




ARTÍCULO DE REVISIÓN

Oncogenes asociados al cáncer oral

Oncogenes associated with oral

Gabriela Liseth Vaca-Altamirano ^{1*}, Stefano Oswaldo Espinoza-Guevara ¹, Irvin Ricardo Tubon-USca ¹

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato. Ecuador

*Autor para la correspondencia: ua.gabrielavaca@uniandes.edu.ec

Recibido: 27 de agosto de 2023

Aprobado: 18 de noviembre de 2023

RESUMEN

Introducción: la Organización Mundial de la Salud acoge al término cáncer como “Un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias”. **Objetivo:** describir la asociación de la célula oncogénica y el cáncer oral. **Método:** se realizó una investigación de tipo bibliográfica, documental, exploratoria y no experimental, cualitativa mediante una búsqueda de artículos en bases de datos como: Pubmed, Scielo, Science Direct, Google Scholar, Dentistry and Oral. **Desarrollo:** por sí solos los oncogenes no son suficientes para la formación de un tumor su importancia radica en su estrecha relación con el proceso de carcinogénesis. Cabe destacar que es un proceso multifactorial y se destaca la importancia de los oncogenes ya que poseen una estrecha relación con la fase de iniciación del tumor así con la fase de promoción y progresión de este, así como con la formación de la fase de

metástasis. **Conclusiones:** en materia oncogénica en relación con el cáncer oral se ha descrito varios oncogenes importantes que se han visto alterados o mutados especialmente en neoplasias de cabeza cuello y cáncer oral de células escamosas es así que destaca como principal mutación causante de este tipo de patología en protooncogén la familia ErbB con un subtipo que se ha visto evidente en la mayoría de las neoplasias a nivel bucal como es el EGFR, por su parte la familia Ras destaca a sus subtipos N y K ras que propician directamente la génesis del cáncer oral.

Palabras claves: Oncogen, protooncogen, amplificación, carcinoma de células escamosas

ABSTRACT

Introduction: the World Health Organization embraces the term cancer as “A broad group of diseases that can affect any part of the body; There is also talk of “malignant tumors” or

"neoplasms." **Objective:** describe the association of the oncogene cell and oral cancer. **Method:** a bibliographic, documentary, exploratory and non-experimental, qualitative research was carried out through a search of articles in databases such as: Pubmed, Scielo, Science Direct, Google Scholar, Dentistry and Oral. **Development:** oncogenes alone are not sufficient for the formation of a tumor; their importance lies in their close relationship with the carcinogenesis process. It should be noted that it is a multifactorial process and the importance of oncogenes is highlighted since they have a close relationship with the initiation phase of the tumor as well as with its promotion and progression phase, as well as with

the formation of the metastasis phase. **Conclusions:** in oncogenic matters in relation to oral cancer, several important oncogenes have been described that have been altered or mutated, especially in head-neck neoplasms and oral squamous cell cancer, which is why it stands out as the main mutation causing this type of pathology in proto-oncogene the ErbB family with a subtype that has been evident in the majority of oral neoplasms such as EGFR, for its part the Ras family highlights its N and K ras subtypes that directly promote the genesis of oral cancer.

Key words Oncogene, proto-oncogene amplification, oral squamous cell carcinoma.

Cómo citar este artículo:

Vaca-Altamirano GL, Espinoza-Guevara SO, Tubon-Usca IR. Oncogenes asociados al cáncer oral. Gac Med Est [Internet]. 2023 [citado día mes año]; 4(2S):e176. Disponible en: <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/176>

INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones dentro de la practica odontológica desde su inicio es el diagnóstico diferencial y concreto de las diferentes patologías que se presentan dentro del aparato estomatognático por ello el clínico debe tener un vasto conocimiento de las características de un tejido sano para poder distinguir de una manera precisa y oportuna cuando se presenten alteraciones tanto en tejidos blandos como duros enfocado siempre para concordar un tratamiento temprano y eficaz que atienda de manera oportuna a las necesidades del paciente y de la población en general ⁽¹⁾.

Dentro de los factores que condicionan la aparición de la patología se señalan como principales responsables factores comportamentales como el estilo de vida y factores ambientales. En años recientes a partir de varios estudios realizados se ha demostrado el gran impacto que posee el fator genético como un agente predisponente para la aparición de un sin número de afecciones y dentro de ellas el cáncer oral ⁽²⁾.

La Organización Mundial de la Salud acoge al termino cáncer como “Un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo; también se habla de



«tumores malignos» o «neoplasias». La complejidad de esta patología radica en su capacidad de multiplicación de células anormales de forma acelerada esto combinado con sus características metastásicas hace que sea una de las principal causas de muerte se estima que 8.8 millones de muertes se atribuyeron al cáncer ⁽³⁾.

El cáncer oral en específico alcanza 40 % de los tumores malignos en países asiáticos, indios y sudamericanos ⁽¹⁾ En Ecuador se estima que solo el cáncer de faringe es responsable de 529 500 casos incidentes siendo afectadas principalmente provincias como Cotopaxi, Los Ríos y Tungurahua y en años recientes la mortalidad de cáncer oral en Ecuador aumentado exponencialmente ⁽⁴⁾ con estos antecedentes y tomando en consideración que el 3 % de los tumores malignos a nivel mundial se encuentran en boca ⁽¹⁾ la investigación del cáncer oral es considerada como un objetivo primordial para esclarecer su etiopatología y de qué manera el factor genética esta asociado.

Dentro de las bases genéticas surgen los oncogenes como pilares importantes para el desarrollo de una neoplasia y es imposible obviar la influencia de la carga de ADN celular en la evolución de tumores malignos, es así que podemos definir a un oncogén como una biomolécula que toma relevancia gracias a su propósito capaz de desencadenar la pérdida de control de la diferenciación y división a nivel del ciclo celular la cual crea una función inesperada y distinta a la esperada ⁽⁵⁾. Es objetivo de esta investigación: describir la asociación de la célula oncogén y el cáncer oral

MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo bibliográfica, documental, exploratoria y no experimental, cualitativa mediante una búsqueda de artículos en bases de datos como: Pubmed, Scielo, Science Direct, Google Scholar, Dentistry and Oral.

Estrategia de búsqueda: se llevó a cabo una búsqueda de documentos usando los términos “cáncer oral” y “oncogenes asociados al cáncer oral”, la búsqueda fue limitada por año considerando como periodo las investigaciones desde enero del año 2000 a enero del año 2020

Criterios de exclusión: se excluyó de la búsqueda toda la literatura gris, es decir que no posea base científica y no se encuentre dentro del periodo de tiempo establecido.

Extracción de datos: tras la búsqueda inicial se localizaron 60 artículos, de los cuales solo fueron utilizados 49 de ellos, ya que contribuyeron a cumplir con el objetivo de esta investigación.

Análisis de datos: la información analizada se construyó a partir de la descripción de los oncogenes para continuar detallando cuales son los que están implicados en el cáncer oral y su relación con su aparición.



DESARROLLO

¿Qué es un oncogén?

Para un mejor entendimiento lo que el termino oncogén conlleva debemos dar una definición al termino protooncogen, que son los encargados de la codificación de proteínas las cuales intervienen en el control y diferenciación del crecimiento celular, estas unidades de almacenamiento de información genética normalmente pertenece a la estructura genética de la doble hélice de DNA nuclear y está estrechamente ligada a las etapas del ciclo celular (G_0 G_1 S G_2 y M), esta al sufrir una mutación o alteración a nivel estructural o de su expresión pueden ser accionados para transmutar hacia oncogenes ⁽⁶⁾

Por lo que el oncogén es aquella sección genética que sufre una alteración en su estructura misma que puede ser causada por un agente físico, químico o biológico, dicha alteración causa anomalías a nivel estructural o funcional del grupo celular específico al cual pertenece ocasionando un incremento descontrolado de su expresión genética, este fenómeno desata la proliferación descontrolada de la célula o la mutación de la diferenciación celular ⁽⁵⁾ siendo capaces de incitar en células sensibles al fenotipo neoplásico ^(7, 8).

Como indica Sánchez et al ⁽⁷⁾ se han identificado una clasificación específica de los oncogenes. Esta consta de cinco grupos caracterizados por las propiedades funcionales y bioquímicas de los productos proteicos de sus semejantes normales los protooncogenes.

- a) Factores de crecimiento
- b) Receptores de factores de crecimiento
- c) Factores de transcripción
- d) Transductores de señales
- e) Incluidos los receptores de apoptosis

Etiología

El motivo de la transformación de un protooncogen a un oncogén toma el nombre de mutación trastorno cromosómico o amplificación de la expresión y molecularmente puede tomar varios rumbos o vías de manifestación a pesar de ello se han distinguido tres factores: físicos, químicos y biológicos, a pesar de tener diversos factores asociados. La manifestación e identificación del oncogén se distingue según el gen involucrado, el surgimiento de un oncogén está condicionado directo o indirectamente conforme el gen particular que es activado ^(9, 10).

Factores físicos: mutaciones genéticas relacionadas con la radiación pueden ser ionizantes ejemplo de ello los rayos X así como no ionizantes como los rayos UV se ha corroborado a

través de varias investigaciones la capacidad de generar cambios en el ADN por su capacidad de generar radicales libres o formar oxidación ^(11, 12).

Factores químicos: se han destacado más de treientos compuestos químicos ligados a la mutación genética los cuales inducen su efecto a nivel de la doble hélice así como a nivel cromosómico ⁽¹³⁾ entre los más destacables están: Benzopireno, imetilbenzoantraceno, PCB, Dietilestilbestrol Aminas Aromáticas, Nitrosaminas Dimetilnitrosamina, Dietilnitrosamina, Compuestos Naturales Dactinomicina, Aflatoxina B1, Alquilantes Ciclofosfamida, Cisplatino, Compuestos Inorgánicos Arsénico, Asbesto, Berilio, Cadmio, Cromo muchos de ellos poseen una relación estrecha en el ámbito laboral ^(14, 10).

Factores biológicos: varios tipos de virus se han relacionado con mutaciones genéticas más específicamente con la aparición de oncogenes como son los retrovirus y los virus ADN, los virus más importantes relacionados con la carcinogénesis son: VIH, VPH, HTLV, VHB, Epstein Barr ^(15, 16).

Oncogenes relacionados con el cáncer oral

Por sí solos los oncogenes no son suficientes para la formación de un tumor su importancia radica en su estrecha relación con el proceso de carcinogénesis (sistema por el cual se desarrolla un tumor maligno de forma avanzada)⁽¹⁷⁾. Cabe destacar que es un proceso multifactorial y se destaca la importancia de los oncogenes ya que poseen una estrecha relación con la fase de iniciación del tumor así con la fase de promoción y progresión de este, así como con la formación de la fase de metástasis ^(18, 19, 20).

Actualmente se han identificado más de 50 oncogenes relacionados con el inicio del proceso de carcinogénesis, los oncogenes generan oncoproteínas las cuales tienen diversos mecanismos de acción, por ejemplo⁽¹⁹⁾

- El intercambio de información a través de la membrana celular se ve modificado.
- La adhesión celular se ve alterada.
- Afecta directamente la transcripción y replicación del ADN.

Proto - oncogenes: es necesario destacar las funciones de un protooncogen para enfatizar su importancia a nivel genético, estos controlan los mecanismos de proliferación, crecimiento y diferenciación celular, las mismas que condicionan la acción de proteínas en varios niveles esto se ve evidenciado en la acción que desempeña las proteínas estimulando el crecimiento celular, como receptores celulares para los factores de crecimiento y toma cierta relevancia la transducción de señales entre células es decir regulando la actividad del ARN mensajero ⁽²¹⁾ Ciertos agentes carcinógenos como los virus, radiación ionizante y algunos agentes químicos afectan a los proto oncogenes mismos que sufren mutaciones transducciones, translocaciones y amplificaciones del ADN ^(18, 22, 20, 21).

Se ha descrito una relación estrecha entre ciertos oncogenes y el cáncer oral en específico, en este apartado citaremos cada uno de ellos y como se encuentran involucrados con él esta neoplasia.

Familia ErbB

Esta familia de proteínas codifica el receptor tirosina quinasa el cual cumple un papel fundamental de recibir al Factor de Crecimiento Epitelial, su sobre expresión se halla ligada a la formación a nivel de las glándulas mamarias y destacablemente en el cáncer oral, la agresión del tumor es directamente proporcional a la magnitud de la expresión del mismo ⁽⁹⁾.

ErbB1 o EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico)

Las alteraciones a nivel de la EGFR se sitúa principalmente en dos lugares específicos en las quinasas; la primera las mutaciones genéticas superpuestas en el exón 19 (fracción del gen donde se codifica los aminoácidos), y un trastorno de la heterocigocidad de leucina a arginina en la posición del aminoácido 858 ⁽²³⁾ incluso con una historia mínima de tabaquismo el paciente puede desarrollar un carcinoma al poseer una sobre expresión de la EGFR elevada ^(23, 24).

La sobre expresión de la EGFR se evidencia de un 80 a 100 % de los casos, siendo importante para el crecimiento y desarrollo de carcinomas a nivel de cabeza y cuello ⁽²⁵⁾.

ErbB-2 o Her 2 (Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano)

En varias leucoplasias orales y carcinomas de cabeza cuello se ha evidenciado la sobre expresión y amplificación de ErbB-2 y se lo ha relacionado con un pobre pronóstico de recuperación, este oncogén tiene una frecuencia más alta en mutaciones somáticas, en mutaciones en la TP53 y aneuploidía es decir en individuos cuyo número de cromosomas difiere del normal, así como una amplificación de ciclinas D1 y EGFR ⁽²⁶⁾. Por lo que tiene una relación estrecha con las respuestas celulares a factores de crecimiento en respuesta a condiciones oportunas incita a la división celular ⁽²⁷⁾ la evidencia actual expone la relación entre ErbB-2 y el cáncer oral de células escamosas con un carácter controversial ya que su sobreexpresión en este cáncer en particular no es constante ⁽²⁸⁾. Varios estudios han demostrado que el gen ErbB-2 incide entre el 0 al 40 % y a pesar de no ser un marcador irregular ⁽²⁸⁾ en el OCSS (Oral Carcinoma of Squamous Cells) se ha demostrado su utilidad para diferenciar del tejido sano del cancerosos ⁽²⁹⁾

Familia RAS

Los genes de la familia "RAS", integrada por los oncogenes H- K- Y N-ras principalmente H-ras es suficiente para la aparición precoz de cáncer oral ⁽³⁰⁾.



Los productos del gen RAS se relacionan con la señalización de las quinasas que tienen el papel de dominar la transcripción de genes, que intervienen directamente con los procesos de crecimiento y diferenciación celular; para encender esta vía las proteínas Ras se enlazan directamente con una molécula particular GTP (Guanosín trifosfato) a nivel celular, por otro lado, para disipar la vía atendiendo a las necesidades fisiológicas la proteína RAS rompe la molécula de GTP ⁽³¹⁾. Alteraciones a nivel de este gen imposibilitan la capacidad de romper y liberar el GTP dejando a las proteínas RAS atoradas en un ciclo constante de unión a la GTP provocando el crecimiento y proliferación constante e innecesario ⁽³¹⁾ también destacamos a la familia RAS por su capacidad de controlar la muerte celular al presentar mutaciones el ciclo apoptótico se ve completamente afectado ⁽⁷⁾ la familia K-ras dota significativamente al fenotipo maligno de las células a causa de un desequilibrio en las funciones esenciales de supervivencia proliferación y diferenciación de células tumorales contribuyendo a la angiogénesis y al potencial invasivo .

El H-ras, su localización cromosómica se encuentra específicamente en 11p15.5 y al presentar mutaciones está ligada directamente con el OCSS (Oral Carcinoma of Squamous Cells), en recientes investigaciones se ha demostrado que en comparación del Kras y el Nras el Hras es el oncogén que se encuentra mutado en la mayoría de los casos de ⁽³²⁾.

Myc y Bcl – 2

La Myc y la Bcl son proteínas que están estrechamente relacionadas con la regulación de la apoptosis y proliferación celular, cualquier tipo de mutación a nivel de estas dos proteínas da como resultado un “nexo oncogénico” que deriva al crecimiento y metástasis del tumor ⁽³³⁾.

Myc: la génesis de los tumores resulta producto de la falta de puntos de control a nivel del ciclo celular así como un desequilibrio genómico derivado de la disfunción de los telómeros, en cada proceso de división celular la telomerasa juega un papel fundamental ya que se activa y estabiliza la longitud del cromosoma dentro de la telomerasa humana se presenta la transcriptasa inversa la cual es una subunidad catalítica de la telomerasa la cual está regulada por Myc (Activador Transcripción Celular) ⁽³⁴⁾

Las Myc tiene una función específica de activar las quinasas dependientes de ciclinas que facilitan la transcripción y por ello promueve la proliferación celular ⁽³⁴⁾ por ello las mutaciones a nivel de las Myc producen una desregularización de la síntesis de ADN ⁽³⁴⁾ N. Pavalli et al ⁽³⁵⁾ en su investigación “Bcl-2 and c-Myc expression in oral dysplasia and oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study to assess tumor progression” afirma que existe un 87 % de positividad de Myc en displasias orales y el 90 % de positividad para el mismo oncogén en COCE (El carcinoma oral de células escamosas) respectivamente ⁽³⁵⁾.



Bcl -2: la Bcl-2 presenta un papel destacable dentro del control de la proliferación y apoptosis celular su activación como oncogén se debe a un cambio de heterocigocidad cromosómica ^(36, 35).

N. Pavalli et al ⁽³²⁾ afirman que la Bcl-2 se mostró positiva 60 % y 37 % de COCE (El carcinoma oral de células escamosas) respectivamente y sugiere que la expresión de la Bcl -2 está estrechamente ligada en las primeras etapas de la carcinogénesis y disminuye cuando se establece el tumor ⁽³⁵⁾.

Dentro de displasias orales y COCE (El carcinoma oral de células escamosas) es evidente la presencia de Myc y de Bcl-2 el estudio revela un mayor gradiente de concentración y una mayor actividad de estos oncogenes anteriormente mencionados a lo largo de las fases de la carcinogénesis. En displasias orales se presentó una mayor alteración del oncogén Myc ⁽³⁴⁾.

Ciclina D

La ciclina D1 tiene una cierta particularidad en relación con los otros oncogenes ya que este presenta una alteración que es la inversión cromosómica, estos genes se encargan de codificar la síntesis de proteínas ciclinas estos tienen un papel fundamental en la activación del ciclo celular ya que en respuesta a un estímulo mitógeno las ciclinas tipo D promueve la fosforilación de las proteínas retinoblastoma (pRb). Estas proteínas inician la transición de fase G₁ a la Fase S en el ciclo celular, la Ciclina D1 se encuentra amplificada frecuentemente en el cáncer oral este mismo gen induce la sobreexpresión de la proteína Ciclina D que se relaciona con un desfavorable pronóstico en tumores poco avanzados ⁽⁶⁾.

Oncosupresores

Se ha evidenciado en los cromosomas 13 y 17, tienen una importante función al ser reguladores de la reproducción celular, también pueden regular la actividad de los oncogenes o antagonizar con los efectos producidos por los oncoproteínas ⁽³⁷⁾, cualquier alteración, mutación o delección a nivel de los oncosupresores podría provocar la generación de proteínas supresoras defectuosas que serán capaces de desempeñar funciones de supresión tumoral dentro del campo genético se destaca dos oncosupresores principales la Rb que es el gen retinoblastoma y el p53 ⁽³⁸⁾.

La proteína p53 está ligada a múltiples alteraciones maligna ⁽³⁹⁾ por esta razón se destaca a la p53 como una proteína útil para la detección como marcador genético en individuos que presenten lesiones con elevado riesgo de malignizar ^(40, 41).

El brazo corto del cromosoma 17 es una de las llaves dentro del tema de alteraciones genéticas en el cáncer humano específicamente en esta zona se encuentra el oncosupresor p53. ⁽⁴²⁾



La p53 tiene un mecanismo de acción específico al ser productor de una proteína que al ligarse al ADN celular influye de una manera desfavorable en el crecimiento y división celular ⁽⁴²⁾

En su estado normal la proteína p53 tiene la capacidad de detener completamente el ciclo celular si halla alguna alteración a nivel del ADN para posteriormente establecer mecanismos para su reparación y si el daño es irreversible el p53 induce a la apoptosis celular, el sistema p53 tiene la función de eliminar la posibilidad de la replicación del ADN lesionado en la que nuevos eventos oncogénicos puede llevar a la aparición y proliferación de una lesión maligna ⁽⁴³⁾ en esta forma mutada de la proteína, fracasa al momento de bloquear el paso de células dañadas de la fase G₁ a la fase S, y se ha demostrado que tendría un efecto promotor de los procesos tumorales.⁽⁴⁴⁾

En las neoplasias de cabeza y cuello, así como lesiones orales y premalignas se ha evidenciado una sobreexpresión de la p53 y en pacientes fumadores y con hábito de ingesta de alcohol se ha comprobado una correlación con la expresión de la proteína p53 ^(45, 9, 39, 46) más del 50 % de los cánceres orales presenta proteínas p53 alteradas en su estructura con pérdida de su función y un mecanismo de acción diferente a la antitumoral que ejerce la p53 .

Carcinógenos presentes en el tabaco como es N-nitroso-nor-nicotina, nitrosaminas, benzo pireno, dibenzatracenos, benzofluoranteno, dibenzopireno, dibenzoacridina, benzofenantreno, criseno, metilfluoranteo ⁽¹⁾ serían los responsables de la mutación de este oncosupresor y de su expresión ⁽⁴⁷⁾.

Teoría de la cancerización de campo

En el estudio de cáncer oral toma cierta relevancia la teoría de cancerización de campo ya que a través de la misma se puede justificar la frecuente aparición de neoplasias en vías aéreas y digestivas con un componente en particular la presencia alteraciones a nivel genético que van a propiciar la aparición de un tumor secundario totalmente diferente al tumor inicial por la presencia de oncogenes y oncosupresores que da pie a una proliferación de células aberrantes en zonas anatómicas distintas ⁽⁴⁹⁾.

Fue propuesta por Slaughter en la década de los 50 ⁽⁵⁰⁾ como una hipótesis que trata de justificar la frecuente aparición de lesiones tumorales en vías aéreas y digestivas de pacientes que presentan un primer tumor a nivel oral, el estudio de las bases moleculares puede dar explicación a este fenómeno y definir de forma más precisa la aparición de tumores secundarios en algunos pacientes ⁽⁵¹⁾.

Eventos oncogénicos moleculares como la mutación de TP53 y la pérdida de la heterocigosidad en los cromosomas 3p, 9p y 17p, son las alteraciones precursoras del desarrollo del cáncer oral ^(52, 15) más frecuentes.



En estas regiones antes mencionadas (3p, 9p y 17p) se presentan genes reguladores del ciclo celular los cuales son importantes para el mantenimiento de la homeostasis, ante una alteración en estas regiones las células adquieren ventajas proliferativas, estas ventajas a nivel de las células epiteliales de la mucosa oral crean un campo invasivo precanceroso que se expande progresivamente reemplazando al epitelio normal típico, todas las células presentan características genéticas alteradas, cabe destacar que estos campos son expansivos mas no invasivos, adquieren capacidades invasivas cuando existen oncogenes avanzados producidos por las alteraciones cromosómicas en regiones específicas como 8p, 13q y 18q.

Adquiere relevancia la diferenciación entre segundos tumores primarios los cuales tiene un perfil genético diferente al tumor inicial y los tumores de campo que ha diferencia comparte con el tumor inicial ⁽⁵³⁾.

El cáncer oral es una de las patologías de mayor prevalencia en países latinoamericanos, asiáticos e indios ⁽¹⁷⁾ varias provincias de Ecuador posee altos índices en carcinomas a nivel bucal y entre una de ellas se encuentra en Tungurahua ⁽⁴⁾ , varios factores propician el desarrollo de esta patología y el tema genético adquiere cierta importancia por la gran cantidad de investigaciones que se realizaron en años recientes es aquí donde surge como pilar fundamental los oncogenes, para entender el mecanismo de acción de la patología primero debemos conocer la normalidad en un principio es ahí donde destacamos los protooncogenes que controlan los mecanismos de proliferación, crecimiento y diferenciación celular,⁽⁵⁴⁾ cuando existen mutaciones el protooncogén se convierte en un oncogén los cuales dan hincapié al desarrollo de la carcinogénesis ⁽⁵⁵⁾.

Muchos de los oncogenes descritos y su sobreexpresión surge y se presentan en los estadios más tempranos de la carcinogénesis y su potencial disminuye una vez establecidos, siendo el caso de la Bcl-2 y Myc por su parte las Myc la cual se localiza en el cromosoma 8q21 se destaca como un factor de transcripción nuclear directamente ligado a la diferenciación, proliferación y apoptosis celular tiene un mecanismo complejo que promueve la proliferación celular es por ello que la transformación hacia un oncogén es tan importante ya que juega un papel importante en el ciclo celular ⁽³⁵⁾.

Una familia de oncogenes importantes los cuales destacamos en nuestra investigación son la ErbB los cuales poseen dos derivados que se han catalogado como causantes de cáncer como el ErbB-1 el cual se ha comprobado que su amplificación es precursora de angiogénesis en cabeza y cuello, por otro lado en ciertos casos de cáncer oral se ha descrito una amplificación de la ErbB-2 a pesar de no ser un biomarcador constante en esta patología en especial ya que presenta una mayor prevalencia en cáncer de mama y pulmón y un dato a destacar es la amplificación del ErbB- 2 en COCE (carcinoma oral de células escamosas) como un factor constante en especial como es la amplificación de su hermano el ErbB-1⁽²³⁾.

La familia RAS se ha demostrado que está muy presente en la aparición de cáncer oral específicamente los subtipos K y N Ras los cuales se han mostrado como protooncogenes alterados los cuales propician la carcinogénesis y el desarrollo tumoral⁽⁵⁵⁾.

La proteína ciclina D1 la cual esta codificada por el gen CCD1 favorece a la progresión del ciclo celular específicamente en el punto G1 hacia S es evidente que una sobreexpresión de esta proteína como consecuencia de la amplificación de la CCD1 favorece directamente a la acumulación de anomalías a nivel cromosómico al impedir que se realice un correcto control del daño genético y posterior inducción hacia a la apoptosis cuando la célula es imposible cuando la célula no se encuentra apta para proceder con el ciclo.⁽⁵⁶⁾

La proteína p53 actúa de una manera significativa en la progresión del ciclo celular de una manera adecuada, detectando alteraciones y frenando el ciclo celular por completo si existe una alteración celular en el mismo, en su forma mutada este propicia a la aparición aberrante de células al obviar diferentes mutaciones que desembocan en la diferenciación, proliferación y desarrollo de células injuriadas, por su íntima relación con el carcinoma oral se ha descrito a esta proteína como un importante biomarcador genético ⁽⁴²⁾

CONCLUSIONES

En materia oncogénica en relación con el cáncer oral se ha descrito varios oncogenes importantes que se han visto alterados o mutados especialmente en neoplasias de cabeza cuello y cáncer oral de células escamosas es así que destaca como principal mutación causante de este tipo de patología en protooncogén la familia ErbB con un subtipo que se ha visto evidente en la mayoría de las neoplasias a nivel bucal como es el EGFR, por su parte la familia Ras destaca a sus subtipos N y K ras que propician directamente la génesis del cáncer oral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-García V, Bascones MA. Cáncer oral: Puesta al día. Av Odontostomatol [Internet]. 2009 [cited 2020 Jul 8];25(5):239–48. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000500002
2. Alvarado-solórzano AM, Restrepo-escudero MT. Cáncer Bucal , aproximaciones teóricas Oral cancer , theoretical approaches O câncer oral , abordagens teóricas Resúmen Resúmen. Rev Cient Dominio las ciencias [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 8];2(2477–8818):167–85. Available from: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/indexCienciasdelasaludArticulooriginal>
3. OMS | Cáncer. WHO [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 20]; Available from: <http://www.who.int/cancer/es/>



4. Núñez-González S, Delgado-Ron JA, Gault C, Simancas-Racines D. Trends and Spatial Patterns of Oral Cancer Mortality in Ecuador, 2001-2016. *Int J Dent* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 20];2018. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/6086595>
5. Vicente-Dueñas C, Romero-Camarero I, Cobaleda C, Sánchez-García I. Function of oncogenes in cancer development: A changing paradigm [Internet]. Vol. 32, *EMBO Journal*. EMBO J; 2013 [cited 2020 Oct 20]. p. 1502–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23632857/>
6. Pierotti MA, Sozzi G, Croce CM. *Oncogenes*. 2003 [cited 2020 Oct 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12346/>
7. Sánchez-Beato M, Sánchez-Aguilera A, Piris MA. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. Vol. 101, *Blood*. 2003. p. 1220–35.
8. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, Fritz JM, Portier CJ, Rusyn I, et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis [Internet]. Vol. 124, *Environmental Health Perspectives*. Public Health Services, US Dept of Health and Human Services; 2016 [cited 2020 Oct 20]. p. 713–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26600562/>
9. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Jul 8];31(4):247–59. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Tsantoulis PK, Kastrinakis NG, Tourvas AD, Laskaris G, Gorgoulis VG. Advances in the biology of oral cancer [Internet]. Vol. 43, *Oral Oncology*. *Oral Oncol*; 2007 [cited 2020 Jul 19]. p. 523–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17258495/>
11. Cabrera Morales CM, López-Nevot MA. Efectos de la radiación ultravioleta (UV) en la inducción de mutaciones de p53 en tumores de piel [Internet]. Vol. 29, *Oncología*. 2006 [cited 2020 Oct 20]. p. 25–32. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352006000700003
12. Telich Tarriba JE, Monter Plata A, Víctor Baldín A, Apellaniz Campo A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *Acta médica Grup Ángeles* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 20];15(2):154–60. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032017000200154&script=sci_arttext
13. Calera Rubio AA, Valdés JMR, Lareo AC, Merino RG, Cencillo FR. Riesgo químico laboral: Elementos para un diagnóstico en España. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 20];79(2):283–95. Available from:



http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1135-57272005000200014&script=sci_arttext&tlng=pt

14. Rocha Eiroa SJ, Ferreiro Losada MT, Regal Faraldo MI. Cáncer cutáneo por exposición ocupacional a agentes químicos. *Med Segur Trab (Madr)*. 2014;60(235):420–33.
15. Sonnenschein C, Soto AM. Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms [Internet]. Vol. 122, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. Elsevier Ltd; 2016 [cited 2020 Jul 19]. p. 70–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498170/>
16. Peters JM, Gonzalez FJ. The Evolution of Carcinogenesis [Internet]. Vol. 165, *Toxicological Sciences*. Oxford University Press; 2018 [cited 2020 Oct 20]. p. 272–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30629266/>
17. Bello IO, Soini Y, Salo T. Prognostic evaluation of oral tongue cancer: Means, markers and perspectives (I). Vol. 46, *Oral Oncology*. 2010. p. 630–5.
18. Alberts B. *BIOLOGIA MOLECULAR DE LA CELULA 5/ED*. [Internet]. 2010 [cited 2020 Oct 20]. 1728 p. Available from: <https://www.iberlibro.com/buscar-libro/titulo/biologia-molecular-de-la-celula/>
19. Scully C. Oncogenes, onco-suppressors, carcinogenesis and oral cancer. *Br Dent J* [Internet]. 1992 Jul 25 [cited 2020 Oct 20];173(2):53–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1386990/>
20. Gallo O, Bianchi S. p53 Expression: a potential biomarker for risk of multiple primary malignancies in the upper aerodigestive tract. *Eur J Cancer Part B Oral Oncol*. 1995;31(1):53–7.
21. Scully C, Burkhardt A. Tissue markers of potentially malignant human oral epithelial lesions [Internet]. Vol. 22, *Journal of Oral Pathology & Medicine*. *J Oral Pathol Med*; 1993 [cited 2020 Oct 20]. p. 246–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8355223/>
22. Rapidis AD, Gullane P, Langdon JD, Lefebvre JL, Scully C, Shah JP. Major advances in the knowledge and understanding of the epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis, management and prognosis of oral cancer. Vol. 45, *Oral Oncology*. 2009. p. 299–300.
23. Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: From oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics [Internet]. Vol. 25, *Cancer Cell*. Cell Press; 2014 [cited 2020 Oct 20]. p. 282–303. Available from: </pmc/articles/PMC4018830/?report=abstract>



24. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Med [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 20];2(3):0225–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15737014/>
25. Robbins Patologia Humana - Vinay Kumar, Abul K [Internet]. [cited 2020 Jul 8]. Available from: [https://books.google.com.ec/books?id=FTtwgi4Eh5oC&pg=PA96&dq=patologia+de+robbins+pdf&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjJpdnNub3qAhUEhuAKHXaYCakQ6AEwAHoECAQQAg#v=onepage&q=patologia de robbins pdf&f=false](https://books.google.com.ec/books?id=FTtwgi4Eh5oC&pg=PA96&dq=patologia+de+robbins+pdf&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjJpdnNub3qAhUEhuAKHXaYCakQ6AEwAHoECAQQAg#v=onepage&q=patologia%20de%20robbins%20pdf&f=false)
26. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer - Surgery. Vol. 45, Oral Oncology. 2009. p. 394–401.
27. Tsuda H, Akiyama F, Terasaki H, Hasegawa T, Kurosumi M, Shimadzu M, et al. Detection of HER-2/neu (c-erb B-2) DNA amplification in primary breast carcinoma: Interobserver reproducibility and correlation with immunohistochemical HER-2 overexpression. Cancer [Internet]. 2001 Dec 15 [cited 2020 Oct 20];92(12):2965–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11753973/>
28. Liu L, Shao X, Gao W, Bai J, Wang R, Huang P, et al. The role of human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic factor in lung cancer: A meta-analysis of published data. J Thorac Oncol [Internet]. 2010 [cited 2020 Oct 20];5(12):1922–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21155183/>
29. Mirza S, Hadi N, Pervaiz S, Khan SZ, Mokeem SA, Abduljabbar T, et al. Expression of HER-2/neu in oral squamous cell carcinoma. Asian Pacific J Cancer Prev [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Oct 20];21(5):1465–70. Available from: http://journal.waocp.org/article_89082.html
30. Mazon R, Tao Y, Lusinci A, Bourhis J. Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer. Vol. 45, Oral Oncology. 2009. p. 402–8.
31. Cancer Biology - Raymond W. Ruddon - Oxford University Press [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://global.oup.com/academic/product/cancer-biology-9780195175448?cc=us&lang=en&>
32. Murugan AK, Munirajan AK, Tsuchida N. Ras oncogenes in oral cancer: The past 20 years [Internet]. Vol. 48, Oral Oncology. Oral Oncol; 2012 [cited 2020 Oct 20]. p. 383–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22240207/>



33. De P, Carlson J, Leyland-Jones B, Dey N. Oncogenic nexus of cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A (CIP2A): An oncoprotein with many hands. *Oncotarget*. 2014;5(13):4581–602.
34. Pérez-Sayáns M, Suárez-Peñaranda JM, Pilar GD, Barros-Angueira F, Gándara-Rey JM, García-García A. What real influence does the proto-oncogene c-myc have in OSCC behavior? [Internet]. Vol. 47, *Oral Oncology*. *Oral Oncol*; 2011 [cited 2020 Oct 20]. p. 688–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708481/>
35. Pallavi N, K Nalabolu G, S Hiremath S. Bcl-2 and c-Myc expression in oral dysplasia and oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study to assess tumor progression. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 20];22(3):325. Available from: /pmc/articles/PMC6306615/?report=abstract
36. Capellá G, Villanueva A, Reyes G, Mora J, Peinado MÁ, Lluís F. Detección de mutaciones en oncogenes: aplicaciones diagnósticas y pronósticas [Internet]. 1996 [cited 2020 Oct 20]. Available from: https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/9463/CC_21_art_12.pdf
37. Abdouh M, Gao ZH, Arena V, Arena M, Burnier MN, Arena GO. Oncosuppressor-Mutated Cells as a Liquid Biopsy Test for Cancer-Screening. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Oct 20];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30787346/>
38. Keay S, Nallar SC, Gade P, Zhang CO, Kalvakolanu D V. Oncosuppressor protein p53 and cyclin-dependent kinase inhibitor p21 regulate interstitial cystitis associated gene expression. *Cytokine* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 Oct 20];110:110–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729649/>
39. Warnakulasuriya KAAS, Johnson NW. Expression of p53 mutant nuclear phosphoprotein in oral carcinoma and potentially malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 1992 Oct 1 [cited 2020 Oct 20];21(9):404–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0714.1992.tb01028.x>
40. Slootweg PJ, Koole R, Hordijk GJ. The presence of p53 protein in relation to Ki-67 as cellular proliferation marker in head and neck squamous cell carcinoma and adjacent dysplastic mucosa. *Eur J Cancer Part B Oral Oncol* [Internet]. 1994 [cited 2020 Oct 20];30(2):138–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0964195594900663>
41. González Moles M, Ruíz Ávila I, Giner Martínez M, Ceballos A. Consideraciones sobre las implicaciones pronósticas de los papilomavirus humanos en leucoplasias orales. *Av Odontoestomatol*. 1993;9:473–6.

42. Baker SJ, Vogelstein B. P53: A tumor suppressor hiding in plain sight. *J Mol Cell Biol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 19];11(7):536–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31276589/>
43. Feng LY, Chen CX, Li L. Hypermethylation of tumor suppressor genes is a risk factor for poor prognosis in ovarian cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2020 Jul 19];98(8):e14588. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30813180/>
44. Hong B, Heuvel A, Prabhu V, Zhang S, El-Deiry W. Targeting Tumor Suppressor p53 for Cancer Therapy: Strategies, Challenges and Opportunities. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2014 Mar 25 [cited 2020 Jul 19];15(1):80–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24387333/>
45. Scully C, Bedi R. Ethnicity and oral cancer. Vol. 1, *Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2000. p. 37–42.
46. Piffkó J, Bánkfalvi À, Öfner D, Berens A, Tkotz T, Joos U, et al. Expression of p53 protein in oral squamous cell carcinomas and adjacent non-tumorous mucosa of the floor of the mouth: an archival immunohistochemical study using wet autoclave pretreatment for antigen retrieval. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 1995 [cited 2020 Oct 20];24(8):337–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7500288/>
47. Jayaprakash V, Natarajan KK, Moysich KB, Rigual NR, Ramnath N, Natarajan N, et al. Wood dust exposure and the risk of upper aerodigestive and respiratory cancers in males. *Occup Environ Med*. 2008 Oct;65(10):647–54.
48. Gallegos-Villanueva, M., Chimenos-Küstner, E., López-López, J. and Roselló-Llabrés, X., 2020. Cancerización De Campo: Revisión Del Concepto. [online] *Scielo.isciii.es*. Available at: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852007000100004> [Accessed 23 October 2020].
49. Leyba K, Swaminathan R, Jones A, Russell J, Joste N, Bisoffi M, et al. Combining the sick lobe theory with markers of field cancerization for refinement of a personalized surgical margin [Internet]. Vol. 116, *Journal of Surgical Oncology*. John Wiley and Sons Inc.; 2017 [cited 2020 Jul 19]. p. 956–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28695575/>
50. Jetter N, Chandan N, Wang S, Tsoukas M. Field Cancerization Therapies for Management of Actinic Keratosis: A Narrative Review [Internet]. Vol. 19, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2018 [cited 2020 Jul 19]. p. 543–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582369/>



51. Mohan M, Jagannathan N. Oral field cancerization: An update on current concepts [Internet]. Vol. 8, Oncology Reviews. Page Press Publications; 2014 [cited 2020 Jul 19]. p. 13–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25992232/>
52. Höckel M, Trott S, Dornhöfer N, Horn LC, Hentschel B, Wolf B. Vulvar field resection based on ontogenetic cancer field theory for surgical treatment of vulvar carcinoma: a single-centre, single-group, prospective trial. Lancet Oncol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Jul 19];19(4):537–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530664/>
53. Sanz JL, Rodríguez-Lozano FJ, Llena C, Sauro S, Forner L. Bioactivity of bioceramic materials used in the dentin-pulp complex therapy: A systematic review [Internet]. Vol. 12, Materials. MDPI AG; 2019 [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30934746/>
54. Lovén J, Hoke HA, Lin CY, Lau A, Orlando DA, Vakoc CR, et al. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. Cell [Internet]. 2013 Apr 11 [cited 2020 Jul 19];153(2):320–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582323/>
54. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy [Internet]. Vol. 15, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2020 Jul 19]. p. 731–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30333516/>
56. Rodrigo Tapia JP, García González LA, Martínez Sánchez JA, González Meana M V., García Pedrero JM, Suárez Nieto C. CCND1 oncogene amplification and cellular DNA content in squamous cell carcinomas of the head and neck. Acta Otorrinolaringol Esp. 2001 Oct 1;52(7):539

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

GLVA, SOEG y IRTU: participaron en la conceptualización, curación de datos, redacción, redacción del borrador original, revisión y edición.

Financiación:

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

