

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA FRENTE AL CÁNCER BUCAL POR LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Rebolledo Cobos Martha. D.D.S. MsC.¹

Yáñez Torregrosa Zuleima. M.D. PhD.²

1. Programa de Maestría en Genética, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia. Programa de Odontología, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia mrebolledo@unimetro.edu.co
2. Facultad de Medicina, Ciencias Básicas y Biomédicas. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia yaneztz@unisimonbolivar.edu.co

Autor responsable de correspondencia: Martha L Rebolledo-Cobos.
mrebolledo@unimetro.edu.co malereco18@gmail.com Profesor asistente
Universidad Metropolitana, Programa de Odontología, Oficina de
Investigaciones Calle 76 No 42-78, piso 3, Barranquilla, Colombia. Teléfono
+57 3013847044.

Resumen

Los carcinógenos ambientales y el virus del papiloma humano (VPH), son los primordiales responsables del cáncer bucal (CB), factores de susceptibilidad en el genoma humano juegan un papel modulador del riesgo, sin embargo no todos los individuos expuestos a estos carcinógenos padecen cáncer. El objetivo de la presente revisión es describir los principales factores de susceptibilidad genética frente a CB por la infección del VPH, realizando una búsqueda sistemática en tres bases de datos en inglés; donde finalmente solo 7 artículos cumplieron con los criterios de selección. Se muestran polimorfismos genéticos en tres categorías importantes relacionados con el VPH y participando en la oncogénesis, evidenciándose tres artículos relativos a la desregulación de los mecanismos de control del ciclo celular, un artículo referente a mutaciones en la vía de la apoptosis y tres artículos con respecto a polimorfismos en genes de respuesta inflamatoria e inmune. El estudio de la asociación de polimorfismos para el desarrollo de CB frente al VPH es evidente, aunque se mantiene en estudio, no siempre el patrón de oncogénesis de todos los CB se encuentran relacionados solo con la presencia del VPH, si no, a otros factores ambientales o epigenéticos.

Palabras clave: Susceptibilidad genética. Cáncer bucal. Polimorfismos. Infección por VPH. Mutación. (DECS)

Abstract

Environmental carcinogens and the human papillomavirus (HPV), are the primary responsible for oral cancer (CB), susceptibility factors in the human genome play a risk modulator role, however not all individuals exposed to these carcinogens suffer from cancer. The aim of the present review is to describe the main factors of genetic susceptibility to CB for HPV infection, carrying out a systematic search in three databases in English; where finally only 7 articles met the selection criteria. Genetic polymorphisms are shown in three important categories related to HPV and participating in oncogenesis, evidencing three articles related to the deregulation of cell cycle control mechanisms, an article referring to mutations in the pathway of

apoptosis and three articles with respect to polymorphisms in inflammatory and immune response genes. The study of the association of polymorphisms for the development of CB against HPV is evident, although it remains under study, not always the pattern of oncogenesis of all CB are related only to the presence of HPV, if not, to other factors environmental or epigenetic.

Key words: Genetic susceptibility. Oral cancer. Polymorphisms. HPV infection. Mutation. (MESH)

INTRODUCCION

La descripción de las variantes en las secuencias de ADN humano y las secuencias de proteínas, iniciaron en dos publicaciones independientes realizadas por Beaudet A, *et al* y Beutler E, *et al* en 1993. Estos autores propusieron que cualquier cambio anormal en la secuencia de nucleótidos, habitualmente es denominada "mutación".^{1,2} Las mutaciones pueden o no causar cambios fenotípicos en los individuos afectados y no necesariamente corresponde a una enfermedad, pueden heredarse de los padres, también denominados como mutaciones en la línea germinal, o adquirirse y manifestarse a lo largo de la vida de un individuo, denominadas como mutaciones somáticas o multifactoriales. En el caso especial de este último tipo de mutación, existe específicamente, un tipo de variación en la secuencia de ADN que puede ocurrir en una población con una frecuencia del 1% o superior, denominada "polimorfismo".³ Un polimorfismo ocurre naturalmente, con un efecto neutral, beneficioso o en otros casos, promotor de enfermedad. Los polimorfismos también pueden ser de uno o más cambios de nucleótidos, al igual que otras mutaciones. En el caso del Polimorfismo de nucleótido simple (SNP), se le describe como un cambio de un nucleótido único, el cual se muestra como el polimorfismo más común, surgiendo de cada 1.000 pares de bases (pb) en el genoma humano, y generalmente se encuentra en áreas que flanquean genes codificadores de proteínas, o regiones ahora reconocidas como críticas para la unión de microARN y regulación de expresión de genes/proteínas.³ Sin embargo, los SNP también pueden ocurrir en secuencias codificantes, intrones o también, en regiones intergénicas.⁴ En el contexto de las enfermedades hereditarias y las multifactoriales, una mutación ha sido definida como una alteración en la secuencia del gen que anula su función biológica, es posible también encontrarlos en tumores malignos de la cavidad bucal cuando el individuo se encuentra expuesto a ciertos virus o factores de riesgo epigenéticos.⁵ En general son pocos los tipos de cáncer para los cuales se han podido identificar uno o más genes cuyas mutaciones concedan un alto riesgo a presentar la enfermedad. En cuanto al cáncer bucal (CB), en especial, Carcinoma Escamo Celular (CEC) y otros cánceres de cabeza y cuello

(CCC) si bien es cierto, presentan múltiples etiologías y factores de riesgo adquiridos como el consumo de alcohol, cigarrillo o tabaquismo, enfermedades de transmisión sexual (ETS) o infecciones por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus del Herpes Simple (VHS), entre otros factores como Virus del Papiloma Humano (VPH).^{6,7} En este último caso se identifican mutaciones de diferentes caracteres que susceptibilizan al humano a presentar enfermedades neoplásicas basándose en una primo-infección viral en algún momento de su vida (4-7). El VPH es causante de otras lesiones neoplásicas no cancerizables que a veces persisten, pero no necesariamente evolucionan a cáncer, lo anteriormente expuesto se relaciona directamente según sus genotipos VPH de alto riesgo (hrHPV) y bajo riesgo (lrVPH), siendo los más relacionados y responsables de CB los genotipos 16, 18, 31 y 45 considerados de alto riesgo.⁶⁻⁸

Investigaciones relacionan el componente somático en la aparición del CB por la infección de hrVPH atribuido a cambios en; genes relacionados con el ciclo celular (desempeñan un papel en la modulación de la reparación del ADN celular), el control del ciclo celular, el crecimiento celular, la apoptosis y en la respuesta inflamatoria e inmune, los cuales en condiciones fisiológicas suelen darle estabilidad al genoma humano.⁸⁻¹⁴ La presente revisión sistemática tiene como fin describir los principales factores de susceptibilidad genética frente al desarrollo de CB y/o CEC por la infección del VPH.

MÉTODOS

PIOS

P: Población: Pacientes que fueron infectados con VPH y que desarrollaron CB.

I: Intervenciones: Diagnóstico molecular de mutaciones y genotipificación del VPH en relación a la presencia de CB.

O: Objetivo: Identificación factores de susceptibilidad frente al CB por la infección del VPH.

S: Estudios Incluidos: estudios de casos y controles/revisión sistemática/metaanálisis.

Criterios de inclusión:

1. Artículos en inglés en texto completo.
2. Estudios publicados entre 1 de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2018
3. Estudios que evaluaban la susceptibilidad genética frente al CB por la infección del VPH.
4. Estudios que brindaran información sobre polimorfismos de control del ciclo celular en el CB por VPH.
5. Estudios que brindaran información sobre polimorfismos por Variaciones en la apoptosis.
6. Estudios que brindaran información sobre polimorfismos de genes de respuesta inflamatoria e inmune.

Criterios de exclusión:

1. Estudios que proporcionaron información inadecuada.
2. Revisiones narrativas.
3. Estudios in vitro.
4. Estudios en animales.
5. Estudios que involucraban alteraciones potencialmente malignas (APM).
6. Estudios donde incluían otras infecciones como por, VIH y VHS.
7. Estudios donde no se haya realizado diagnóstico molecular y genotipificación.

Fuentes de información.

Se realizó una extensa búsqueda sistemática de literatura de forma manual empleando las bases de datos PubMed, Elsevier y Clinical key utilizando la combinación de varios descriptores.

Búsqueda.

La búsqueda inició empleando la combinación de los descriptores; “*HPV and oral cancer*”, *Human susceptibility*, *HPV infection*, *oral cavity*, “*polymorphisms of a single nucleotide (SNP)*”, *polymorphisms of cell cycle control*, *variations in apoptosis and Polymorphisms of inflammatory and immune response genes*”. Limitando solo a publicaciones en idioma Inglés, activando los filtros: estudios de casos y controles, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Los artículos involucraron solo estudios en humanos, sin distinción de sexo y edad. Con fechas de publicación desde el 1 enero de 2013 a 31 de enero de 2018. (Figura 1)

Selección de estudios.

Inicialmente se introdujeron en una hoja de cálculo electrónica, evidenciando 115 artículos. Después de eliminar los artículos duplicados solo 64 se revisaron por sus títulos y resúmenes por relevancia, identificando solo 18 artículos que evaluaban susceptibilidad frente a la infección por VPH en cavidad bucal, de los cuales 11 fueron excluidos debido a que no cumplían con los criterios de selección, obteniendo finalmente 7 artículos para el análisis de datos final. (Fig 1)

Proceso de recopilación de datos.

Se proporcionó un instrumento tipo formato piloto estándar para la extracción de datos al experto. Solo se tuvieron en cuenta los elementos de datos apropiados para la presente revisión. El experto verificó y aprobó los ítems de datos, y luego, finalizó la hoja de extracción de datos. En último lugar los datos de los estudios incluidos se extrajeron y se tabularon en una hoja de cálculo electrónica Microsoft de Excel 2015, realizado de forma individual.

De los 7 artículos; 3 hacían referencia a polimorfismos del control del ciclo celular, 1 artículo hacía referencia a polimorfismos por variaciones en la apoptosis, y 3 artículos contenían polimorfismos de los genes de respuesta inflamatoria e inmune. (Fig 1)

Elementos de datos.

Los datos de interés fueron los siguientes: nombre del artículo, nombre del autor, país, año de publicación, diseño del estudio, tamaño de muestra, configuración, población, genotipificación, tipo de polimorfismo/mutación, tipo de cáncer, presencia de la infección por VPH, factores de riesgo o intervención de comparación, nivel de riesgo, resultados y observaciones.

RESULTADOS

Descripción de la evidencia

Para que la infección por hrVPH persista y se extrapole a la formación de cáncer, existen factores genéticos del huésped que contribuyen en la variabilidad en que se desarrollan estas neoplasias malignas posterior a la infección viral.⁷ Las oncoproteínas virales E6 y E7 del VPH desactivan los genes supresores de tumores p53 y pRb permitiendo a la célula escapar de los puntos de control del ciclo celular normal, con la consiguiente transformación celular, inmortalización y oncogénesis.⁷ Diversos autores reportan tres vías simultáneas para el análisis de polimorfismos genéticos, que pueden ayudar a comprender los distintos mecanismos implicados en la aparición de CB y CEC asociada al VPH: *Polimorfismos de control del ciclo celular, variaciones en la apoptosis y polimorfismos de genes de respuesta inflamatoria e inmune.*⁷

Polimorfismos de control del ciclo celular.

El primer tipo de polimorfismo corresponde a las interacciones entre el genoma humano y el genoma del hrVPH, el mecanismo de acción radica entre el gen supresor tumoral p53 con la oncoproteína E6 del VPH. Esta proteína no estructural se vincula al gen p53 e inicia su degradación lo que conduce a una proliferación celular descontrolada.^{7,8} El gen p53 está localizado en el brazo corto del cromosoma 17, banda 13 (17p13.1), tiene aproximadamente 20 kb y consta de 11 exones, siendo el primero no codificante y colocado a 8-10 kb de los exones 2-11. El 90% de este tipo de mutaciones se han localizado en los exones 5-8 del gen; aproximadamente un 20-30% de estas mutaciones se producen en los 5 codones hot-spot que se encuentran en estos exones. Otras alteraciones de p53 son deleciones, inserciones, mutaciones en los lugares de splicing y pérdidas de heterocigosidad (LOH).^{7,8} El mecanismo más común de pérdida de funcionalidad de p53 es la mutación puntual de uno de los alelos y deleción del otro. En este sentido cabe destacar que algunas mutaciones de p53 son dominantes, lo cual constituye una excepción a la norma que establece que los genes supresores manifiesten su

acción oncogénica sólo si se produce una alteración de ambas copias del gen.^{9, 10} Un solo monómero proteico defectuoso procedente de la mutación de uno de los dos alelos del gen p53 es suficiente para provocar la inactivación total de la proteína tetramérica. Cuando los monómeros mutados forman complejos con los monómeros normales se forma una proteína p53 mutante cuya vida media se alarga sensiblemente.^{7,8}

Variaciones en la apoptosis.

Durante la carcinogénesis, los tumores tienen que desarrollar múltiples mecanismos para superar la vigilancia inmune del huésped y la apoptosis intrínseca o el arresto del ciclo celular. La diferencia individual en la resistencia a la apoptosis a través de la vía FAS podría permitir que muchos cánceres escapen o contraataquen contra el sistema inmune. Las variantes de la línea germinal en las vías extrínseca e intrínseca podrían afectar la eficacia apoptótica y la resistencia a la apoptosis y, en consecuencia, influir en la infección por VPH.^{7, 11} Esto puede ser particularmente relevante para un mecanismo viral que funciona a través del ciclo celular y mecanismos apoptóticos. Se ha sugerido que los polimorfismos genéticos de los promotores FAS y FASL contribuyen al riesgo de cáncer asociado al VPH induciendo la apoptosis diferencial de las células inmunes en respuesta a las señales micro-ambientales después de la infección por VPH. Se ha descubierto que el polimorfismo en la posición 670 del promotor FAS suprime el sitio de unión para el elemento de transcripción nuclear y altera la expresión del gen FAS, y el homocigoto Pro 72 del polimorfismo p53 en el codón 72 parece ser un importante regulador de la apoptosis a través de la vía FAS/FASL en CCC.¹¹

Polimorfismos de genes de respuesta inflamatoria e inmune.

Mientras que los hrVPH se entienden bien como factores de riesgo para CCC y CB, la investigación de factores genéticos del huésped en las respuestas inflamatorias e inmunes a la infección por VPH podría ayudar a comprender la asociación entre la infección por VPH y el CB asociado al VPH. Son precisamente estas respuestas o la eficacia de la vigilancia inmune lo que modifica la eliminación del VPH o la infección persistente.^{7, 12} La inflamación es una parte de la respuesta del huésped a

estímulos ambientales internos o externos, que se promueve por la acción de citocinas proinflamatorias, incluidas IL-1, TNF, INF-g e IL-6, y se resuelve comúnmente mediante antiinflamatorios. Citocinas tales como IL-4, IL-10, IL-13, INF-a y TGFb, juegan un papel en el control del crecimiento de células infectadas por VPH. La persistencia viral, la progresión de la enfermedad y/o la transformación a cáncer, implican escapar de estos mecanismos. Por lo tanto, las variantes de la línea germinal de estas citoquinas podrían modificar la eficacia de la defensa contra el VPH y por consiguiente las tasas de infección.¹² El éxito del VPH para disminuir las respuestas inmunes puede ser importante en la patogénesis del cáncer asociado al VPH, ya que la etiología del cáncer inducido por el VPH desencadena una infección viral persistente, que puede ser minimizada por una respuesta inmune efectiva. Los polimorfismos de varios genes de citocinas se han implicado en la inducción de susceptibilidad o resistencia a cánceres causados por la infección por VPH debido a su papel en la determinación de la respuesta inmune del huésped. Por lo tanto, las variantes genéticas de genes de citocina en regiones promotoras o codificadoras, que se cree que influyen en los niveles de expresión o la eficacia funcional de sus respectivas citocinas, pueden estar implicadas en la susceptibilidad al estado de VPH de pacientes con CEC y CB.^{13, 14}

Estudios han relacionado polimorfismos en genes de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, particularmente en regiones reguladoras, con variaciones intraindividuales en la producción de citoquinas y el riesgo de cáncer. La asociación de polimorfismos de citocinas de IFN-g e IL-10 con el riesgo de cáncer ha sido bien documentada, evidenciándose pacientes con cáncer cervical, positivos para VPH, con una transcripción de IFN-g disminuida y una transcripción de IL-10 aumentada.^{12, 14} IFN-g juega un papel fundamental en la defensa contra virus y patógenos intracelulares a través de la inducción de respuestas inflamatorias mediadas inmunes. El SNP T + 874A localizado en el sitio de inicio de la traducción del gen de IFN-g, que coincide con un sitio de unión de NF-kB putativo, podría jugar un papel fundamental en la inducción de una producción constitutivamente alta de IFN-g. Los +874 alelos T a A con bajo (AA), medio (AT) y alto (TT) también se han asociado significativamente con la producción de citoquinas. La IL10 tiene un efecto

supresor sobre la inmunidad mediada por células, que puede ser crítica en la eliminación de los QT que hospedan el VP.¹³ Existe una cantidad de polimorfismos en el gen IL-10 del cual el SNP en la posición -1082 de la región promotora desempeña un papel importante en la determinación de producción alta, media y baja de IL-10. La asociación de G/A SNP en la posición 1082 se ha asociado con producción baja AA, media AG y alta GG de citoquinas. También se ha informado que los polimorfismos en los genes humanos de IL-1b y TNF-a influyen en la expresión de citoquinas y factor de crecimiento transformante (TGF) que juega un papel importante en regulando la proliferación y la apoptosis de las células epiteliales.^{7, 13,14} El TNF-a puede controlar directamente la infección por VPH por inducción de apoptosis en células infectadas por VPH, como las células de cáncer de cuello uterino y CB. La perturbación del equilibrio entre los niveles de citocinas pro y antiinflamatorias puede ser causada por mutaciones genéticas heredadas, a partir de las cuales las variantes genéticas comunes también pueden alterar la expresión o función de genes clave, alterando el equilibrio de las citocinas y afectando el riesgo y el resultado del cáncer.^{13,14}

Las investigaciones consultadas para la síntesis de esta revisión muestran la biotransformación, desintoxicación, eliminación o control inmune de carcinógenos como el VPH, junto con los mecanismos de regulación celular, reparación del ADN y las vías apoptóticas, como estrategias intrínsecas de evadir el cáncer.⁷ Autores como Tandon N, et al y Saleen S, et al en sus dos estudios individuales describen polimorfismos en el gen p53 está localizado en el brazo corto del cromosoma 17, banda 13 (17p13.1), igualmente autores como Murali A, et al, lo relacionan con el gen p27, considerando estas apreciaciones como contribuyente en la patogénesis del CB, para este tipo de polimorfismo solo se encontraron tres artículos de referencia, dos de la India y uno de Pakistán.¹⁰ (Tabla 1).

Así mismo en la presente revisión se evidenció en un solo artículo, que existen mecanismos para superar la vigilancia inmune del huésped y la apoptosis intrínseca, autores como Sun Y, et al consideran que las variantes del promotor FAS/FASL en las vías de la apoptosis, alteran la actividad transcripcional de esos genes y

consecuentemente alteran la regulación de la muerte celular. Sin embargo, estos autores manifiestan que ningún estudio ha investigado si los sitios tumorales contribuyen a la asociación entre los polimorfismos FAS/FASL y el riesgo de una recurrencia tumoral.¹¹ Sun Y, et al analizaron en su investigación que los pacientes con índice de genotipo para cáncer oro faríngeo y FASL 844 CT/TT tenían un riesgo significativamente mayor de recurrencia del cáncer (cHR, 2,5; IC del 95%, 1,1-5,8, P = 0,043 y HR, 2,7; IC del 95%, 1,2 -6.0, P = 0.032) en comparación con aquellos pacientes con genotipo FASL 844 CC como grupo de referencia, mientras que los pacientes sin cáncer oro faríngeo con genotipos FAS 670 AG/GG y FASL 844 CT / TT tuvieron un riesgo significativamente mayor que los pacientes riesgo a recurrencia tumoral (cHR, 2.2 y 1.8; IC del 95%, 1.2-5.7 y 1.1-3.2; y P = 0.04 y 0.041, respectivamente y aHR, 2.4 y 1.7; IC del 95%, 1.1-5.1 y 1.0-3.0; y P = 0.043 y 0.049, respectivamente) en comparación con sus correspondientes genotipos AA y CC.¹¹ (Tabla 2)

Los hrVPH se encuentran ampliamente descritos en las investigaciones consultadas como factores de riesgo para CCC y CB. Sin embargo el huésped ejecuta respuestas ineficaces en la vigilancia inmune frente a infecciones por VPH, haciendo que perpetúe la presencia viral y la transformación maligna, para lo cual se hallaron tres artículos relacionados. Es el caso de autores como Jin L, et al quienes encontraron que la seropositividad al VPH16 únicamente se asoció con un aumento del riesgo de CB (OR, 3,1; IC del 95%, 2,1-4,6), y tal riesgo de cáncer oro faríngeo asociado con VPH16 se modificó por cada SNP.¹² Además, observaron resultados similares para los genotipos de riesgo combinados de cuatro variantes y todas estas asociaciones significativas fueron más pronunciadas en varios subgrupos, particularmente en pacientes con cáncer oro faríngeo y que nunca fumaron.¹²

Otros autores también correspondientes a esta revisión, como Hsu H.-J, et al manifestaron que existen dos citoquinas que juegan un papel importante en la carcinogénesis.¹³ Estos autores investigaron la asociación entre polimorfismos de genes de citocinas con CB, observando la asociación entre el polimorfismo en TGF-

$\beta 1$ (polimorfismo G a C en el codón 25 <+915>) e IL-10 (-1082 G / A, -819 C / T y -592 C / A) y riesgo de CB en 162 pacientes y 118 pacientes para controles sanos en Taiwán. Encontraron que el codón del genotipo 25 GC de TGF- $\beta 1$ es significativamente más frecuente en pacientes con CB en comparación con un grupo control sano ($p < 0,0001$). Los pacientes con genotipo GC en el codón 25 tenían un riesgo 11,09 veces mayor de CB (OR = 11,09; IC del 95% = 6.16-113.23). Evidenciaron polimorfismos IL-10 en posiciones -819 y -592 correlacionados con el riesgo de CB ($p < 0.0001$). Los genotipos que presentaron alelos IL-10 -592 C tenían un mayor riesgo de CB (OR = 1,79, IC del 95% = 1,11-2,91). Los pacientes con el genotipo de TC en IL-10-819 tenían un aumento del riesgo de CB de 3,32 veces (OR = 3,32; IC del 95% = 1,64-6,94). Los resultados de estos autores sugieren que los polimorfismos en TGF- $\beta 1$ e IL-10 pueden tener una influencia significativa en el desarrollo de CB.¹³

A diferencia de los anteriores argumentos, autores como Antonnson A, et al sugieren que los polimorfismos en los dos genes EV (EVER1 y EVER2, también conocidos como proteínas del canal transmembrana (TMC) 6 y 8) se han identificado como genes candidatos fuertes, ya que se ha demostrado que un pequeño número de mutaciones críticas en estos genes causa profunda y florida de infecciones por VPH y formación de cáncer. Estos autores no evidenciaron ninguna asociación con el estado de los SNP EVER1 / EVER2 y el estado del VPH, ni tampoco en la presencia de CB.¹⁴ (Tabla 3).

Conclusiones

Los estudios consultados en la presente revisión muestran amplia evidencia de la relación existente entre la infección por VPH y la presencia de CB, aparte de los factores de riesgo epigenéticos como cigarrillo, alcohol, edad y relaciones sexuales modificadas; la integración viral en el genoma celular de la mucosa bucal susceptibilizan genéticamente al ser humano a desarrollar tumores malignos. Se ha visto que la presencia de polimorfismos genéticos de tres categorías y mecanismos de participación simultáneos en el proceso de oncogénesis así como la identificación de genes y/o oncoproteínas transformantes que inducen a;

desregulación de los mecanismos de control del ciclo celular, produciendo inestabilidad en el genoma, alteración de la vía de la apoptosis e inestabilidad en los genes de respuesta inflamatoria e inmunológica. El estudio de la asociación de estos polimorfismos para el desarrollo de CB frente a la infección por VPH, aún se encuentra en desarrollo, y no siempre el patrón de oncogénesis de todos los CCC y/o CB se encuentran relacionados solo con la presencia del VPH, si no, en relación de diversos factores de riesgo medio-ambientales o hereditarios. Para el contexto local Colombiano no se muestran estudios exhaustivos que hicieran énfasis en la susceptibilidad genética humana frente al CB, CEC y/o CCC por la infección del VPH.

Referencias

1. Beaudet AL, Tsui LC. A suggested nomenclature for designating mutations. *Hum Mutat.* 1993;2(4):245-8.
2. Beutler E. The designation of mutations. *Am J Hum Genet.* 1993;53(3):783-5.
3. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics.* 2015;15;8:37.
4. Lacko M , Braakhuis BJ, Sturgis EM, Boedeker CC, Suárez C, Rinaldo A , et al. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89(1): 38-48.
5. Hino O, Kobayashi T. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex. *Cancer Sci.* 2017;108(1):5-11.
6. Famooto A, Almujtaba M, Dareng E, Akarolo-Anthony S, Ogbonna C, Offiong R, et al. RPS19 and TYMS SNPs and Prevalent High Risk Human Papilloma Virus Infection in Nigerian Women. *PLoS One.* 2013: 27;8(6):e66930.
7. Kenney AD, Dowdle JA, Bozzacco L, McMichael TM, St Gelais C, Panfil AR, et al. Human Genetic Determinants of Viral Diseases. *Annu Rev Genet.* 2017: 27;51:241-263.
8. Tandon N, Srivastava AN, Fatima N, Raza ST, Kumar V. p53 Codon 72 Gene Polymorphism Studies and p53 Expression by Immunohistochemistry in Oral Lesions as Risk Factor for Malignancy. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017;7(4):243-246.
9. Saleem S, Azhar A, Hameed A, Khan MA, Abbasi ZA, Qureshi NR, et al. P53 (Pro72Arg) polymorphism associated with the risk of oral squamous cell carcinoma in gutka, niswar and manpuri addicted patients of Pakistan. *Oral Oncol.* 2013;49(8):818-23.

10. Murali A, Nalinakumari KR, Thomas S, Kannan S. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in Cell Cycle Regulatory Genes with Oral Cancer Susceptibility. *Oral Oncol.* 2013 ;49(8):818-23.
11. Sun Y, Yu W, Sturgis EM, Peng W, Lei D et al. Site disparities in apoptotic variants as predictors of risk for second primary malignancy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer.* 2016;16:70
12. Jin L, Sturgis EM, Zhang Y, Huang Z, Song X, Li C, Wei Q, Li G. Association of tumor necrosis factor-alpha promoter variants with risk of HPV-associated oralsquamous cell carcinoma. *Mol Cancer.* 2013 Jul 19;12:80.
13. Hsu H-Y, Yang Y-H, Tien-YuShieh T-Y, Chen C-H, Kao Y-H, Yanga C-F, et al. TGF-b1 and IL-10 single nucleotide polymorphisms as risk factors for oral cancer in Taiwanese. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2015;31;123e129
14. Antonsson A, Law MH, Neale RE, Coman WB, Pryor DI; Study of Digestive Health (SDH), et al. Variants of EVER1 and EVER2 (TMC6 and TMC8) and human papillomavirus status in patients with mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Causes Control.* 2016 Jun;27(6):809-15.

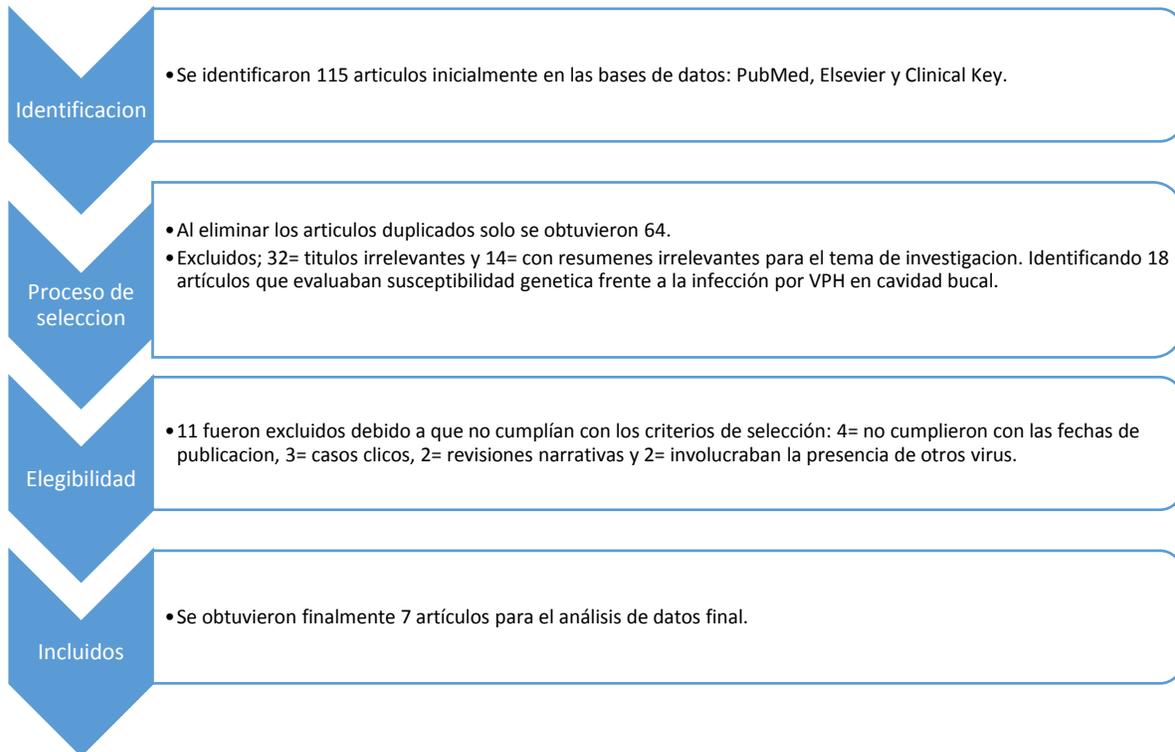


Figura 1. Diagrama de flujo.

| POLIMORFISMO | MUTACIÓN | FRECUENCIA DEL GENOTIPO | N= | P VALOR | DIAGNOSTICO ONCOLÓGICO | PAIS | AUTOR |
|-----------------------------------|------------------|---|-----|---------|------------------------|----------|------------------|
| Via de Control del ciclo celular. | Codón 72 de p53 | Arg/ Arg= 23% (8). Arg/Pro= 57% (20) Pro/Pro= 20% (7). | 35 | <0,809 | CEC | India | Tandon N, et al. |
| | Codón 72 de p53. | Arg/Arg =8.47% (22) Arg/Pro= 43.46% (113). Pro/Pro=4807% (125). | 260 | <.001 | CEC | Pakistan | Saleem S, et al. |
| | P27 | p27 (rs34329; relación 3,05, IC del 95%: 2,12 a 4,40). ciclina E (rs1406), ciclina H (rs3093816), ciclina D1-1 (rs647451), ciclina D2 (rs3217901) y Rb1-2 (rs3092904). | 6/9 | <0.0001 | CB | India | Murali A, et al. |

Tabla 1. Polimorfismos de control del ciclo celular, por VPH en CB y CEC. Tandon N, et al, Saleem S, et al y Murali A, et al.^{8, 10}

| VIA DE LA APOPTOSIS | GENOTIPO |
|----------------------------|-----------------|
| FAS (MUTACION) | |
| | FAS 670 A> G |
| AA | 7 (16.7%) |
| AG + GG | 35 (83.3) |
| | FAS 1377 G> A |
| GG | 34 (80.9%) |
| AG + AA | 8 (19.1%) |
| FASL (MUTACION) | |
| | FASL124 A> G |
| AA | 31 (73.8%) |
| AG + GG | 11 (26.2%) |
| | |
| | FASL844 C> T |
| CC | 11 (26.2%) |
| CT + TT | 31 (73.8) |

Tabla 2. Polimorfismo de la vía de la apoptosis. Sun Y, et al.¹¹

| POLIMORFISMO | N= | FACTOR DE RIESGO | GENOTIPO VPH | RIESGO | CANCER | AUTOR |
|---|-----------|---|---------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------|
| SNP TNF- α [-308G> A (rs1800629), -857C> T (rs1799724), -863C> A (rs1800630) y -1031T> C (rs1799964)] | 176/325 | Fumar Alcohol Edad Sexo | 16 hrVPH | (OR, 3,1; IC del 95%, 2,1-4,6) | CCC. | Jin L, et al. |
| TGF-b1 (G a C polimorfismo en el codón 25 $\langle p915 \rangle$) e IL-10 (1082 G/A, -819 C / T y 592 C/A) | 161 | Fumar Alcohol Edad Sexo Clasificación y ubicación tumoral (TNM) | VPH+ | (OR 11.09; IC del 95% 6.16-113.23]. | CB | Hsu H-Y, et al. |
| SNP EVER1 (rs2613516, rs12449858) y EVER2 (rs7205422, rs12452890) | 0/219 | Ninguno | VPH+ | 0 | CCC | Antonson A, et al. |

Tabla 3. Polimorfismos de genes de respuesta inflamatoria e inmune. Jin L, et al, Hsu H-Y, et al y Antonson A, et al. (12-14)