación de STAT 3 promueve a la transición de G1 a S y permite la acumulación de células en la fase G2 -M (21)

En los trabajos de investigación de Grandis y colaboradores del año 2000, se reporta que la activación de STAT 3 está ligada tanto a la producción como a la transformación de TGF- α y la expresión del receptor EGF en las células in vitro. (22)

Kijima, T. Pactivation Abogate, Growth factor dependence and contribuye to head and neck squamous cell carcinoma tumor growth in vivo 2002 p6

El TGF- α inicia la señalización celular por medio de la 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. (20)

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. (22)

CONCLUSIONES

La progresión del proceso carcinogénico, en la diversidad de cánceres, comparte las mismas bases genéticas y moleculares que les dan origen, sin embargo en el carcinoma escamocelular de cavidad oral existen rasgos fenotípicos específicos que permiten su caracterización.

La disregulación del ciclo celular constituye el evento primordial en la progresión del carcinoma escamocelular de cavidad oral, este proceso es controlado por agentes entre los cuales se encuentran: las ciclinas, las quinasas, complejos formados por ellas y

algunos genes supresores como el retinoblastoma (Rb), destacándose la función de la ciclina D1, cuya sobreexpresión ha sido asociada con el aumento del riesgo de cáncer de cabeza y cuello, además los niveles elevados de pRb protegen la progresión del cáncer de la apoptosis.

Los agentes carcinógenos del tabaco y el alcohol entre otros, permiten la activación de la proteína STAT 3 en la vía de señalización de Jak STAT, bloqueando la apoptosis y convirtiéndose así en un marcador diagnóstico en la génesis del carcinoma escamocelular de cavidad oral.

El carcinoma escamocelular constituye un proceso multipasos, resultado de la disregulación de una cadena de genes que ocasionan alteraciones intracelulares conllevando a las dificultades en el proceso de división celular.

RECOMENDACIONES

Se recomienda seguir con la vía Ras, que es una de las vías de señalización importante en el desarrollo del carcinoma escamocelular.

Determinar la magnitud de estas diferencias de expresión genética involucrados en el desarrollo del carcinoma escamocelular.

Establecer cuales son las caspasas que intervienen en el proceso apoptótico del carcinoma escamocelular de cavidad oral.

Diferentes vías de señalización celular involucradas en el cáncer; como son la ruta Ras, la vía Stat 3, ruta de la kinasa Pi, la ruta de la fosfolipasa SRC, y las proteínas janus.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos quienes de una u otra forma hicieron posible la realización de esta investigación: Dra. Miryam Alarcón, Dra. Adiel Ruiz, Dr. Gustavo Jaimes y Dra. Ruth Garzón.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Stewar B; Kleihues P, World cancer report. World health organization. Lyon 2003
- (2) Piñeros M; Pardo C; Cantor L; Hernández G; Reporte de la Incidencia de Cáncer del instituto nacional de Cancerología. Revista de cancerología Bogotá 2001.
- (3) Kumar B, Cotran, R. Robbins, S. Patología humana 6ta Edición México D.F, 1999 pág.144-158, 516-517.
- (4) Bradford; Carrey C; Tawley T, Ponte Batsakis, Comprehensive mangemet of head and neck tumor. Molecular biology of head and tumors. 2da edición philadelfia. Editorial saunders company 1999 pág 321-342
- (5) Lodish H, Berk A; Lawrence S; Madsudaira P; Baltimore D; Biología molecular y celular 4ta Edición Editorial Panamericana España 2002 pág 320-329, 466-468.
- (6) Oliva R; Ballesta F; Claria J; Oriola J; Genética medica. Ediciones Universidad de Barcelona España 2002 pág 192-200.
- (7) Williams HK; Molecular Pathogenesis of Oral Squamous Carcinoma; Journal of Clinical Pathology Vol.53 2000 pág 165-172.
- (8) De vita Hellman V; Rossemberg S; Cáncer: Principios y Practica Odontológica 5ta Edición Vol. 1 Editorial Panamericana 2000 pág 96.
- (9) Alonso y Col, 1998.
- (10) Lewin F; Johansson H; Gustavsson P; Norrell S; Smoking Tobacco Oral Snuff and Alcohol the Etiology of Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Vol.82 1998 pág 1367-1375.
- (11) Saunders W; Shuster M; Huang X; Peterssen I; Chromosomal Inestability and Cytoeskeletal Deffects in oral cancer cell Vol. 97 Number 1, 2000 pág 306-308.
- (12) Todd R; Hinds P; Munger K; Rustgi A; Opitz O; Suliman y Wong D. Cell cycle disregulation in oral cancer, critical review in oral biology and medicine. 2002 13 (1) pág 51-61
- (13) Hungler polit B.
- (14) Torroella M; Villa S; Bases genéticas del cáncer 1996 pág 9 -131

- (15)Sko J; Kuriakose D; Mahajan U; Pearlman A; Delacure D; Chen F; Arch. Otolaryngol head and neck Surg Vol 120 2003 pág 760-770.
- (16)Ostwald C; Gogacz P; Hillman T; P53 Spectra are Different Between Squamous Cell Carcinomas of the Lip and the oral cavity. Int J Cancer 2000 pág 82-86.
- (17)Yanagawa T; Harada H; Iwasa S; Tabuchi K; Omura F; Suzuki H; c-Abl Expression in oral squamous carcinoma. Oral Oncology 2000 pág 89-95.
- (18)Fujimoto, N. Kamata, K. Yokohama N; Ueda, K. Satomura Expression of Telomerase components in oral keratinocytes and squamous cell carcinomas, Oral Oncology 37 2001 pág. 132-140.
- (19)Chen Q y Somarajahayake Lp ; Zhou H; Xiao L; Homozygous deletion of the PTEN tumor-suppressor gene is not a feature in oral squamous cell carcinoma oral oncology 2000 vol 36 p 95-99.
- (20)Kijima T; Niwa H; Steiman R; Drenning S; 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 Vol. 13 2002 pág 355-362.
- (21)Nagpal K; Mishra R; Das B; Activation of Stat 3 One of the early events in Tobacco Chewing Mediated oral Carcinogenesis. Cancer Vol 94 (9) 2002 pág. 2393-2400.
- (22)Leong P; Andrews G; Joltonson L; Dyer K; Xie M; 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 100 (7) 4138-4143.