

Revista Andaluza de

Cirugía Bucal

Año 2021 / Nº 13

- **EXODONCIA QUIRÚRGICA DEL CANINO MAXILAR IMPACTADO. A PROPÓSITO DE UN CASO.**
- **AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y LA ETIOPATOGENIA GENÉTICA DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.**
- **PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN PACIENTES ANTIAGREGADOS Y/O ANTICOAGULADOS EN PROCEDIMIENTOS DE CIRUGÍA BUCAL.**



Asociación
Andaluza
de Cirugía Bucal

Revista Andaluza de
Cirugía Bucal

DIRECTORES:

José Luis Gutiérrez Pérez
Daniel Torres Lagares

EDITORES:

Aida Gutiérrez Corrales
Ignacio Fernández Asián

COMITÉ EDITORIAL:

Rogelio Álvarez Marín
Iñigo Fernández - Figares Conde
M^{re} Ángeles Serrera Figallo



biohorizons
camlog



Osteogenos
Dental Surgical Devices

Ancladén



NORMON
DENTAL



Editada en Sevilla, por la Unidad de Docencia,
Investigación y Transferencia en Cirugía Bucal de Sevilla (UDIT-CBS).
Maquetación y diseño: Talento Consultores de Comunicación
ISSN: 2530 - 4135

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y LA ETIOPATOGENIA GENÉTICA DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.

Vázquez Pachón C, Gutiérrez Corrales A, Torres Lagares D, Gutiérrez Pérez JL.

Máster de Cirugía Bucal de la Universidad de Sevilla.
UGC Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma oral de células escamosas se trata de una neoplasia maligna que afecta a las células epiteliales que recubren las mucosas de la cavidad oral, pudiendo ser localizado en el paladar duro y la lengua, cavidad nasal, senos nasales y paranasales, laringe y faringe, incluyendo nasofaringe, orofaringe e hipofaringe^(1,2) (Imagen 1 y 2).

Existen una serie de factores de riesgo (tabaco, alcohol, infección por el virus del papiloma humano así como infección por el virus de Epstein-Barr)⁽³⁻⁵⁾ los cuales favorecen la aparición del cáncer oral por la afectación de la carga genética de las células normales. Un mayor conocimiento en los mecanismos que subyacen en el origen del cáncer oral permitirá poder identificar a aquellas personas que presentan un mayor riesgo de desarrollar esta patología antes de que este se manifieste y desarrolle así como la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz y por tanto tratamiento temprano.

La epigenética se encarga del estudio de cualquier modificación hereditaria en la expresión de los genes sin alteraciones en la secuencia de ADN⁽⁶⁾. Existen una gran cantidad de procesos que estudia esta rama de la genética pero el más importante es la metilación del ADN mediante la cual, distintos genes pueden ser silenciados o expresados. De esta forma y sin afectar al código genético, se producen alteraciones en su expresión que pueden ser características de la aparición de determinados cánceres.⁽⁶⁻⁸⁾

Esta revisión se centra en el conocimiento actualizado de las bases moleculares y genéticas del carcinoma oral de células escamosas. Nuestro objetivo es reunir la mayor cantidad de información recogida en la literatura de la que disponemos actualmente y analizarla, para finalmente y en base a los resultados de los artículos incluidos en la presente revisión, establecer unas conclusiones sobre cómo pueden influir determinadas alteraciones en el código genético y su expresión en el riesgo de desarrollo del cáncer oral.



Imagen 1. Carcinoma Oral de Células Escamosas localizado en mucosa yugal.

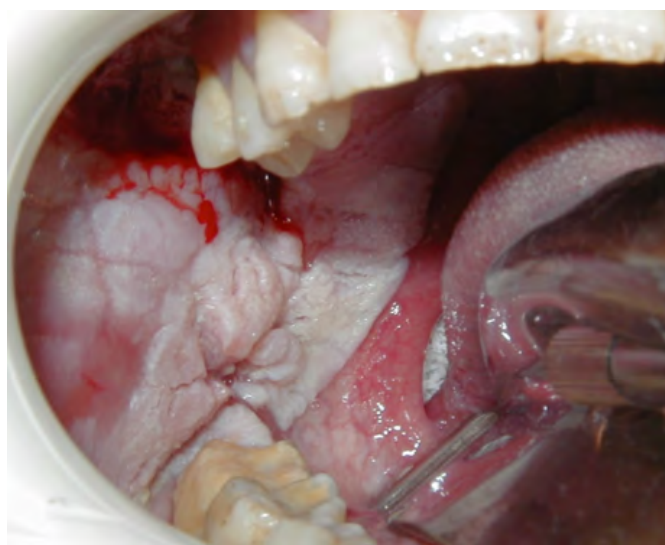


Imagen 2. COCE localizado en mucosa yugal diagnosticado en un estadio avanzado.

MATERIAL Y MÉTODO

La búsqueda bibliográfica de artículos científicos se llevó a cabo de forma exhaustiva en la base de datos PubMed, mediante el empleo de términos del Medical Subject Heading (MeSH), obteniendo una serie de palabras clave ("epigenomics", "epigenetics", "mouthneoplasms", "methylation", "oncogenic", "signaltransduction", "signaling", "gnetictherapy", "carcinogénesis", "Dnamutation"), combinados con los operadores booleanos AND y OR.

Se hallaron 1181 artículos de los cuales, filtrando por aquellos artículos que fuesen publicados entre los años 2015 y 2019 y cuyo objeto de estudio fuesen humanos y pertinentes para nuestros objetivos, elaboramos el trabajo con un total de 12 artículos (Figura 1).

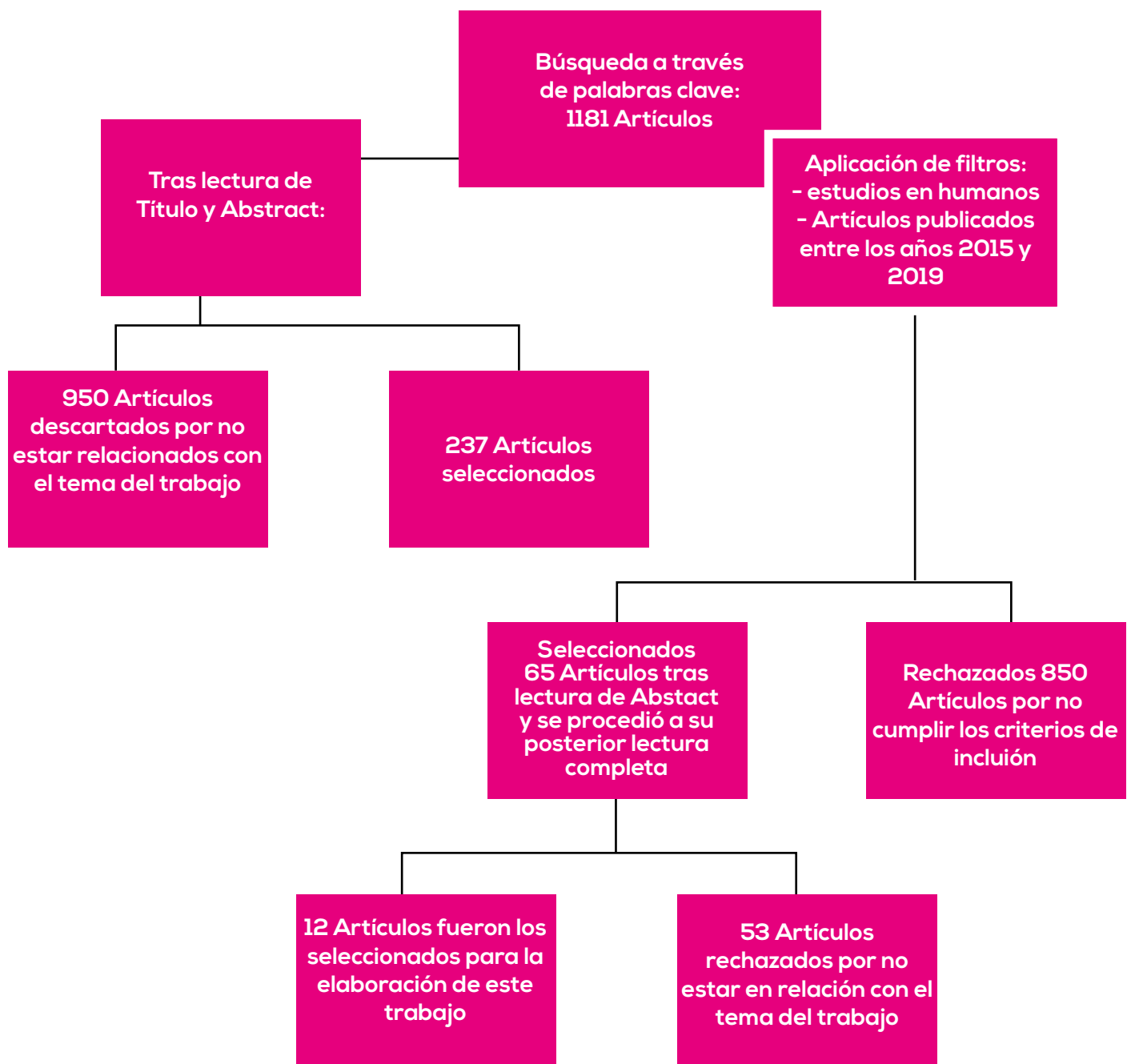


Figura 1. Esquema donde se resume la realización y selección de los artículos en la base de datos.

RESULTADOS

Una vez realizada la lectura de todos los artículos con el objetivo de incluirlos en el estudio, se procedió a un análisis de manera minuciosa e indivi-

dualizada de cada uno para la posterior elaboración de una tabla en la que pudiéramos englobar la totalidad de los artículos mediante una serie de parámetros (Tabla 1).

Tabla 1.- Resumen de los principales hallazgos en los artículos revisados.

REFERENCIA	OBJETIVO	MATERIAL Y MÉTODO	RESUMEN DE RESULTADOS	CONCLUSIONES
Liu Z, Li H, Fan S, Lin H, Lian W. STAT3-induced upregulation of long noncoding RNA HNF1A-AS1 promotes the progression of oral squamous cell carcinoma via activating Notch signaling pathway. <i>Cancer BioTher.</i> 2019;20(4):444-453	Estudio de la función biológica y el mecanismo molecular de HNF1A-AS1 en el carcinoma oral de células escamosas	62 pares de tejidos humanos + tejidos adyacentes con diagnóstico OSCC 5 líneas celulares: - CAL-27 - HN5 - SCC-15 - SCC9 - Tca8113 - Ensayo MTT - SCC-15 - Tca8113 - Ensayo inmunoprecipitación de la cromatina; tres sitios de unión entre factor de transcripción STAT3 y el promotor HNF1A-AS1	Se predice un pronóstico en pacientes con OSCC desfavorable ante la alta expresión de HNF1A-AS1, además de encontrarse relacionado con invasión nodal, estadiaje T y diferenciación. La apoptosis celular y la detección del ciclo celular se produce al inducir la caída de HNF1A-AS1, así como su disminución inhibe la migración de las células tumorales. La transcripción de HNF1A-AS1 es activada por STAT3 y se encuentra regulada al alza en pacientes con OSCC La actividad de la vía de señalización Notch mejora a través del mecanismo molecular de HNF1A-AS1 y facilita la progresión de OSCC	Regulación al alza HNF1A-AS1 favorece la transformación maligna de OSCC, así como facilita su progresión a través de la vía de señalización Notch
Nishiyama K, Maruyama R, Niinuma T, Kai M, Kitajima H, Toyota M, Hatanaka Y, Igarashi T, Kobayashi JI, Ogi K, Dehari H, Miyazaki A, Yorozu A, Yamamoto E, Idogawa M, Sasaki Y, Sugai T, Tokino T, Hiratsuka H, Suzuki H. Screening for long noncoding RNAs associated with oral squamous cell carcinoma reveals the potentially oncogenic actions of DLEU1. <i>Cell DeathDis.</i> 2018 Aug 1;9(8):826.	Identificar aquellos lncRNAs que van a desarrollar un papel en la evolución de OSCC	29 muestras de tejido OSCC primario 17 muestras de tejido adyacente no tumoral Pacientes japoneses Análisis de Western Bolt: - Anti-CD44 anticuerpo monoclonal de ratón - Anti-HAS3 anticuerpo monoclonal de ratón - Anti-p63 de conejo - Anti-Smyd2 anticuerpo de conejo monoclonal - Anti-ratón beta anticuerpo monoclonal actina	Detección de niveles de expresión 239.322 exones aberrantes lncRNA en OSCC significativamente elevados: - DLEU1 - LINC00941 - LINC00460 - TCONS_00015845 - TCONS_00025137 - TCONS_00005474 DLEU1 tiene una función oncogénica importante en las células OSCC; ya que su eliminación suprime la capacidad de invasión de OSCC, así como su caída induce la apoptosis de células OSCC. Se expresa DLEU1 más significativamente en tejidos cancerosos que en tejidos no cancerosos y a su vez genera una supervivencia menor en pacientes con HNSCC cuanto mayor es su expresión DLEU1 muestra una correlación positiva con: - HAS3 - CD44 - TP63 - BCL2L10 - SMYD2 - KDM1B - GALNT3	Regulación al alza HNF1A-AS1 favorece la transformación maligna de OSCC, así como facilita su progresión a través de la vía de señalización Notch

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y LA ETIOPATOGENIA GENÉTICA DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Gao L, Lang L, Zhao X, Shay C, Shull AY, Teng Y. FGF19 amplification reveals an oncogenic dependency upon autocrine FGF19/FGFR4 signaling in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene*. 2018 Dec 5.

Entender qué cánceres son adictos oncogénicamente a la amplificación de FGF19, así como el papel de FGF19 en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello

Lineas celulares:

- HN4
- HN12
- HN30
- HN31
- HSCC derivado de primario
- HSCC metastásico

Se creó un modelo con igual número de ratones hembra y macho, creándole a su vez un tumor en lengua

La asociación entre FGF19 y la supervivencia general del paciente con HNSCC se determinó mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier

Los niveles altos de expresión de FGF19 se asocian a una expresión aberrante del ARNm así como a una menor supervivencia global en pacientes con HNSCC

FGF19 provoca la inducción de la fosforilación de FGFR4 en células HNSCC, siendo FGFR4 en este tipo de células activado por FGF19

La pérdida de FGF19 provoca la inhibición del crecimiento de células HNSCC por regulación negativa de la vía ERK/AKT-P70S6K-S6 a su vez mediada por FGFR4

El crecimiento del tumor de cabeza y cuello se suprime por la pérdida de FGF19 en un modelo de ratón ortotópico

Un objetivo terapéutico importante para HNSCC es que FGF19 está correspondido con una mayor dependencia de la señalización autocrina de FGF19/FGFR4 en HNSCC

FGF19 se comporta como un indicador clínico pronóstico para HNSCC, así como desempeña un papel importante en el crecimiento tumoral de HNSCC, existiendo a su vez una asociación positiva entre los niveles de expresión de FGF19 y la secreción en 4 líneas celulares HNSCC

Chamorro-Petronacci C, Perez-Sayáns M, Padín-Iruegas ME, Marichalar-Mendia X, Gallas-Torreira M, García García A. Differential expression of snoRNAs in oral squamous cell carcinomas: new potential diagnostic markers. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2018 Dec;33(1):424-427.

Determinar la expresión de snoRNA en muestras de tejido OSCC y compararlas con muestras de tejido sano

Muestras de OSCC:

- mucosa bucal
- paladar blando
- zona retromolar
- lengua
- suelo de boca
- 8 muestras de control de encía queratinizadas

Extracción de ARN total y de microarrays: Se extrajo el ARN total utilizando el mirVana kit de aislamiento de los genes miARN

8 casos:

- Edad media: 60.75 años
- Sexo: 62.5% mujeres(5) 37.5% hombres (3)
- Localización: 25% encía (2) 37.5% lengua (3) 12.5% trigono retromolar (1) 12.5% suelo de boca (1) 12.5% mucosa bucal (1)
- Etapas: Etapa II: 2 casos Etapa IV: 6 casos
- Tabaco: 25% fumadores (2) 12.5% ex fumador (1) 62.5% no fumadores (5) 8 controles Edad media 37.75 años
- Sexo: 25% mujeres (2) 75% hombres (6)
- Tabaco: 25% fumadores (2) 75% no fumadores (6)

RIN medio total de ARN extraído en casos fue 8.275 y en grupo control de 8.15

Las expresiones promedio de las asociaciones con características clínicas y patológicas:

Mujeres 4.93
Hombres 3.32

La expresión de los snoRNAs es diferente en comparación con el tejido sano, haciéndolos posibles marcadores de diagnóstico y de pronóstico en OSCC

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y LA ETIOPATOGENIA GENÉTICA DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Chamorro-Petronacci C, Perez-Sayáns M, Padín-Iruegas ME, Marchalar-Mendia X, Gallas-Torreira M, García García A. Differential expression of snoRNAs in oral squamous cell carcinomas: new potential diagnostic markers. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2018 Dec;33(1):424-427

Pretende determinar la expresión de TEAD4 y su significado clínico-patológico en muestras de HNSCC humano y en muestras de modelo animal HNSCC inducido por productos químicos.

Determinar los roles tumorigénicos de TEAD4 mediante ensayos funcionales in vitro

105 pacientes de HNSCC primario:

- HNSCC primario sin radioterapia
- HNSCC primario con radioterapia previas
- Pacientes sometidos a resección radical del tumor y disección de ganglios linfáticos del cuello
- 20 muestras de mucosa oral sana

Líneas celulares:

- Cal27
- SCC4
- SCC25
- HN4
- HN6

No tumorigénicos:

- HOK
- Cal27

Modelo animal HNSCC inducido por 4NQO iniciado y progresado en la lengua. Se incluyeron controles negativos sin la incubación de TEAD4. La puntuación final osciló entre 0 y 12

Comparado con muestras no tumorales, TEAD1 y TEAD3 están reguladas a la baja.

En muestras de HNSCC comparados con sus homólogos no tumorales, TEAD2 y TEAD4 están regulados al alza, así como este último se encuentra sobreexpresado o amplificado y está asociado a un pronóstico poco favorable.

TEAD4 no está relacionados con la edad, el sexo, el tabaco o el alcohol ni con el tamaño del tumor.

TEAD4 altamente expresado está asociado de manera positiva con un estadio avanzado de la patología y su estado clínico y metástasis

Un supuesto nuevo biomarcador pronóstico y supuesto oncogén podría ser TEAD4 para HNSCC mediante la promoción de la migración celular, proliferación, invasión y EMT, por ello es que su eliminación inhibió de manera significativa estos procesos e indujo además la apoptosis celular en células HNSCC

La sobreexpresión de TEAD4 dio lugar a efectos opuestos y EMT, además de que TEAD4 tuvo una participación crítica en la EMT inducida por TGF-beta1 en células HNSCC

Puttipanyalears C, Arayataweegool A, Chalertpet K, Rattana-chayoto P, Mahattanasakul P, Tangjaturonsame N, Kerekhanjanarong V, Mutirangura A, Kitkumthorn N. TRH site-specific methylation in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018 Aug 6;18(1):786.

Descubrir un nuevo marcador de metilación específico del sitio para OSCC

GPL8490 se utilizó para buscar datos GSE.

9 controles sanos:

- 4 hombres
- 5 mujeres
- Tejido de encías
- Sujetos sin lesiones de la mucosa oral, sin antecedentes de malignidad ni hábito de fumar

9 sujetos OSCC

- 5 hombres
- 4 mujeres
- Tejido lingual
- Tejido labial
- Tejido de encías
- Sujetos con diagnóstico confirmado de OSCC y/o cáncer orofaríngeo.

Se recolectaron muestras de células epiteliales, creándose 2 cohortes diferentes.

Fueron identificados 27.578 sitios CpG del repositorio GEO con una diferencia en la metilación entre células cancerosas y células sanas, mostrándose un porcentaje medio de metilación del sitio CpG de THR en células sanas significativamente menor que en células precancerosas.

Los controles sanos arrojaron una señal de ampliación solo para TRH no metilada y para sujetos con OSCC mostraron una ampliación de TRH tanto metilada como no metilada.

Para sujetos con cáncer orofaríngeo, los niveles promedio de metilación de la TRH fueron un poco más bajos que para sujetos con OSCC, pero no significativamente diferentes.

Se realizó un análisis de la curva ROC para evaluar la capacidad potencial de TRH como biomarcador para detectar cáncer orofaríngeo y OSCC mostrando una sensibilidad del 82.61% y especificidad del 92.59% para cáncer orofaríngeo, así como una sensibilidad del 91.30% y especificidad del 84.84% para OSCC.

No se encontraron diferencias entre el nivel de metilación de TRH y el grado histológico o estado clínico.

La metilación específica del sitio cg01009664 del gen TRH como un nuevo marcador para la detección de OSCC.

La pirosecuenciación de muestras FFPE mostró diferencia de los niveles de metilación entre las células cancerosas y las células sanas.

En las regiones promotoras, la metilación de CpG en el gen TRH provocan en gran medida la transcripción genes y reprimen la expresión de los mismos.

La función de TRH en el cáncer es desconocida, la metilación del mismo en células cancerosas sugiere que las funciones de la TRH incluyen carcinogénesis como un gen supresor de tumores, pudiendo aplicarse como objetivo terapéutico.

El estado de metilación TRH demuestra una capacidad potencial de servir como marcador biológico no invasivo de OSCC y orofaríngeo.

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y LA ETIOPATOGENIA GENÉTICA DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Tsai SC, Huang SF, Chiang JH, Chen YF, Huang CC, Tsai MH, Tsai FJ, Kao MC, Yang JS. The differential regulation of microRNAs is associated with oral cancer. *Oncol Rep.* 2017 Sep;38(3):1613-1620.

Investigar los perfiles de expresión de miR-375, miR-204 y miR-196a en 39 pares de tejidos sanos o tumores de pacientes con cáncer oral utilizando la PCR en tiempo real

39 pacientes con OSCC primario

Grupo control formado por pacientes con enfermedades no neoplásicas de cabeza y cuello

Muestras normales y de tumores, obtenidas de la cavidad oral

Líneas celulares de cáncer:

- CAL27
- HSC-3
- Con la técnica miARNTaqMan se cuantificó la madurez de las muestras
- miR-375
- miR-204
- miR-196a

Gen de referencia de control RNU6B.

La validación de la expresión de miR-375, miR-204 y miR-196a, mostró:

- 29 miRNAs estaban regulados al alza
- 34 miRNAs estaban regulados a la baja
- 218 miRNAs permanecieron constantes
- 72 miRNAs se expresaron de manera diferencial en tejido canceroso

En pacientes con cáncer oral, los niveles de expresión de miR-375 y miR-204 fueron significativamente más bajos, así como los niveles de expresión de miR-196a estaba aumentado de manera significativa en pacientes con la misma patología.

Los niveles de expresión de miR-375, miR-204 y miR-196a sugieren ser buenos indicadores para la progresión del cáncer oral.

miR-375 y miR-204 están regulados a la baja en los cánceres orales.

miR-196a está expresado al alza en cánceres orales

Se sospecha que una expresión aberrante de HOXB8 favorece la formación de OSCC, siendo este a su vez un gen objetivo de miR-196a

Las firmas de expresión combinadas de miR-375, miR-204 y miR-196a son biomarcadores prometedores para OSCC tanto para diagnóstico, pronóstico y tratamiento del mismo.

Nayak S, Goel MM, Makker A, Bhatia V, Chandra S, Kumar S, Agarwal SP. Fibroblast Growth Factor (FGF-2) and Its Receptors FGFR-2 and FGFR-3 May Be Putative Biomarkers of Malignant Transformation of Potentially Malignant Oral Lesions into Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2015 Oct 14;10(10):e0138801.

Analizar la expresión de FGF-2 y sus receptores FGFR-2 y FGFR-3 en PMOLs y OSCC y su papel en la evaluación de riesgos para la transformación maligna de LKP y OSMF a OSCC

43 casos de LKP
29 casos OSMF
108 casos OSCC
52 controles sanos

Empleo de anticuerpos monoclonales de ratón en inmunohistoquímica:

- FGF-2
- FGFR-2
- FGFR-3 humanos

Análisis estadístico
Se determinó la correlación entre FGF-2, FGFR-2 y FGFR-3

Casos de leucoplasia

- Leucoplasia con displasia
- Leucoplasia sin displasia

29 casos OSMF

- 11 no tenían displasia
- 4 displasia leve
- 5 displasia moderada
- 9 displasia grave

43 casos leucoplasia:

- 10 no mostraron displasia
- 3 displasia leve
- 10 displasia moderada
- 20 displasia grave

Grupo PMOL con displasia severa en 51 casos

Grupo OSCC:

- 8 poco diferenciados
- 25 moderadamente diferenciados
- 75 bien diferenciados
- 62 estadios clínico I o II
- 46 estadios clínico III o IV
- 41 casos de OSCC con afectación de ganglios linfáticos

FGF-2: Se encontró en 26.92% de casos en controles sanos y fue significativamente más alta en tumores bien diferenciados

La expresión de FGF-2 y FGFR-2 estaba asociada significativamente con la transformación maligna de PMOLs a OSCC tanto a nivel fenotípico como a nivel molecular, así como cuando la coexpresión de ambos se consideró como cofactor, el riesgo de transformación maligna fue considerablemente mayor.

FGF-2 se encontró en 26.92% de casos controles sanos y además sugirió que estaba involucrado en la proliferación, pero no en la diferenciación.

Su expresión fue significativamente alta en tumores bien diferenciados

No se encontró asociación de FGFR-3 con transformación maligna, aunque se encontró positividad para OSCC (75%), PMOL (40.28%) y casos de controles (36.54%). Se encuentra asociado significativamente con el estadio tumoral

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y LA ETIOPATOGENIA GENÉTICA DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Misawa K, Misawa Y, Kondo H, Mochizuki D, Imai A, Fukushima H, Uehara T, Kanazawa T, Mineta H. Aberrant methylation inactivates somatostatin and somatostatin receptor type 1 in head and neck squamous cell carcinoma. PLoSOne. 2015 Mar 3;10(3):e0118588.

Definir los perfiles de metilación de la somatostatina (SST) y del receptor de la somatostatina tipo 1 (SSTR1) para los tumores de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) en el momento del diagnóstico y seguimiento, y evaluar su importancia y valor pronóstico como biomarcador

100 muestras primarias de HNSCC

- Edad media 63.6 años
 - Proporción hombres y mujeres 78:22
 - Tumor primario cavidad oral: 34
 - Tumor primario hipofaringe: 24
 - Tumor primario de laringe: 20
 - Tumor primario en orofaringe: 11
 - Tumor primario en cavidad paranasal: 11
- Queratinocitos normales humanos como células de control

Las características clínico-patológicas de 100 muestras primarias de HNSCC:

- SST metilado en 81% casos
- SSTR1 metilado en 64% casos

Existe correlación significativa entre el estado de metilación de los promotores

Niveles de metilación de SST y SSTR1 fueron significativamente más altos en HNSCC primarios que en los tejidos mucosos no cancerosos.

58% tumores incluían entre 0-3 genes hipermetilados y la hipermetilación de IM estaba asociado de manera significativa con el tamaño del tumor, estado de los ganglios linfáticos, estapa y eventos de recurrencia

Metilación SST y SSTR1 no se asociaron a ninguna diferencia DFS

- DFS del grupo de metilación tanto TAC1 como SSTR1 fue significativamente más alta que el grupo sin metilación
- DFS del grupo de metilación SSTR1 y GALR1 fue significativamente más alta que la del grupo sin metilación

Lesiones laringeas: pérdida de proteínas SSTR1, SSTR2, SSTR4 y SSTR5

Análisis de curva ROC mostró que valores de AUROC de los niveles de metilación de SST y SSTR1 fueron significativamente más altos en pacientes con HNSCC

Transcripciones cuantitativas de RT-PCR de SST y SSTR1 de 10 líneas celulares UM-SCC revelaron una expresión más baja en líneas celulares de cáncer que en fibroblastos normales. Una metilación aberrante del ADN de SSTR1 y SSTR no está asociada con el pronóstico

La metilación con SSTR1 y galanina tiene la mayor proporción de probabilidades como biomarcador independiente por si solo

Morandi L, Gissi D, Tarsitano A, Asioli S, Gabusi A, Marchetti C, Montebugnoli L, Foschini MP. CpG location and methylation level are crucial factors for the early detection of oral squamous cell carcinoma in brushing samples using bisulfite sequencing of a 13-gene panel. ClinEpigenetics. 2017 Aug15;9:85.

Evaluar el valor diagnóstico del nivel de metilación en un conjunto de 18 genes por secuenciación de bisulfito de última generación

Datos del estudio:

- 28 pacientes OSCC
- 1 OSCC sarcomatoide
- 6 pacientes HGSIL
- 35 mucosa normal
- 65 mucosa normal donantes sanos como control de referencia

Datos de validación:

- 20 donantes sanos
- 1 fibroma oral
- 14 liquen plano oral
- 3 leucoplasia vellosa proliferativa
- 2 OSCC

Identificados 19 genes objetivos con patrón de metilación alterados en OSCC

- Genes estudiados en paralelo:
- KIF1A
 - ZAP70
 - GPIBB

Conjunto de 18 genes

- 355 CpG ubicados la mayoría en el primer exón
- 10 donantes normales con mismos resultados
- 12 genes hipermetilados
- 3 genes hipometilados en OSCC

Los mejores CpG identificados, se utilizaron como marcadores informativos con la predicción del pronóstico en HNSCC. OSCC sarcomatoide resultó negativo

Ningún donante sano mostró resultado positivo. 10% de las muestras de mucosa normal contralateral de pacientes OSCC superaron el valor umbral

La mayoría de los casos de OSCC presentaban un patrón de metilación homogéneo

El análisis de metilación del ADN en un conjunto determinado de genes específicos puede servir para detectar lesiones orales de cáncer en una etapa todavía temprana

Cada CpG debe ser considerado por separado y debe calcularse su umbral específico

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y LA ETIOPATOGENIA GENÉTICA DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Ribeiro IP, Caramelo F, Esteves L, Oliveira C, Marques F, Barroso L, Melo JB, Carreira IM. Genomic and epigenetic signatures associated with survival rate in oral squamous cell carcinoma patients. *J Cancer*. 2018 Apr 27;9(11):1885-1895.

Identificar biomarcadores genómicos y epigénéticos del pronóstico de OSCC, así como explorar una estrategia no invasiva para realizar su detección

49 pacientes OSCC como grupo experimental

Grupo control 1; del que obtenemos muestras de tejido:

- 6 hombres y 10 mujeres entre 18 y 81 años

Grupo control 2; del que obtenemos células exfoliativas:

- 4 hombres y 10 mujeres sanos con edades entre 23 y 60 años

Se compararon los mismos genes tanto para células tumorales como no tumorales, para aclarar que genes contribuyen al desarrollo tumoral

Análisis factorial con dos factores para conseguir crear un grupo de genes más pequeños y la relación de ellos con cada factor
Análisis de conglomerados, mostrando dos grupos diferentes de observaciones cuyos datos experimentales fueron comparados

A) Según la pérdida de material genético:

División de los pacientes con OSCC en dos grupos:

- consistencia interna 0.781
- consistencia de grupo 0.7

Los genes seleccionados fueron: ATM, BRCA2, CADM1, CASR, CD44, CDH13, CDK6, CREM, ESRI, KLLN, MGMT, MLH3, PAX5, PAX6, PTEN, RARB, RBI, THBS, TP73 y WTI

Grupo 1:

- 35 pacientes no presentó CNA de genes seleccionados y tuvieron una supervivencia promedio de 48.2 meses

Grupo 2:

- 14 pacientes que presentaron pérdidas y ganancias de estos genes y tuvieron una supervivencia promedio de 40.9 meses

B) Según metilación: Análisis factoriales y de conglomerados:

Los genes seleccionados fueron: ATM, BRCA1, BRCA2, CADM1, CDKN2A, CHFR, ESRI, GATA5, MGMT, PAX5, PAX6, TP53 y TP73.

- consistencia interna 0.781
- consistencia de grupo 0.7

Grupo 1:

- 28 pacientes que no muestra metilación y presentó una supervivencia promedio de 47.8 meses

Grupo 2:

- 21 pacientes que presentaron metilación y una supervivencia promedio de 44.8 meses

Se llevó a cabo la unión de ambas bases de datos para aumentar el número de pacientes y maximizar las diferencias, con un 22.2 meses de diferencia en la supervivencia de ambos grupos

De acuerdo con los resultados obtenidos de muestras de tejido tumoral y células desechadas de la superficie del tumor, solo es posible evaluar el estado de metilación del gen CDKN2A, mediante el empleo de un enfoque no invasivo

Los genes que mostraron diferencias mayores se consideran significativos para explicar las diferencias entre las células tumorales y no tumorales

Buena concordancia en el estado de metilación del promotor CDKN2A evaluada

Wilkins OM, Titus AJ, Gui J, Eliot M, Butler RA, Sturgis EM, Li G, Kelsey KT, Christensen BC. Genome-scale identification of microRNA-related SNPs associated with risk of head and neck squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2017 Oct 1;38(10):986-993.

Realizar una evaluación a escala genómica de la asociación que existe entre los microRNA y la susceptibilidad de desarrollar HNSCC

Los casos se obtienen de dos estudios de casos-controles:

Estudio análisis:

- 904 casos
- 1051 controles

Estudio de validación:

- 1338 casos
- 1356 controles

Identificación de la loci asociada a HNSCC en los cuales puede interaccionar miRNA

Análisis de expresión de miRNA TCGA (The Cáncer Genoma Atlas)

Se han identificado diferentes variantes en el microARN relacionados con un aumento del cáncer oral:

- HNSCC:
 - o rs7834169

- Cáncer de cavidad oral:
 - o rs16914640
 - o rs1134367
 - o rs7306991
 - o rs1373756

- Cáncer de laringe:
 - o rs221347
 - o rs4975616

- Zona de interacción entre microRNA y el ARNm:
 - o KDM8
 - o HADH

Se identifican y se validan los miR-SNPs asociados al riesgo de HNSCC.

Cuanto mayor sea la capacidad de comprensión de la biología de los miARN y los nuevos algoritmos de predicción del sitio diana de los miARN se desarrollen, se pueden identificar miR-SNP adicionales.

Se demuestra, por tanto, la utilidad del conocimiento del que se dispone actualmente para anotar funcionalmente los miR-SNP asociados con HNSCC

DISCUSIÓN

La discusión se ha dividido en 4 apartados diferentes. El primero trata sobre las evidencias obtenidas de estudios que afectan al genoma completo en relación al cáncer oral, mediante dos formas de abordaje, un primer abordaje donde se evalúa la supervivencia de los pacientes cuando existe pérdida o ganancia de material genético: un primer grupo que no presenta pérdida de ese material genético presenta una supervivencia superior al segundo grupo de pacientes que si presentaron pérdidas y/o ganancias de materia genético. Y una segunda forma de abordaje donde también se evaluó la supervivencia de los pacientes con cáncer oral que presentaban metilación del ADN, diferenciándose, igualmente dos grupos de pacientes: un primer grupo que no mostró hipermetilación del ADN tuvo una supervivencia superior al grupo de pacientes que si presentó la hipermetilación de estos genes. Por tanto, la pérdida de material genético como la hipermetilación puede ser utilizada como indicadores de supervivencia.⁽⁸⁾

Un segundo apartado de la discusión trata sobre la metilación de los genes y si existe relación con el cáncer oral: se realizaron análisis de metilación del ADN de un conjunto de genes específicos para detectar de manera temprana las lesiones de cáncer oral. Tras el estudio de estas metilaciones y de su relación con el cáncer oral se concluyó la posibilidad de emplear como biomarcadores el grado de metilación de los genes que están relacionados con el cáncer oral⁸⁻¹². En el tercer apartado de la discusión encontramos artículos que tratan sobre estudios centrados en determinados genes que tienen influencia en la dinámica que puede llevar a la aparición del cáncer: genes como FGF19, FGF2, TEAD4... todos ellos se comportan como indicadores clínicos y pronósticos para el cáncer oral, desarrollando a su vez un papel importante en el crecimiento tumoral.⁽⁹⁻¹⁵⁾

En el último apartado de la discusión se engloban artículos que tratan sobre determinadas formas de ADN que tiene influencia en la dinámica que puede llevar a la aparición de cáncer. Por ejemplo se evidenció que el ARN nuclear es diferente en tejido tumoral en comparación con el tejido sano. También se evidenció que el ARN de cadena larga es indicador indirecto de determinados genes que pueden emplearse como objetivo terapéutico para el tratamiento del cáncer.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

CONCLUSIONES

1. El cáncer oral tiene su origen en alteraciones genéticas y epigenéticas, producidas a través de alteraciones causadas por factores externos e internos a la célula.

2. La pérdida o ganancia de material genético en determinados genes, así como su estado de metilación, puede ser utilizado como indicador del pronóstico de supervivencia de los pacientes.

3. Se han identificado numerosos marcadores pronósticos en el cáncer oral ligados a moléculas o genes con utilidad clínica.

4. En relación a los avances en la epigenética del cáncer oral, se han identificado patrones de metilación homogéneos en la mayoría de los casos estudiados de cáncer oral, así como se han identificados metilaciones en sitios específicos relacionadas con el cáncer oral.

5. Como conclusión final, podemos indicar que, aunque el avance en el conocimiento de la genética del cáncer, es fundamental estar al tanto de los últimos avances, pues son estas líneas las que actualmente tienen una mayor probabilidad de arrojar tratamientos exitosos, si bien en un medio o corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hema KN, Smitha T, Sheethal HS, Mirnalini SA. Epigenetics in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017 May-Aug;21(2):252-259.

2. Cáncer de cabeza y cuello España [Internet]. Available from: <http://cancercabezaycuello.org/cabeza-y-cuello.php#cabeza-y-cuello>

3. Stanford Children's Health. Cáncer Oral y Tabaco [Internet]. Available from: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=c-nceroral-y-tabaco-85-P03997>.

4. NIH. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/alcohol/hoja-informativa-alcohol#q>

5. Shimakage M, Horii K, Tempaku A, Kakudo K, Shirasaka T, Sasagawa T. Association of Epstein-Barr virus with oral cancers. *Hum Pathol*. 2002 Jun;33(6):608-14.

6. Ribeiro IP, Caramelo F, Esteves L, Oliveira C, Marques F, Barroso L, Melo JB, Carreira IM. Genomic and epigenetic signatures associated with survival rate in oral squamous cell carcinoma patients. *J Cancer*. 2018 Apr 27;9(11):1885-1895.

7. Chamorro-Petronacci C, Perez-Sayáns M, Padín-Iruegas ME, Marichalar-Mendia X, Gallas-Torreira M, García García A. Differential expression of snoRNAs in oral squamous cell carcinomas: new po-

tential diagnostic markers. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2018 Dec;33(1):424-427.

8. Nishiyama K, Maruyama R, Niinuma T, Kai M, Kitajima H, Toyota M, Hatanaka Y, Igarashi T, Kobayashi JI, Ogi K, Dehari H, Miyazaki A, Yorozu A, Yamamoto E, Idojawa M, Sasaki Y, Sugai T, Tokino T, Hiratsuka H, Suzuki H. Screening for long noncoding RNAs associated with oral squamous cell carcinoma reveals the potentially oncogenic actions of DLEU1. *Cell Death Dis*. 2018 Aug 1;9(8):826.

9. Tsai SC, Huang SF, Chiang JH, Chen YF, Huang CC, Tsai MH, Tsai FJ, Kao MC, Yang JS. The differential regulation of microRNAs is associated with oral cancer. *Oncol Rep*. 2017 Sep;38(3):1613-1620.

10. Wilkins OM, Titus AJ, Gui J, Eliot M, Butler RA, Sturgis EM, Li G, Kelsey KT, Christensen BC. Genome-scale identification of microRNA-related SNPs associated with risk of head and neck squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2017 Oct 1;38(10):986-993.

11. Liu Z, Li H, Fan S, Lin H, Lian W. STAT3-induced upregulation of long noncoding RNA HNF1A-AS1 promotes the progression of oral squamous cell carcinoma via activating Notch signaling pathway. *Cancer Biol Ther*. 2019;20(4):444-453.

12. Gao L, Lang L, Zhao X, Shay C, Shull AY, Teng Y. FGF19 amplification reveals an oncogenic de-

pendency upon autocrine FGF19/FGFR4 signaling in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene*. 2019 Mar;38(13):2394-2404.

13. Nayak S, Goel MM, Makker A, Bhatia V, Chandra S, Kumar S, Agarwal SP. Fibroblast Growth Factor (FGF-2) and Its Receptors FGFR-2 and FGFR-3 May Be Putative Biomarkers of Malignant Transformation of Potentially Malignant Oral Lesions into Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One*. 2015 Oct 14;10(10):e0138801.

14. Misawa K, Misawa Y, Kondo H, Mochizuki D, Imai A, Fukushima H, Uehara T, Kanazawa T, Mineta H. Aberrant methylation inactivates somatostatin and somatostatin receptor type 1 in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2015 Mar 3;10(3):e0118588.

15. Morandi L, Gissi D, Tarsitano A, Asioli S, Gabusi A, Marchetti C, Montebugnoli L, Foschini MP. CpG location and methylation level are crucial factors for the early detection of oral squamous cell carcinoma in brushing samples using bisulfite sequencing of a 13-gene panel. *Clin Epigenetics*. 2017 Aug 15;9:85.

16. Misawa K, Misawa Y, Kondo H, Mochizuki D, Imai A, Fukushima H, Uehara T, Kanazawa T, Mineta H. Aberrant methylation inactivates somatostatin and somatostatin receptor type 1 in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2015 Mar 3;10(3):e0118588.

Normas de publicación

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista Andaluza de Cirugía Bucal publica artículos científicos relacionados con el campo de la Cirugía Bucal que sean de interés para cualquier odontoestomatólogo que desarrolle dicha área en su práctica profesional.

El Comité Editorial seguirá de forma estricta las directrices expuestas a continuación, siguiendo la normativa de Vancouver. Los artículos que no se sujeten a ellas serán devueltos para corrección, de forma previa a la valoración de su publicación.

Todos los artículos remitidos a esta revista deberán ser originales, no publicados ni enviados a otra publicación, siendo el autor el único responsable de las afirmaciones sostenidas en él.

Todos aquellos autores que quieran mandar su artículo científico podrán hacerlo enviándolo vía e-mail a **revista@aacib.es** con copia a **danieltl@us.es**, enviando un archivo con el texto del manuscrito en formato Word para PC, y las imágenes en archivos distintos en formato TIFF o JPG.

TIPOS DE ARTÍCULOS

1. Artículos originales, que aporten nuevos datos clínicos o de investigación básica relacionada con la Cirugía Bucal.

2. Revisiones y puesta al día que supongan la actualización, desde un punto de vista crítico científico y objetivo, de un tema concreto. No existe limitación en el número de citas bibliográficas, si bien se recomienda al autor o autores, que sean las mínimas posibles, así como que sean pertinentes y actualizadas. Además, dado el interés práctico de esta publicación, el texto debe estar apoyado en un adecuado material iconográfico.

3. Resúmenes comentados de literatura actual. Serán encargados por la Revista a personas cualificadas e interesadas en realizar una colaboración continuada.

4. Casos clínicos, relacionados con problemas poco frecuentes o que aporten nuevos conceptos terapéuticos, serán publicados en esta sección. Deben contener documentación clínica e iconográfica completa pre, per y postoperatoria, y del seguimiento ulterior, así como explicar de forma clara el tratamiento realizado. El texto debe ser conciso y las citas bibliográficas limitarse a las estrictamente necesarias. Resultarán especialmente interesantes secuencias fotográficas de tratamientos multidisciplinarios de casos complejos o técnicas quirúrgicas.

5. Cartas al director que ofrezcan comentarios o críticas constructivas sobre artículos previamente publicados u otros temas de interés para el lector. Deben tener una extensión máxima de dos folios tamaño DIN-A4 escritos a doble espacio, centradas en un tema específico y estar firmadas. En caso de que se viertan comentarios sobre un artículo publicado en esta revista, el autor del mismo dispondrá de la oportunidad de respuesta. La pertinencia de su publicación será valorada por el Comité Editorial.

6. Otros, se podrán publicar, con un formato independiente, documentos elaborados por Comités de Expertos o Corpo-

raciones de reconocido prestigio que hayan sido aceptados por el Comité Editorial.

AUTORES

Únicamente serán considerados como autores aquellos individuos que hayan contribuido significativamente en el desarrollo del artículo y que, en calidad de tales, puedan tomar pública responsabilidad de su contenido. Su número, no será, salvo en casos excepcionales, superior a 7. A las personas que hayan contribuido en menor medida les será agradecida su colaboración en el apartado de agradecimientos. Todos los autores deben firmar la carta de remisión que acompañe el artículo, como evidencia de la aprobación de su contenido y aceptación íntegra de las normas de publicación.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

El documento debe ser enviado, en formato Word para PC sobre una página de tamaño DIN-A4 blanco, a 1,5 espacio de interlineado, con márgenes mínimos de 25 mm y con hojas numeradas. Asimismo, se enviarán las imágenes en formato JPG o TIFF en archivos independientes al documento, nunca insertadas en el texto.

Los artículos originales deberán seguir la siguiente estructura:

Primera página

Debe contener:

1. El título del artículo y un subtítulo no superior a 40 letras y espacios, en español.
2. El nombre y dos apellidos del autor o autores, con el (los) grado(s) académico(s) más alto(s) y la afiliación a una institución si así correspondiera.
3. El nombre del departamento(s) e institución(es) responsables.
4. La negación de responsabilidad, si procede.
5. El nombre del autor responsable de la correspondencia sobre el documento.
6. La(s) fuente(s) de apoyo en forma de subvenciones, equipo o fármacos y el conflicto de intereses, si hubiera lugar.

Resumen

Una página independiente debe contener, el título del artículo y el nombre de la revista, un resumen estructurado del contenido del mismo, no superior a 200 palabras, y el listado de palabras clave en español. Las palabras clave serán entre 3 y 10 términos o frases cortas de la lista del «Medical Subject Headings (MeSH)» del «Index Medicus».

Los trabajos de investigación originales contendrán resúmenes estructurados, los cuales permiten al lector comprender rápidamente, y de forma ordenada el contenido fundamental, metodológico e informativo del artículo. Su extensión no debe ser superior a 200 palabras y estará estructurado en los siguientes apartados: introducción (fundamento y objetivo), material y metodología, resultados y conclusiones. Introducción.

Debe incluir los fundamentos y el propósito del estudio, uti-

lizando las citas bibliográficas estrictamente necesarias. No se debe realizar una revisión bibliográfica exhaustiva, ni incluir datos o conclusiones del trabajo que se publica.

Material y metodología

Será presentado con la precisión que sea conveniente para que el lector comprenda y confirme el desarrollo de la investigación. Métodos previamente publicados como índices o técnicas deben describirse solo brevemente y aportar las correspondientes citas, excepto que se hayan realizado modificaciones en los mismos. Los métodos estadísticos empleados deben ser adecuadamente descritos, y los datos presentados de la forma menos elaborada posible, de manera que el lector con conocimientos pueda verificar los resultados y realizar un análisis crítico. En la medida de lo posible las variables elegidas deberán ser cuantitativas, las pruebas de significación deberán presentar el grado de significación y si está indicado la intensidad de la relación observada y las estimaciones de porcentajes irán acompañadas de su correspondiente intervalo de confianza. Se especificarán los criterios de selección de individuos, técnica de muestreo y tamaño muestral, empleo de aleatorización y técnicas de enmascaramiento. En los ensayos clínicos y estudios longitudinales, los individuos que abandonan los estudios deberán ser registrados y comunicados, indicando las causas de las pérdidas. Se especificarán los programas informáticos empleados y se definirán los términos estadísticos, abreviaturas y símbolos utilizados

En los artículos sobre ensayos clínicos con seres humanos y estudios experimentales con animales, deberá confirmarse que el protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos y Experimentación Animal del centro en que se llevó a cabo el estudio, así como que el estudio ha seguido los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983.

Los artículos de revisión deben incluir la descripción de los métodos utilizados para localizar, seleccionar y resumir los datos.

Resultados

Aparecerán en una secuencia lógica en el texto, tablas o figuras, no debiendo repetirse en ellas los mismos datos. Se procurará resaltar las observaciones importantes

Discusión

Resumirá los hallazgos relacionando las propias observaciones con otros estudios de interés y señalando las aportaciones y limitaciones de unos y otros. De ella se extraerán las oportunas conclusiones, evitando escrupulosamente afirmaciones gratuitas y conclusiones no apoyadas completamente por los datos del trabajo.

Agradecimientos

Únicamente se agradecerá, con un estilo sencillo, su colaboración a personas que hayan hecho contribuciones sustanciales al estudio, debiendo disponer el autor de su consentimiento por escrito.
 Bibliografía

Las citas bibliográficas deben ser las mínimas necesarias. Como norma, no deben superar el número de 30, excepto

en los trabajos de revisión, en los cuales el número será libre, recomendando, no obstante, a los autores, que limiten el mismo por criterios de pertinencia y actualidad. Las citas serán numeradas correlativamente en el texto, tablas y leyendas de las figuras, según el orden de aparición, siendo identificadas por números arábigos en superíndice.

Se recomienda seguir el estilo de los ejemplos siguientes, que está basado en el Método Vancouver, «Samples of Formatted References for Authors of Journal Articles», que se puede consultar en la siguiente web: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Se emplearán los nombres abreviados de las revistas de acuerdo al «Abridged Index Medicus Journal Titles», basado en el «Index Medicus». Puede consultarlo aquí (<https://www.nlm.nih.gov/bsd/aim.html>)

Es recomendable evitar el uso de resúmenes como referencias, y no se aceptará el uso de «observaciones no publicadas» y «comunicaciones personales». Se mencionarán todos los autores si son menos de seis, o los tres primeros y et al, cuando son siete o más.

Tablas

Deben presentarse en hojas independientes numeradas según su orden de aparición en el texto con números arábigos. Se emplearán para clarificar puntos importantes, no aceptándose la repetición de datos bajo la forma de tablas y figuras. Los títulos o pies que las acompañen deberán explicar el contenido de las mismas.

Figuras

Serán consideradas figuras todo tipo de fotografías, gráficas o dibujos, deberán clarificar de forma importante el texto y su número estará reducido al mínimo necesario.

Se les asignará un número arábigo, según el orden de aparición en el texto, siendo identificadas por el término «Figura», seguido del correspondiente guarismo.

Los pies o leyendas de cada una deben ir indicados y numerados.

Las imágenes deben enviarse, preferentemente en formato JPG o TIFF, con una resolución de 300 píxeles por pulgada, nunca pegadas en el documento de texto.

AUTORIZACIONES EXPRESAS DE LOS AUTORES A RACIB

Los autores que envíen sus artículos a RACIB para su publicación, autorizan expresamente a que la revista reproduzca el artículo en la página web de la que RACIB es titular.



biohorizons
camlog



Dentsply
Sirona

Ancladén



Osteògenos
Dental Surgical Devices



NORMON
DENTAL



Klockner[®]



inibsa
DENTAL