

Carcinogénesis bucal

Oral carcinogenesis

Dr. Raciél Jorge Sánchez Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7178-8419>

Esp. Cristian Roberto Sigcho Romero¹ <https://orcid.org/0000-0002-6456-0918>

Esp. Alejandro Jesús Bermúdez Garcell ² <https://orcid.org/0000-0001-6932-6410>

Esp. Nilvia Bienvenida Serrano Gámez² <https://orcid.org/0000-0003-3728-7052>

Esp. Rolando Teruel Ginés² <https://orcid.org/0000-0002-6327-2754>

¹Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador.

²Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: racielsanchez64@gmail.com

RESUMEN

El cáncer bucal es una neoplasia maligna multifactorial donde la predisposición genética a la enfermedad se relaciona con factores del ambiente para desarrollar un cáncer con evolución lenta y signos inespecíficos. Esta revisión bibliográfica se realizó en PMC de *US National Library of Medicine* y *National Institutes of Health* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), en *Cancer Biology de Annual Reviews* (<https://www.annualreviews.org>), en *Clinical Key* (<https://www.clinicalkey.com>) y en Infomed (www.sld.cu), con el descriptor *oral cancer*. Se describe la carcinogénesis bucal y los factores causales de los cambios en el material genético que origina la transformación cancerosa mediante la activación de proto-oncogenes a oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales.

Palabras clave: cáncer bucal, carcinoma de células escamosas, carcinogénesis, carcinógenos, oncogenes, genes supresores tumorales.

ABSTRACT

Oral cancer is a multifactorial malignant neoplasm where the genetic predisposition to the disease is related to environmental factors to develop cancer with slow evolution and non-specific signs. This bibliographic review was carried out in PMC at the US National Library of Medicine and National Institutes of Health (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), in Cancer Biology of Annual Reviews (<https://www.annualreviews.org>), in Clinical Key (<https://www.clinicalkey.com>) and in Infomed (www.sld.cu) using oral cancer as descriptor. Oral carcinogenesis is described as well the factors which bring about changes in the genetic material that cause cancerous transformation by means of the activation of proto-oncogenes to oncogenes and the inactivation of tumor suppressor genes.

Keywords: oral cancer, squamous cell carcinoma, carcinogenesis, carcinogens, oncogenes, tumor suppressor genes.

Recibido: 02/04/2020.

Aprobado: 16/04/2020.

Introducción

El cáncer bucal es una neoplasia maligna que afecta los labios y la cavidad oral. ^(1,2) El 90% de estos cánceres se originan en las células escamosas (carcinoma de células escamosas), tienen diferentes grados de diferenciación y son propensos a diseminarse a los ganglios linfáticos. ⁽¹⁾ A pesar de encontrarse en lugares de fácil exploración médica, el cáncer bucal tiende a diagnosticarse en estadios avanzados, cuando las posibilidades de curación son menores, debido probablemente al carácter inespecífico de sus síntomas y a su lenta evolución sobre lesiones y condiciones premalignas. ⁽³⁾

Según *la International Agency for Research on Cancer (IARC)*, el cáncer bucal presenta una alta incidencia mundial, con más de 354 000 casos diagnosticados y una mortalidad anual de 177 384 muertes en 2018. ⁽⁴⁾

Los tumores malignos constituyeron la segunda causa de muerte en Cuba, con tasas de 224,4 en 2017 y de 221,3 x 100 00 habitantes, solo superadas por las enfermedades cardiovasculares.⁽⁵⁾ También el cáncer representó la segunda causa de años de vida potencial perdidos en este país.

Por sexo, el cáncer de labio, cavidad bucal y faringe afectó en 2015 a 1 254 hombres, con una tasa de incidencia bruta de 22,4 y ajustada a la edad de 14,6 x 100 000 habitantes.⁽⁵⁾ Los datos en las mujeres fueron de 384, 6,8 y 3,9, respectivamente. Estas tasas son altas también en diferentes regiones, sobre todo en adultos mayores.^(6,7)

La carcinogénesis bucal ocurre en múltiples etapas, cuando se van sucediendo alteraciones genéticas y epigenéticas de causa espontánea o principalmente por agentes carcinógenos, como la energía radiante, carcinógenos químicos y agentes infecciosos. Estos cambios convierten una célula normal en célula cancerosa, proceso denominado transformación cancerosa y donde desempeñan un papel relevante los oncogenes y los genes supresores tumorales.

El conocimiento de la biología molecular del cáncer es importante en el diseño y aplicación de fármacos anticancerosos, como es el caso de la terapia genética con genes suicidas, además de la identificación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos.⁽⁸⁻¹⁰⁾

En esta revisión se enfatizará en la carcinogénesis bucal y los principales genes involucrados en el cáncer bucal, sobre todo los oncogenes y genes supresores tumorales.

Desarrollo

En *PMC* de *US National Library of Medicine* y *National Institutes of Health* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), con el descriptor *oral cancer*, se encontraron de los últimos 5 años 161 147 artículos científicos a texto completo.

Con *oncogenes*, en *Cancer Biology* de *Annual Reviews* (<https://www.annualreviews.org>), se hallaron 61 referencias a texto completo, del 2017 al 2020.

En *Clinical Key* (<https://www.clinicalkey.com>), con *oral cancer*, se localizaron 734 artículos a texto completo. Se revisaron materiales de Infomed en la Biblioteca Virtual de Salud (www.sld.cu).

Proliferación celular incontrolada

El cáncer se debe a una incontrolada división celular, caracterizada por su carácter invasivo y la metástasis. ⁽¹¹⁾

En condiciones normales, la división celular se regula por factores de crecimiento, que son proteínas que provocan que las células se dividan y se diferencien. ⁽¹²⁾ Como resultado, se produce un equilibrio entre la formación de nuevas células y la eliminación de células, lo que garantiza, por ejemplo, que las células de la piel se reemplacen en pocos días.

Cuando este balance se altera por defectos en las proteínas reguladoras, se origina un clon de células que se divide sin control. ⁽¹²⁾ La causa casi siempre es un defecto genético en una o más proteínas que regulan la división celular. En algunos casos se hereda un defecto genético de uno de los padres; en otros casos, se produce una mutación por acción de un compuesto tóxico del ambiente o la radiación que produce daño en el ADN.

Para provocar el cáncer, en la mayoría de los casos se requieren contribuciones heredadas y ambientales y más de una mutación o cambios epigenéticos.

Actualmente se plantea el modelo de “vecindarios aislados” (del inglés, *insulated neighborhoods*), formados por la interacción entre dos sitios del ADN en el cromosoma y unidos por el factor de transcripción CTCF y el complejo de cohesina. ⁽¹³⁾ Estas estructuras alteradas contribuyen a la desregulación de oncogenes en las células cancerosas.

Las mutaciones del gen CTCF aparecen en diversos cánceres, como el carcinoma de cabeza y cuello. ⁽¹³⁾ Estas mutaciones son predominantemente sin sentido y, por tanto, predicen el trastorno en la función de CTCF.

Causas de daño genético

El daño genético puede ser por mutaciones adquiridas o hereditarias. ⁽¹⁴⁾ Las condiciones hereditarias provocan predisposición familiar al cáncer, por mutaciones en genes específicos, como genes supresores tumorales de las células germinales.

Las mutaciones espontáneas, algunas predisponentes al cáncer, aparecen con una frecuencia de 10^{-6} - 10^{-7} por célula por generación. ⁽¹⁴⁾ Esta tasa se puede incrementar en tejidos con elevada proliferación celular y por acción del estrés oxidativo.

El surgimiento del cáncer bucal ocurre en múltiples etapas que involucran la acumulación de diferentes alteraciones genéticas y epigenéticas en genes regulatorios clave que intervienen de alguna manera en la proliferación celular. ⁽¹⁵⁾

Los cambios epigenéticos, que no afectan la secuencia de bases nitrogenadas del ADN, desempeñan un rol en la carcinogénesis bucal. ⁽¹⁶⁾ Por ejemplo, un meta-análisis encontró que la hipermetilación de los promotores de los genes *PASSF1A*, *RARB* y *CDH1* se asoció significativamente al cáncer bucal. ⁽¹⁷⁾ El carácter reversible de las modificaciones epigenéticas se explora con propósitos terapéuticos en investigaciones preclínicas. ⁽¹⁸⁾

La carcinogénesis en la cavidad bucal comienza como hiperplasia epitelial, progresa a displasia y termina en un fenotipo maligno, habitualmente precedido por cambios visibles en la mucosa bucal (lesiones y condiciones premalignas). ⁽¹⁵⁾

En general existen 3 clases principales de carcinógenos: energía radiante, sustancias químicas y virus oncogénicos. Los dos primeros causan mutaciones del ADN y el tercero introduce genes nuevos en las células normales.

Carcinogénesis por energía radiante

La energía radiante puede ser carcinogénica, como los rayos ultravioleta y los Rayos X. ⁽¹⁴⁾ Esos agentes pueden dañar el ADN de varias formas: formación de dímeros de pirimidina, formación de sitiosapurínicos o apirimidínicos por eliminación de las bases correspondientes y rupturas en cadenas dobles o simples o entrecruzamiento de las cadenas de ADN.

Las mutaciones del ADN se consideran como el mecanismo básico de carcinogenicidad causada por la energía radiante, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos básicos.

⁽¹⁴⁾

En el caso del cáncer bucal, la energía radiante afecta principalmente al labio, por su mayor exposición a los rayos ultravioleta de la luz solar, que produce mutaciones en el ADN del epitelio labial, con la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales, un proceso lento con un largo periodo de latencia. ⁽¹⁹⁾

Un estudio encontró que el cáncer de labio es más frecuente en hombres mayores de 60 años, de áreas rurales, que están más expuestos a la luz solar. ⁽²⁰⁾ Además, estos autores encontraron que se afecta más el labio inferior y la variedad histológica más común fue el carcinoma de células escamosas.

Carcinogénesis química

La carcinogénesis química comprende dos fases—iniciación y promoción—. ⁽¹⁴⁾ La iniciación es el estadio cuando la exposición a químicos causa daño irreversible del ADN y es un evento inicial necesario para que la célula se vuelva cancerosa; mientras, la promoción comprende la etapa en la cual la célula iniciada comienza a crecer y proliferar. El efecto acumulativo de estas etapas es la neoplasia.

Se estima que los factores ambientales producen quizás el 80% de los cánceres humanos. ⁽¹⁴⁾ Los modelos animales de carcinogénesis química constituyen una herramienta para el estudio de los cánceres en seres humanos. ⁽²¹⁾

Se piensa que la mayoría de los carcinógenos químicos interactúan covalentemente con ADN y forman aductos. ⁽²²⁾ Algunos químicos interactúan directamente con el ADN, como propiolactona, pero otros requieren la conversión enzimática para hacerse carcinógenos. ⁽¹⁴⁾

La mayoría de los últimos carcinógenos son electrofílicos (deficientes en electrones) y atacan grupos nucleofílicos (ricos en electrones) del ADN. La conversión enzimática se debe principalmente a los citocromos P450, localizados en el retículo endoplasmático.

Los carcinógenos químicos pueden pesquisarse, por su carácter mutagénico, mediante el test de Ames, que detecta mutaciones causadas por químicos en *Salmonella typhimurium*. ⁽¹⁴⁾

Los dos principales factores de riesgo de cáncer bucal son el hábito de fumar y el alcoholismo. ⁽²³⁾

El humo del tabaco contiene muchas sustancias cancerígenas, algunas como procarcinógenos, capaces de dañar el ADN de las células de la mucosa bucal. Entre estos carcinógenos se encuentran la nicotina, el arsénico, el metanol, el amonio, el cadmio, el monóxido de carbono, el formaldehído, el butano, el cianuro de hidrógeno, elementos radioactivos y pesticidas. ⁽²⁴⁾ Además, la combustión del tabaco expone a la mucosa bucal al calor, lo que agrava las lesiones premalignas.

Los procarcinógenos del tabaco sufren alteraciones por enzimas oxidativas que permiten su unión al ADN y la formación de aductos. ⁽¹⁾ Los aductos de ADN resultantes inducen mutaciones deletéreas en oncogenes y genes supresores tumorales, por lo que participan en la iniciación del tumor. ⁽²³⁾ Además de la oxidación, el metabolismo del etanol también produce carcinógenos, como los radicales libres, capaces de promover mutaciones por mecanismos complejos. El hábito de fumar expone el epitelio oral a los radicales libres de oxígeno y de nitrógeno, lo que afecta los mecanismos de defensa antioxidantes de la mucosa bucal. ⁽¹⁾

El etanol incrementa la permeabilidad de la mucosa bucal, disuelve los componentes lipídicos del epitelio, provoca atrofia epitelial e interfiere con la síntesis y reparación del ADN. ⁽¹⁾ También tiene efectos genotóxicos y mutagénicos, reduce el flujo de saliva, afecta la capacidad hepática para detoxificar potenciales carcinógenos y su consumo prolongado afecta la inmunidad, lo que favorece la susceptibilidad a las infecciones y las neoplasias.

El etanol es oxidado por alcohol deshidrogenasa a acetaldehído, un carcinógeno. ⁽²³⁾ El acetaldehído se metaboliza posteriormente a acetato por aldehído deshidrogenasa, por lo que defectos de alguna de estas enzimas puede influir en la carcinogénesis por alcohol.

La nuez de betel o nuez de areca es una semilla, masticada por pueblos asiáticos, que tiene alcaloides comparables a la nicotina, por sus efectos estimulantes; se considera un carcinógeno bucal. ⁽²⁵⁾ El betel origina fibrosis submucosa, trastorno oral potencialmente maligno. ⁽¹⁹⁾

El cromo y el níquel son potentes inductores del crecimiento de tumores de la cavidad bucal en modelos animales y de células transformadas en cultivos celulares. ⁽¹⁵⁾ Las diferencias en la prevalencia de cánceres bucales en diferentes regiones geográficas pudieran relacionarse, en parte, con factores de carácter ambiental.

Agentes infecciosos

El estudio de los virus tumorales ha contribuido significativamente a comprender el cáncer. ^(14,26) Por ejemplo, el descubrimiento de los oncogenes y genes supresores tumorales proviene de estudios de virus oncogénicos. ⁽¹⁴⁾ Los ADN y ARN virus causan cáncer.

En general, el material genético del virus se incorpora al genoma de la célula huésped. ⁽¹⁴⁾ En el caso de los ARN virus esto ocurriría después de la transcripción inversa del ARN viral a ADN viral. La integración del ADN viral (provirus) con el ADN del huésped provoca la desregulación del ciclo celular, inhibición de la apoptosis y anomalías en las vías de señalización celular. Los ADN virales actúan frecuentemente regulando en baja los genes supresores P53 y RB. ⁽¹⁴⁾

Los virus ARN comúnmente transportan oncogenes en sus genomas. Se estima que alrededor del 15% de los tumores humanos son causados por virus.

En relación con el cáncer bucal, se ha detectado ADN del papiloma humano virus (VPH) en el 20-50% de los pacientes afectados. ^(15,27) El VPH es un virus epiteliotropo con más de 100 genotipos, algunos de los cuales, como VPH-6 y VPH-11, típicamente se asocian con lesiones benignas, como verrugas, por lo cual se denominan benignos, mientras otros, como VPH-16 y VPH-18, se asocian con lesiones malignas (genotipos malignos). ^(15,28,29) Estos virus tienen una gran afinidad por los queratocitos, que se encuentran principalmente en el tracto genital, uretra, piel, laringe, traqueobronquios y cavidad bucal.

El HPV contribuye a la carcinogénesis bucal por dos proteínas codificadas por el virus: la proteína E6 promueve la degradación del producto del gen supresor tumoral p53 y la proteína E7 provoca la degradación del producto del gen supresor Rb. ^(1,30) Como resultado, se desregula el ciclo celular y se produce el cáncer.

Chuerduangphui et al., ⁽³¹⁾ en pacientes con carcinoma de células escamosas bucal, encontraron que la infección con HPV se asoció con amplificación de EGFR y ciclina D1, aunque solo la amplificación del gen de ciclina D1 se relacionó con la severidad histopatológica del cáncer, lo que sugiere que la infección por HPV desempeña un papel sinérgico importante en la amplificación de genes de la cascada de EGFR e incrementa la malignidad de esta neoplasia. Kim ⁽²⁷⁾ describe el ciclo de reproducción de este virus y su papel en el cáncer bucal.

La vacunación de los jóvenes contra el VPH y el uso de condones en las relaciones sexuales podría disminuir los cánceres orofaríngeos y bucales.

La infección con el virus de la hepatitis C se identifica en pacientes con liquen plano oral.⁽³²⁾ El 1–2% de pacientes con liquen plano oral desarrollan carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal, lo cual implica mecanismos patogénicos comunes entre ambos. Otros virus involucrados en la carcinogénesis bucal son el virus herpes simple y de Epstein-Barr, aunque se requieren más estudios que demuestren definitivamente su papel en la aparición del cáncer bucal. ^(15,33)

Además de los virus tumorales, las bacterias contribuyen al cáncer bucal. ⁽³⁴⁾ Numerosas especies bacterianas de la cavidad bucal producen inflamación crónica que interviene en la carcinogénesis bucal; además los productos bacterianos inducen alteraciones genéticas permanentes en las células epiteliales del hospedero, que incrementan su proliferación y supervivencia. *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* producen citoquinas inflamatorias, proliferación celular, inhibición de apoptosis, invasión celular y migración, mediante alteraciones en el genoma de la células del huésped. ^(34,35)

El papel de la candidiasis en la carcinogénesis bucal, sometida a debate científico, parece relacionada con la inflamación crónica que produce en la cavidad bucal.

Genes del cáncer

El secuenciado de genomas del cáncer ha puesto de manifiesto la gran complejidad genética característica de los cánceres invasivos y metastásicos, incluyendo el bucal.^(36,37) Esta complejidad genética limita la respuesta al tratamiento y constituye un desafío para la atención sanitaria de los pacientes. ⁽³⁸⁾

En el cáncer intervienen dos tipos de genes: los oncogenes y los genes supresores tumorales.

⁽²⁵⁾ Los oncogenes son versiones mutadas de genes codificantes de proteínas involucradas en la regulación del ciclo celular. ⁽¹²⁾ Se descubrieron en virus tumorales, luego se demostró que derivaban de genes de las células hospederas animales, los proto-oncogenes, los cuales codificaban proteínas reguladoras del crecimiento celular. Durante la infección viral, la secuencia de ADN del hospedero es en ocasiones copiada en el genoma viral, donde prolifera con el virus. En subsiguientes ciclos de infección viral, los proto-oncogenes se vuelven defectuosos por truceje o mutación. Los virus, a diferencia de las células animales, no tienen mecanismos efectivos de corrección de errores durante la replicación, por lo que acumulan rápidamente mutaciones. ⁽¹²⁾

Cuando un virus, transportando un oncogén, infecta una célula hospedera, el ADN viral y oncogén se incorpora en el ADN de la célula hospedera e interfiere con la regulación de la división celular. Un mecanismo alternativo no viral se produce cuando una célula de un tejido expuesto a carcinógeno sufre daño del ADN que codifica proteínas reguladoras del ciclo celular y provoca el mismo efecto del mecanismo oncogénico viral: falla la regulación de la división celular. ⁽¹²⁾

Las mutaciones que producen oncogenes son dominantes, lo que significa que se necesitan defectuosos los dos alelos de un gen del par de cromosomas homólogos. Los oncogenes codifican proteínas de secreción que actúan como moléculas señales, factores de crecimiento, proteínas transmembranales (receptores), proteínas citoplasmáticas (proteínas G y proteína quinasa) y factores de transcripción nucleares, que controlan la expresión de genes esenciales para la división celular. ⁽¹²⁾

Los genes supresores tumorales codifican proteínas que normalmente restringen la división celular. La mutación de uno o más de estos genes puede originar el tumor. El crecimiento incontrolado, debido a defectos de los genes supresores tumorales, a diferencia de los oncogenes, es genéticamente recesivo, pues se requieren que ambos genes de un par de cromosomas sean defectuosos. Esto se debe a que la función de estos genes es evitar la división celular, pero si una copia de un gen es normal se produce una proteína normal y una normal inhibición de la división. ⁽¹²⁾

Si una persona hereda una copia correcta y una copia defectuosa de un gen supresor tumoral, cada célula comienza con una copia defectuosa del gen. Si una célula de las 10^{12} células somáticas del organismo sufre una mutación en la copia buena, la célula mutante comienza a dividirse incontroladamente. ⁽¹²⁾

Oncogenes

Los proto-oncogenes se convierten en oncogenes por mutaciones en el DNA que causan ganancia de función, lo que produce, bien una proteína que funciona sin los eventos activadores normales o un aumento en la cantidad de la proteína normal. ⁽³⁹⁾ En general, estas mutaciones afectan un solo alelo del oncogén y tienen carácter dominante.

Los oncogenes codifican proteínas que regulan la división celular o la apoptosis, entre las que se destacan factores de transcripción, remodeladoras de la estructura cromatínica, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señales y reguladores de la apoptosis. ⁽³²⁾

Los proto-oncogenes se activan a oncogenes por diversos mecanismos, como mutaciones puntuales, translocaciones cromosómicas, integración del genoma viral y amplificación. ⁽²⁵⁾

Se describen numerosas alteraciones de oncogenes en el cáncer bucal, algunas empleadas como marcadores diagnósticos y pronósticos y como dianas terapéuticas. ^(24,25,40,41) Por ejemplo, en pacientes con lesiones potencialmente malignas de la boca, en el ensayo quimoprevención beta caroteno/retinoide, la sobreexpresión de la proteína EGFR y la ganancia del número de copias del gen se asoció con un riesgo mayor de carcinoma de células escamosas bucal. ⁽⁹⁾ El cetuximab es una terapia aprobada para el tratamiento del cáncer bucal, cuya diana es el EGFR involucrado en el crecimiento celular. ⁽⁴²⁾

La nomenclatura de los genes es confusa y en tabla I se ponen ejemplos de oncogenes que participan en el origen del cáncer bucal.

Tabla I. Oncogenes implicados en la carcinogénesis oral

Oncogenes	Sinonimia	Función del producto	Cromosoma
JUN (<i>Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit</i>)	AP1, p39, AP-1, cJUN, c-Jun	La proteína codificada es similar a proteína viral (virus 17 del sarcoma aviario). Jun es una subunidad del factor de transcripción factor AP-1. AP-1 activado incrementa la transcripción de genes diana y desempeña un papel en diferenciación, división y apoptosis.	1p32.1
FOS (Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit)	p55, AP-1, C-FOS	La familia del gen Fos comprende: FOS, FOSB, FOSL1, y FOSL2. Estas proteínas se unen con proteínas de familia JUN y forman el factor de transcripción AP-1. Son reguladores de proliferación, diferenciación y transformación celulares.	14q24.3
ABL1 (<i>ABL proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase</i>)	ABL,JTK7, p150, c-ABL, v-abl, CHDSKM, c-ABL1, BCR-ABL, bcr/abl	Codifica una proteína tirosín quinasa involucrada en división celular, adhesión, diferenciación y respuesta al estrés.	9q34.12
RAF1 (<i>Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase</i>)	NS5, CRAF, Raf-1, c-Raf, CMD1NN	Homólogo del gen viral raf (v-raf). Proteína codificada es MAP quinasa quinasa quinasa (MAP3K), que funciona con familia Ras asociada a GTPsas. Funciona en control de expresión genética, división celular, apoptosis, diferenciación y migración celular.	3p25.2
GNAS (<i>GNAS complex locus</i>)	AHO, GSA, GSP, POH, GPSA, NESP, SCG6, SgVI, GNAS1, PITA3, C20orf45	Múltiples variantes transcriptas codifican diferentes isoformas de este gen.	20q13.32
KRAS (<i>KRAS proto-oncogene, GTPase</i>)	NS, NS3, OES, CFC2, RALD, K-Ras, KRAS1, KRAS2, RASK2, KI-RAS, C-K-RAS, K-RAS2A, K-RAS2B, K-RAS4A, K-RAS4B, K-Ras 2, 'C-K-RAS, c-Ki-ras, c-Ki-ras2	Este gen, homólogo del oncogén ras Kirsten, de la familia de genes ras de mamíferos, codifica una proteína miembro de la superfamilia de GTPasa pequeñas.	12p12.1
NRAS (<i>NRAS proto-oncogene, GTPase</i>)	NS6, CMNS, NCMS, ALPS4, N-ras, NRAS1	La proteína tiene actividad GTPasa intrínseca; es activada por el factor de intercambio de nucleótido de guanina e inactivada por proteína activante de GTPasa.	1p13.2
HRAS (<i>HRas proto-oncogene, GTPase</i>)	CTLO, HAMSIV, HRAS1,RASH1, p21ras, C-H-RAS, H-RASIDX, C-BAS/HAS, C-HA-RAS1	Este gen pertenece a la familia de oncogenes Ras, cuyos miembros se relacionan con genes transformantes de retrovirus de sarcoma de mamíferos. Los productos de estos genes funcionan en las vías de transducción de señales y se unen a GTP y GDP; tienen actividad GTPasa	11p15.5

		intrínseca	
CSF1R (<i>colony stimulating factor 1 receptor</i>)	FMS, CSFR, FIM2, HDLS, C-FMS, CD115, CSF-1R, BANDDOS, M-CSF-R	Proteína es receptor de factor 1 estimulante de colonias, citoquina que controla la formación, diferenciación y función de macrófagos. La proteína es receptor tirosina quinasa transmembranal y miembro de la familia de receptores tirosina quinasa de CSF1/PDGF.	5q32
MYC (del inglés: <i>Myelocytomatosis oncogene Myc</i>)	MRTLC, bHLHe39, c-Myc, MYC	Fosfoproteína nuclear involucrada en la progresión del ciclo celular, apoptosis y transformación celular.	8q24.21
HER2 (<i>Human epithelial receptor 2 o human epidermal growth factor receptor 2</i>)	HER-2/neu, erB-2, ERBB2, CD340	Receptor tirosina quinasa transmembranal del factor de crecimiento.	17q12-21
EGFR (del inglés: <i>Epidermal growth factor receptor</i>)	ERBB, ERBB1, HER1, NISBD2, PIG61, mENA	Glicoproteína transmembranal (proteína quinasa) es receptor para miembros de familia de factor de crecimiento epidérmico.	7p11.2
MET (<i>Mesenchymal-epithelial transition</i>)	HGFR, AUTS9, RCCP2, c-Met, DFNB97	Receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento de hepatocito.	7p31

Genes supresores tumorales

Los genes supresores tienen efecto negativo sobre la formación tumoral; generalmente reprimen el crecimiento celular y su función se pierde en el cáncer.^(39,43) Debido a la estructura diploide de las células somáticas, ambos alelos deben estar inactivados para que se pierda la función de un gen supresor tumoral. Por tanto, se plantea la hipótesis de dos lesiones, en que ambas copias de un gen supresor tumoral deben estar inactivadas para que ocurra el cáncer. Los genes supresores tumorales son frecuentemente inactivados por mutaciones puntuales, deleciones (pérdidas) y reordenamientos de ambas copias del gen.⁽³²⁾

Los genes estabilizadores, vigilantes de genoma o cuidadores codifican proteínas que reparan los principales defectos genéticos de la replicación del ADN aberrante, por radiación ionizante o carcinógenos químicos.^(12,39) Las mutaciones en estos genes originan daño irreparable o mutaciones en otros genes como proto-oncogenes y genes supresores tumorales y, por tanto, al cáncer. Entre estos genes están ATM y BRCA1. Estos genes se consideran genes supresores tumorales.

Los genes supresores tumorales están implicados en la carcinogénesis bucal y su alteración tiende a ocurrir al inicio de la transformación neoplásica. ⁽⁴⁴⁾ El hábito de fumar se asocia con mutaciones del gen PT53 en el cáncer de cabeza y cuello. ⁽³²⁾ La ausencia de expresión de RB1 se encuentra en el 70% de cánceres bucales y el 64% de las lesiones premalignas. ⁽²⁴⁾ En la tabla II aparecen algunos genes supresores tumorales implicados en la carcinogénesis bucal. Los oncogenes mutados y los genes supresores tumorales inactivados pueden incrementar la dependencia de las células cancerosas sobre las quinasas dependientes de la ciclina de fase G1, aumentar el estrés replicativo y el daño del ADN durante la fase S y trastornar los puntos de control que monitorean la progresión del ciclo celular a través de S/G2/M. ⁽⁴⁵⁾ Estos defectos generan vulnerabilidades específicas en las células cancerosas y brindan una oportunidad para tratamientos contra el cáncer. ^(45,46)

Tabla II. Genes supresores tumorales en el cáncer bucal

Gen	Sinonimia	Función del producto	Cromosoma
TP53 (<i>Tumor protein p53</i>)	P53, BCC7, LFs1, TRP53	Regulación del ciclo celular y apoptosis.	17p13.1
CDKN2A (<i>Cyclin dependent kinase inhibitor 2A</i>)	ARF, MLM, P14, P16, P19, CMM2, INK4, MTS1, TP16, CDK4I, CDKN2, INK4A, MTS-1, P14ARF, P19ARF, P16INK4, P16INK4A, P16-INK4A	Dos isoformas codificadas actúan como inhibidores de CDK4 quinasa. Un transcrito alternativo estabiliza y evita la degradación de p53.	9p21.3
CDKN1A (<i>Cyclin dependent kinase inhibitor 1A</i>)	P21, CIP1, SDI1, WAF1, CAP20, CDKN1, MDA-6, p21CIP1	El producto es potente inhibidor de quinasas dependientes de ciclina 2 y 4 y funciona como regulador de la progresión del ciclo celular.	6p21.2
RB1 (<i>RB transcriptional corepressor 1</i>)	RB, pRb, OSRC, pp110, p105-Rb, PPP1R130, p110-RB1	La proteína es regulador negativo del ciclo celular y estabiliza la heterocromatina constitutiva. Su forma activa hipofosforilada se une al factor de transcripción E2F1.	13q14.2
CDK2AP1 (<i>Cyclin dependent kinase 2 associated protein 1</i>)	DOC1, ST19, DORC1, doc-1, p12DOC-1	Regula negativamente la actividad de CDK2 (quinasa 2, dependiente de ciclina), papel probable en replicación del ADN, ciclo celular y regulación epigenética.	12q24.31
ATM (<i>ATM serine/threonine kinase</i>)	AT1, ATA, ATC, ATD, ATE, ATDC, TEL1, TELO1	Proteína pertenece a familia de quinasa PI3/PI4-kinase. Se considera controlador	11q22-q23

		máster del ciclo celular, requerido para la respuesta celular al daño del ADN y para la estabilidad del genoma.	
ERCC2 (ERCC excision repair 2, TFIIH core complex helicase subunit)	EM9, TTD, XPD, TTD1, COFS2, TFIIH	Está involucrada en reparación por escisión acoplada a transcripción y es miembro integral del complejo BTF2/TFIIH.	19q13.32
BRCA1 (<i>Breast cancer 1</i>)	IRIS, PSCP, BRCA1, BRCC1, FANCS, PNCA4, RNF53, BROVCA1, PPP1R53	Fosfoproteína nuclear que participa en estabilidad del genoma. Forma complejo proteico conocido como BASC. Desempeña un papel en transcripción, reparación del ADN y recombinación.	17Q21
CCND1 (<i>Cyclin D1</i>)	BCL1, PRAD1, U21B31, D11S287E	Pertenece a familia de ciclinas, cuyos miembros regulan las CDK quinasas y participan en la regulación del ciclo celular.	11q13.3

Otras alteraciones genéticas

Los polimorfismos de un nucleótido son regiones genéticas con secuencias de ADN diferentes que no afectan la secuencia de aminoácidos ni provocan efectos adversos en personas normales, pero son marcadores de predisposición a enfermedades o pueden usarse para identificar pacientes genéticamente idénticos. ⁽¹⁵⁾ Los polimorfismos genéticos a algunos agentes metabolizantes de xenobióticos, como citocromo P4501A1, glutatión S transferasa y glucosiltransferasa 1A7, incrementan el riesgo del tabaco sobre los cánceres bucales, aunque tienen influencia otros polimorfismos, como del gen TGF- β 1 e interleuquina-10 (IL-10).

El polimorfismo A/G870 en el gen CCND1, que codifica a la ciclina, se relaciona con susceptibilidad al cáncer bucal. ⁽²⁴⁾ Las personas portadoras de alcohol deshidrogenasas metabolizadoras rápidas podrían ser vulnerables a los efectos del consumo crónico del alcohol y tendrían mayor riesgo de cáncer bucal, aunque se requieren más estudios.

La inestabilidad genética tiene un papel significativo en la etiología del cáncer bucal, especialmente en jóvenes que no fuman ni beben bebidas alcohólicas, aunque se deben aclarar los mecanismos. ⁽¹⁵⁾

Alteraciones citogenéticas, como ganancia en el número de copias de 16q, 8q y pérdida de 3p, 8p, 9p, 4q, 5q, 13q, se consideran biomarcadores de lesiones orales premalignas; mientras la ganancia del número de copias de 3q, 8q, 9q, 20q, 7p, 11q13, 5p y la pérdida del número de copias de 3p, 9q, 21q, 5q, 13q, 18q, 8p se asocian con el carcinoma de células escamosas. ⁽⁴¹⁾ También se describen genes que favorecen la diseminación metastásica del cáncer bucal, como el MIEN1 (del inglés, *migration and invasion enhancer 1*), proteína sobrepresada en diferentes cánceres que facilita la invasión y migración del tumor. ⁽⁴⁷⁾ Otros genes involucrados en la invasión y diseminación linfática de este cáncer son CCND1, JUN y SPP1. ⁽⁴⁸⁾

Conclusiones

El cáncer bucal es una enfermedad multifactorial donde factores genéticos interrelacionan con factores ambientales, en una compleja red todavía no bien determinada.

En la carcinogénesis bucal intervienen la energía radiante (cáncer de labio), compuestos químicos (principalmente derivados del hábito de fumar y el etanol) y los agentes infecciosos (sobre todo los virus tumorales).

Múltiples eventos genéticos son responsables de la carcinogénesis bucal, como la activación de oncogenes dominantes y la inactivación de genes supresores tumorales recesivos, que transforman la célula normal en cancerosa.

El conocimiento de la biología molecular del cáncer bucal es importante para la implementación de medidas de prevención primaria, la identificación de biomarcadores de diagnóstico y pronóstico y el tratamiento efectivo con terapias diana.

Referencias Bibliográficas

1. Rivera C. Essentials of oral cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015[citado 15/05/2019]; 8(9):11884-11894. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637760/pdf/ijcep0008-11884.pdf>

2. Hernandez Rocha TA, Erika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz EB, Cristina da Silva N, Christine de Sousa Queiroz R, Rovey de Souza M, Queiroz Barbosa AC, *et al.* Oral primary care: an analysis of its impact on the incidence and mortality rates of oral cancer. *BMC Cancer*. 2017[citado 15/05/2019];17:706. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661925/pdf/12885_2017_Article_3700.pdf

3. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, Kintarak S, Subarnbhe-saj A, Darling M, *et al.* Oral cancer: A multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 [citado 25/08/2019];23(1):e23-29. Disponible en:

<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v23i1/medoralv23i1p23.pdf>

4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018[citado 18/05/2019];68(6):394–424. Disponible en:

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>

5 Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Cuba. La Habana: MINSAP; 2019[citado 25/09/2020]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>

6. Verdecia Jiménez AI, Álvarez Infantes E, Parra Lahens J. Mortalidad por cáncer bucal en pacientes de la provincia Holguín. *CCM*. 2014[citado 01/20/2020];18(1). Disponible en:

<http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/1479>

7. Castillo Santiesteban Y, Zaldívar Pupo OL, Leyva Infante M, Páez González Y.

Comportamiento del cáncer bucal en pacientes adultos mayores, Holguín, Cuba. *CCM*. 2018 [citado 01/05/2020];22(3). Disponible en:

<http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2868>

8. Karjoo Z, Chen X, Hatefi A. Progress and Problems with the Use of Suicide Genes for Targeted Cancer Therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016[citado 15/02/2019]; 99(Pt A):113–128.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758904>

9. Monteiro de Oliveira Novaes JA, William WN. Prognostic factors, predictive markers and cancer biology: the triad for successful oral cancer chemoprevention. *Future Oncol.*2016 [citado 25/05/2019];12(20):2379–2386. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066140/pdf/fon-12-2379.pdf>

10. Salvatierra Cáceres E, Salinas Rodríguez J, Hidalgo Rivas A, Sánchez Astorga M. Capacidad diagnóstica de los biomarcadores salivales interleucinas 6 y 8 para el diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cavidad oral. *Av Odontoestomatol.*2017 [citado 05/04/2020]; 33(2):67-75. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852017000200003&lng=es

11. Letai A. Apoptosis and Cancer. *Annu Rev Cáncer Biol.* 2017 [citado 04/08/2019];1: 275–294. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-050216-121933>

12. Nelson DL, Cox MM. *Leningher Principles of Biochemistry.* 7ª ed. New York: W. H. Freeman and Macmillan Higher Education; 2017.

13. Hnisz D, Schuijers J, Li CH, Young RA. Regulation and Dysregulation of Chromosome Structure in Cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* 2018 [citado 04/08/2019];2:21–40. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-030617-050134>

14. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. *Harper's Illustrated Biochemistry.* 29th. USA: McGraw-Hill; 2012.

15. Miguel Cruz PA, Niño Peña A, Batista Marrero K, Miguel Soca PE. Factores de riesgo de cáncer bucal. *Rev Cubana Estomatol.* 2016 [citado 03/11/2019];53(3): 128-145. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000300006&lng=es

16. Bermúdez Garcell A, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R, Sánchez Sánchez R, Sigcho Romero CR. Mecanismos básicos de la epigenética. *CCM.*2020 [citado 05/04/2020];24(1). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/coemed/article/view/3448>

17. Wen G, Wang H, Zhong Z. Associations of RASSF1A, RARb, and CDH1 promoter hypermethylation with oral cancer risk. A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2018[citado 15/06/2020];97(11):9971.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882397/pdf/medi-97-e9971.pdf>

18. Iulia Irimie A, Ciocan C, Gulei D, Mehterov N, Atanasov A, Dudea D, *et al*. Current Insights into Oral Cancer Epigenetics. *Int J Mol Sci*. 2018[citado 15/02/2020]; 19(3):670.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877531/pdf/ijms-19-00670.pdf>

19. Yakin M, Osea Gavidí R, Cox B, Rich A. Oral cancer risk factors in New Zealand. *N Z Med J*. 2017[citado 15/05/2019];130 (1451):30-38. Disponible en:

https://researchoutput.csu.edu.au/ws/portalfiles/portal/10943197/10943169_Published_article.pdf

20. Salan AI, Camen A, Ciuca A, Patru A, Scriciu M, Popescu SM, *et al*. Epidemiological Aspects in Lip Tumors in Oltenia Region of Romania During 2012-2016. *Curr Health Sci J*. 2018[citado 15/02/2019];44(1):39-47. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6295190>

21. Ishida K, Tomita H, Nakashima T, Hirata A, Tanaka T, Shibata T, *et al*. Current mouse models of oral squamous cell carcinoma: Genetic and chemically induced models. *Oral Oncol*. 2017[citado 25/05/2019];73:16-20. Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S1368837517302191?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1368837517302191%3Fshowall%3Dtrue&referrer>

22. McCreery MQ, Balmain A. Chemical Carcinogenesis Models of Cancer: Back to the Future. *Annu Rev Cancer Biol*. 2017[citado 15/05/2019];1:295–312. Disponible en:

<https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-050216-122002>

23. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, Kintarak S, Subarnbhesaj A, Darling M, *et al*. Oral cancer: A multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018[citado 15/05/2020];23(1):23-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.21999>
24. Manvikar V, Kulkarni R, Koneru A, Vanishree M. Role of human papillomavirus and tumor suppressor genes in oral cancer. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016[citado 25/09/2020];20(1):106–110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860909/?report=classic>
25. Sreekumar VN. Global Scenario of Research in Oral Cancer. *J Maxillofac Oral Surg*. 2019[citado 29/03/2020];18(3):354–359. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12663-018-1166-4>
26. Varmus H. How Tumor Virology Evolved into Cancer Biology and Transformed Oncology. *Annu Rev Cancer Biol*. 2017[citado 06/03/2019];1:1–18. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-050216-034315>
27. Min Kim S. Human papilloma virus in oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016[citado 15/07/2019];42(6):327-336. Disponible en: <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.6.327>
28. Chi A, Day T, Neville B. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma—An Update. *CA Cancer J Clin*. 2015[citado 25/08/2019];65(5):401–421. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21293>
29. Rebolledo Cobos M, Arango Fernández H, Rebolledo Cobos R, Alonso Brujes I. Role of human papillomavirus in the development of oral carcinoma: a review. *Av Odontoestomatol*. 2016[citado 02/05/2019];32(3):135-144. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852016000300002&lng=es
30. Bano N, Yadav M, Mohania D, Das B. The role of NF- κ B and miRNA in oral cancer and cancer stem cells with or without HPV16 infection. *PLoS One*. 2018[citado 25/07/2019];13(10):0205518. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30372446/>

31. Chuerduangphui J, Pientong C, Patarapadungkit N, Chotiyano A, Vatanasapt P, Kongyingyoes B, *et al.* Amplification of EGFR and cyclin D1 genes associated with human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma. *Med Oncol.*2017[citado 15/10/2019];34(9):148.Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28741068>
32. Krishna A, Singh S, Kumar V. Molecular concept in human oral cancer. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015[citado 25/11/2019];6(1): 9–15.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668742/?report=reader>
33. Jain M. Assesment of Correlation of Herpes Simplex Virus-1 with Oral Cancer and Precancer- A Comparative Study. *J Clin Diagnostic Res.* 2016[citado 25/06/2019];10(8):14-17.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028589/pdf/jcdr-10-ZC14.pdf>
34. Chattopadhyay I, Verma M, Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. *Technol Cancer Res Treat.*2019[citado 25/09/2019];18:1-19. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676258/pdf/10.1177_1533033819867354.pdf
35. Perera M, Al-hebshi NN, Speicher DJ, Perera I, Johnson NW. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogenic bacteria. *J Oral Microbiol.* 2016[citado 25/09/2020];8:32762.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5039235/pdf/JOM-8-32762.pdf>
36. Colbert Maresso K, Tsai K, Brown P, Szabo E, Lippman S, Hawk E. Molecular Cancer Prevention: Current Status and Future Directions. *CA Cancer J Clin.* 2015[citado 25/08/2019]; 65(5):345-383.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4820069/>
37. Peng Q, Deng Z, Pan H, Gu L, Liu O, Tang Z. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oral cancer (Review). *Oncol Letters.*2018 [citado 25/08/2020];15(2):1379-1388.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5776165/>

38. Kumar R, Samal S, Routray S, Dash R, Dixit A. Identification of oral cancer related candidate genes by integrating protein-protein interactions, gene ontology, pathway analysis and immunohistochemistry. *Sci Rep.* 2017[citado 15/05/2020];7:2472. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449392/?report=reader>
39. Bermúdez Garcell A, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R, Leyva Montero Md, Naranjo Coronel AA. *Biología del cáncer.CCM.2019* [citado 25/05/2020];23(4).Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3350>
40. Saintigny P, William WN, Foy JF, Papadimitrakopoulou V, Lang W, Zhang L, et al. Met Receptor Tyrosine Kinase and Chemoprevention of Oral Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(3): djx186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946820/pdf/djx186.pdf>
41. Adeola H, Soyele O, Adefuye A, Jimoh S, Butali A. Omics-based molecular techniques in oral pathology centred cancer: prospect and challenges in Africa. *Cancer Cell Int.* 2017[citado 15/05/2019]; 17: 61. Disponible en: <https://cancerbiomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-017-0432-8>
42. Bundela S, Sharma A, Bisen P. Potential Therapeutic Targets for Oral Cancer: ADM, TP53, EGFR, LYN, CTLA4, SKIL, CTGF, CD70. *PLoS ONE.* 2014[citado 15/02/2020];9(7):102610. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102610>
43. Miguel-Soca P, Argüelles González I, Peña González M. Factores genéticos en la carcinogénesis mamaria. *Finlay.*2016 [citado 20/20/2020];6(4): 299-316. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000400007&lng=es
44. Todd R, McBride J, Tsuji T, Donoff RB, Nagai M, Chou MY, *et al.* Deleted in oral cancer-1 (doc-1), a novel oral tumor suppressor gene. *Faseb J.* 1995[citado 15/08/02019];9(13):1362-1370.Disponible en: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.9.13.7557027>

45. Sherr C, Bartek J. Cell Cycle–Targeted Cancer Therapies. *Annu Rev Cancer Biol.* 2017[citado 25/08/2020];1:41–57. Disponible en:

<https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-040716-075628>

46. Chakraborty P, Karmakar T, Arora N, Mukherjee G. Immune and genomic signatures in oral (head and neck) cancer. *Heliyon.*2018[citado 15/05/2020];4(10): 00880.Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6218671/pdf/main.pdf>

47. Rajendiran S, Kpetemey M, Maji S, Gibbs LD, Dasgupta S, Mantsch R, *et al.* MIEN1 promotes oral cancer progression and implicates poor overall survival. *Cancer Biol Ther.* 2015[citado 25/05/2020];16(6):876-885.Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4622880/pdf/kcvt-16-06-1040962.pdf>

48. Zhang X, Zhang L, Tan X, Lin Y, Han X, Huadong Wang H, *et al.* Systematic analysis of genes involved in oral cancer metastasis to lymph nodes. *Cell Mol Biol Lett.*2018[citado 15/05/2020];23:53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237046/>



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)