

**MICRO RNA EXPRESADOS EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER
ESCAMOCELULAR DE CAVIDAD ORAL**

PRESENTADO POR:

KATERIN ÁLVAREZ BELTRÁN

MARÍA MERCEDES DELGADO SILVESTRE

LIZ YULIANA VILLARREAL ASTUDILLO

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

NEIVA, HUILA

2021

**MICRO RNA EXPRESADOS EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER
ESCAMOCELULAR DE CAVIDAD ORAL**

PRESENTADO POR:

KATERIN ÁLVAREZ BELTRÁN

CÓDIGO: 20571711762

MARÍA MERCEDES DELGADO SILVESTRE

CÓDIGO: 20571712773

LIZ YULIANA VILLARREAL ASTUDILLO

CÓDIGO: 20571713964

ASESOR TEMÁTICO:

MANUEL GARCIA FLOREZ

Dc. En biología celular universidad estadual de campinas

ASESOR METODOLÓGICO:

CLAUDIA LORENA GARCÍA

Mg. en epidemiología

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

NEIVA-HUILA

2021

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por ser el forjador de nuestro camino y nuestra compañía a lo largo de estos años de aprendizaje.

A nuestros padres por ser los principales promotores de nuestra formación académica, por confiar, creer y tener las mejores expectativas en nosotras; gracias por el acompañamiento intelectual y por anhelar siempre lo mejor para nuestra vida profesional, porque sabemos que lo hacen con amor, dedicación, trabajo y sacrificio.

Agradecemos a los doctores, quienes con dedicación y paciencia nos transmitieron sus conocimientos para hacer de nosotros profesionales éticos y con excelente desempeño práctico para constituir nuestro proceso formativo; especialmente a la Dra. Claudia Lorena García, al Dr. Manuel García Flores y al Dr. Armando Roa Navarro, quienes no dudaron en hacer parte de nuestro trabajo investigativo.

DEDICATORIA

Dedicamos nuestro trabajo investigativo a Dios, por otorgar y fomentar en nosotras la capacidad intelectual, porque nos ha guiado por este largo camino y nos ha puesto a las personas indicadas para contribuir en la ejecución de nuestra tesis de grado.

A nuestros padres: Claudia Beltrán, Joaquín Álvarez, Lisandra Astudillo, Ricardo Villarreal y María Denys Silvestre, quienes nos han dado el ejemplo de superación y perseverancia para concluir uno de nuestros primeros y grandes triunfos el cual terminamos con éxito.

Finalmente, a todas las personas que nos dedicaron su valioso tiempo para orientarnos, aconsejarnos y apoyarnos en el desarrollo de este estudio.

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma de jurado

Fecha: _____

TABLA DE CONTENIDO

	<i>Pág.</i>
Resumen	9
Introducción	11
Planteamiento del problema	13
Justificación	15
Estado del arte	16
Objetivos (general y específicos)	21
Metodología	22
Discusión de los resultados	28
Conclusiones	31
Bibliografía	34

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AJCC: comité americano de cáncer

ARN: ácido desoxirribonucleico

CE: cáncer escamo celular

COCE: carcinoma oral de células escamosas.

DOI: identificador de objeto digital

HNC: cáncer de cabeza y cuello

HNSCC: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

INC: instituto nacional de cancerología

M: metástasis

MeSH: Medical Subject Headings (sigla en inglés para encabezamientos de materias médicas.)

Micro RNA: moléculas de RNA no codificantes que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional.

MSPS: ministerio de salud y protección social

N: ganglios linfáticos

OSCC: sitios comunes de desarrollo de cáncer

OPMD: trastornos orales potencialmente malignos

qRT-PCR: Real-Time Quantitative Reverse Transcription Polymerase chain reaction (sigla en inglés para transcripción inversa cuantitativa en tiempo real de reacción en cadena de la polimerasa).

SCC: escamo Celular

SCID: inmunodeficiencia combinada severa

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

TNM: sistema de estadificación de cáncer

T: tumor primario

UICC: unión internacional contra el cáncer

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

RESUMEN

Para el desarrollo del cáncer, el tumor necesita nutrientes y oxígeno para el crecimiento, que inicialmente se da a través de difusión pasiva, pero al aumentar su diámetro requiere nutrirse a través de nuevos vasos sanguíneos; es por ello que la angiogénesis es esencial para el crecimiento descontrolado de los tumores. Este proceso se activa en respuesta al ambiente hipóxico generado por el tumor, donde las células cancerosas experimentan un cambio angiogénico, aumentando la producción de factores pro angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cual es inhibido o acelerado debido a la expresión de ciertos microARN.

La investigación realizó un estudio de revisión sistemática, analizando investigaciones observacionales y experimentales, utilizando fuentes de información, tales como: Medline (vía Pubmed), SCIELO, Lens, Scopus, Elsevier (vía Science Direct) y Journal, en un marco de tiempo que osciló entre el año 2000 y el 2020.

Dicha revisión indagó sobre evidencia científica pertinente a aquellos micro RNA que al expresarse inhiben o aceleran el cáncer escamo celular en la cavidad oral; se encontraron siete artículos en los que se halló información relevante para entender la relación entre VEGF, angiogénesis, micro RNA, tipos de VEGF receptores, factores pre- angiogénicos o anti angiogénicos y cifras contundentes para categorizar dichos micro RNA, además de datos relevantes para la investigación.

De esta manera los micro RNA encontrados para efecto de aceleración son micro RNA 455-5p, micro RNA-155-5p, micro RNA-372, micro RNA-373, micro RNA-29b, micro RNA-1246, micro RNA-196a y micro RNA-181. Los asociados a pronóstico favorable

cumpliendo el papel de inhibidores son: micro RNA204, micro RNA 101, micro RNA-32, micro RNA20a, micro RNA 16, micro RNA17, micro RNA125b, micro RNA 145, micro RNA 34a, micro RNA 320, micro RNA126, micro RNA 31, micro RNA 21, micro RNA 375, y finalmente micro RNA 494.

1. INTRODUCCIÓN

En el año 2017 *Global Burden of Disease Cancer Collaboration*, reportó la incidencia de 550.000 casos anuales de cáncer oral, ocupando así el sexto lugar de cáncer más común a nivel mundial, así pues más del 90% de cáncer de cabeza y cuello (HNC) son de tipo carcinoma de células escamosas (SCC), más específicamente el carcinoma oral de células escamosas (COCE); el cual representa más de 200.000 nuevos casos anuales de cáncer, visto en mayor proporción en hombres que en mujeres (Troiano *et al.*, 2018)

Según la estadificación TNM dada por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *International Union for Cancer Control* (UICC) al cáncer de cavidad oral y orofaríngeo se le asignó una letra con el fin de describir las categorías, siendo esta la “T” para un tumor primario, “N” para referirse a Ganglios linfáticos (nódulos) y “M” para indicar metástasis, los números después de la letra describen el tamaño y/o la cantidad de extensión en estructuras cercanas, siendo 1 de menor y 4 de mayor gravedad; al agrupar esta información se combinan las letras “T”, “N” y “M” para indicar los estadios del cáncer que se acompañan en orden cronológico por números romanos (Society, 2019).

Así mismo, en otro estudio de revisión sistemática que se realizó para calcular si la expresión de micro RNA específicos puede ser útil para la predicción del pronóstico en pacientes con cáncer COCE (carcinoma oral de células escamosas), se eligieron 23 artículos, en los cuales se encontraron 16 micro RNA asociados a un pronóstico desfavorable, siendo estos: micro RNA-21, micro RNA-455-5p, micro RNA-155-5p, micro RNA-372, micro RNA-373, micro RNA-29b, micro RNA-1246, micro RNA-196a y micro RNA-181, siendo aceleradores para la progresión del COCE.

De la misma manera se identificaron 7 micro RNA asociados a un pronóstico favorable cumpliendo el papel de inhibidores, los cuales son: micro RNA-204, micro RNA-101, micro RNA-32, micro RNA-20a, micro RNA-16, micro RNA-17 y micro RNA-125b de COCE. (Troiano *et al.*, 2018).

Ahora bien, para el desarrollo del cáncer, el tumor requiere nutrientes y oxígeno para el crecimiento, que inicialmente se da a través de difusión pasiva, sin embargo, al aumentar su diámetro necesita nutrirse a través de nuevos vasos sanguíneos; se precisa que la angiogénesis es esencial para el crecimiento descontrolado de los tumores. Este proceso se activa en respuesta al ambiente hipóxico generado por el tumor, donde las células cancerosas experimentan un cambio angiogénico, aumentando la producción de factores pro angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cual es inhibido o acelerado debido a la expresión de ciertos micro RNA (Lou *et al.*, 2017).

El desarrollo y la progresión del carcinoma oral de células escamosas está provocado por cambios genéticos irreversibles en el ADN de estas células y por moléculas reguladoras; los micro RNA, son pequeñas moléculas de RNA (21 a 23 nucleótidos), no codificantes para proteínas que constituyen una extensa familia de genes reguladores postranscripcionales que están involucrados en los procesos de diferenciación celular, crecimiento y apoptosis, siendo ellos los reguladores de estos procesos, generando así utilidad para caracterizar procesos fisiológicos y patológicos. Es por eso que la expresión de ciertos micro RNA aceleran o inhiben algunos procesos biológicos; su importancia radica en el empleo de biomarcadores que anuncian con precisión un enfoque más terapéutico, racional y predecible para los pacientes (Troiano *et al.*, 2018).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer oral es uno de los problemas más graves que afectan a la población mundial en general, encontrándose en aumento debido a la predisposición a hábitos de riesgo, vinculados al consumo y prácticas nocivas de tabaco y alcohol, los cuales en conjunto desarrollan un efecto sinérgico. Su etiología es multifactorial, siendo más común evidenciarlo en pacientes de cincuenta años o más; en muchos países es más frecuente en hombres que en mujeres; se conoce que el 90% de los tumores malignos primarios de cavidad oral son carcinomas escamocelulares, presentando una mayor prevalencia en el borde lateral de la lengua, generalmente su tratamiento depende del estadio en el que se encuentre la lesión (Sidrón y Pérez, 2015).

El cáncer de cabeza y cuello, incluido el carcinoma oral de células escamosas (COCE), como ya se había mencionado, es el sexto cáncer más común en todo el mundo, aunque más del 80% de los COCE en estadio temprano pueden curarse aplicando un tratamiento oportuno, pese a ello el 70% de los pacientes en estado avanzado, no se pueden curar. En consecuencia, es muy importante la detección temprana y el entendimiento del mecanismo molecular (Sidrón y Pérez, 2015).

Numerosos estudios científicos han recalcado el papel del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) como factor de pronóstico tumoral, el VEGF reconocido como factor de permeabilidad vascular, es una citoquina vascular importante en el desarrollo de la angiogénesis (aporte sanguíneo) de diferentes tipos de tumores, incluyendo los de cabeza y

cuello, activando las células de crecimiento endotelial, en la proliferación, migración y diferenciación (Sidrón y Pérez, 2015).

Por otra parte, los micro RNA están asociados con múltiples aspectos del cáncer oral, incluido el crecimiento tumoral, la proliferación celular, la apoptosis, la migración, la invasión, la metástasis, el gluco metabolismo, la radiosensibilidad y la quimiosensibilidad.

Los micro RNA tienen el potencial de usarse en aplicaciones clínicas como herramientas mínimamente invasivas o no invasivas para el diagnóstico y pronóstico precoz mediante la detección de niveles de suero, plasma y saliva; además, los RNA pueden usarse como biomarcadores de pronóstico o dianas para nuevas terapias de tratamiento del cáncer oral (Fang y Li, 2019).

En ese orden de ideas y partir de todos los elementos ya mencionados, se estructuró la siguiente pregunta de investigación ¿cuáles micro RNA están expresados en mayor proporción en la progresión o detención del cáncer oral?

3. JUSTIFICACIÓN

En su reporte global la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que el cáncer de cavidad oral y orofaringe representó en 2010 la sexta causa de cáncer en el mundo, con incidencia y mortalidad mayor en hombres que en mujeres (Corona, 2017).

Por otra parte, según el estudio del Instituto Nacional de Cancerología (INC) y el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) comprendido entre el 2007 y el 2011, se estimaron en Colombia 29.734 casos nuevos de cáncer por año en población masculina y 33.084 en población femenina; de acuerdo con otro estudio realizado por el mismo instituto se identificó que el cáncer fue la segunda causa de muerte más frecuente durante el mismo periodo, con aproximadamente 33.538 defunciones anuales (Pardo y Cendales, 2015), convirtiendo así, al cáncer en una enfermedad de gran recurrencia e importancia para los colombianos; debido a esto se considera importante y pertinente estudiar las posibles formas de acelerar o ralentizar los procesos que configuran esta enfermedad.

Dichas cifras son contundentes para evaluar la importancia de los micro RNA que inciden en el desarrollo o detención del cáncer de cavidad oral induciendo el desarrollo del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), por ello al estudiar dichos micro RNA se puede llegar a un diagnóstico temprano u oportuno de cáncer oral, con el fin de identificar personas con estadios de cáncer inicial o con alto riesgo de tenerlo, disminuyendo así el número de muertes por esta causa. Sobre esa línea y para claridad del lector, se precisa que el presente estudio realizó una revisión sistemática sobre aquellos micro RNA que se expresan en mayor proporción en la manifestación de cáncer oral.

4. ESTADO DEL ARTE

En un estudio de revisión bibliográfica realizado sobre un total de 80 documentos, científico- académicos evaluados mediante la declaración *Consort* y *Strobe*, señalaron que el VEGF ha sido identificado entre varios, como uno de los más potentes y predominantes en el desarrollo de la angiogénesis, el cual mediante el crecimiento vascular endotelial estimulará la proliferación y supervivencia de los vasos existentes. En ello se demostró la realización de nuevas terapias angiogénicas que aumentan la tasa de supervivencia de pacientes que presentan tumores avanzados, aumentando exponencialmente el interés para conocer inhibidores que evitan metástasis del proceso cancerígenos.

En la misma investigación se analizaron miembros de la familia VEGF con proteínas homodiméricas VEGF-A, VEGF-B, VEGF- C, VEGF-D, cuya función es actuar en las células dianas a través de tres receptores con actividad tirosina kinasa intrínseca: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, que están ubicados en células endoteliales y otros celulares. Además, el VEGF-A interfiere en la angiogénesis y la permeabilidad vascular activando dos receptores: el VEGFR- 1 y VEGFR- 2, quienes presentan siete dominios de inmunoglobulinas como dominios extracelulares, una región transmembrana y una secuencia tirosina quinasa, quien se interfiere por una quinasa que se incluye en el dominio (Saavedra *et al.*, 2017).

Así mismo en otro estudio de revisión sistemática que se realizó para calcular si la expresión de micro RNA específicos pueden ser útiles para la predicción del pronóstico en pacientes con cáncer COCE (carcinoma oral de células escamosas), donde se eligieron 23

artículos, en los cuales se encontraron 16 micro RNA asociados a un pronóstico desfavorable: micro RNA-21, micro RNA-5p, micro RNA-5p, micro RNA-372, micro RNA-373, micro RNA-29b, micro RNA-1246, micro RNA-196a y micro RNA-181, siendo aceleradores para la progresión del COCE y 7 micro RNA asociados a pronóstico favorable cumpliendo el papel de inhibidores: micro RNA-204, micro RNA-101, micro RNA-32, micro RNA-20a, micro RNA-16, micro RNA-17 y micro RNA-125b de COCE (Troiano *et al.*, 2018).

Además de ello, en un estudio realizado bajo la metodología de Transcripción en PCR, se encontró la expresión de micro RNA-145, encargada de la inhibición del incremento de las células del OSCC (carcinoma de células escamo celulares orales) que de esta manera suprimen drásticamente la proliferación celular y la formación de colonias, induciendo la detención de la fase G1 y la apoptosis celular. (Shao *et al.*, 2013).

Ahora bien, sumado a lo anterior y basado en un estudio de revisión, fue posible recalcar la sobreexpresión del micro RNA 34a, el cual reprime drásticamente la angiogénesis tumoral, la proliferación de CE, la migración y la formación de tubos a través de la regulación a la baja del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las proteínas de VEGF, como E2F3, SIRT1, survivina y CDK4, en la línea celular de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) y en muestras de tejido canceroso (Wang *et al.*, 2018).

Otros factores de crecimiento también juegan un papel positivo en la angiogénesis tumoral, un estudio realizado en la Universidad Nacional Cheng-kung y en el Centro Médico Chi-Mei en Taiwán utilizó muestras de tejido tumoral y normal para la detección del micro RNA 320 anti-angiogénico, mediante PCR cuantitativo en tiempo real (qRT-PCR) donde se

trabajó con 35 pacientes con COCE, siendo todos clasificados según el comité conjunto estadounidense sobre cáncer (5aJCC). Lo anterior arrojó como resultado que la expresión del micro RNA -320 está disminuido en líneas celulares de carcinoma de células escamosas orales (OSCC) y tejidos tumorales de pacientes con OSCC, regulado a la baja en los vasos sanguíneos y correlacionado inversamente con la vascularización en los tejidos de OSCC (Wu *et al.*, 2014).

Otro estudio realizado mediante qRT-PCR examinó la expresión de micro RNA-126 en 118 casos con OSCC, los niveles de expresión de micro RNA-126 en casi todos los casos de COCE fueron bajos en comparación con la mucosa oral normal, noventa y cuatro de las 118 muestras de OSCC (79,7%) mostraron una baja expresión de micro RNA-126; En los casos con progresión local (T3 y T4), los niveles de expresión de micro RNA-126 fueron significativamente inferiores a los de los casos T1 y T2 (P = 0,036). Igualmente se detectó expresión en 52 (70,3%) de los 74 casos con enfermedad en estadio clínico temprano (estadios I y II) y en 42 (95,5%) de los 44 casos con enfermedad en estadio clínico avanzado (estadios III y IV; P = 0,0006). Los presentes resultados muestran que micro RNA-126 es un regulador negativo de VEGF-A y promueve el crecimiento celular en las células OSCC, además, la expresión disminuida de micro RNA-126 se asoció con la inducción de angiogénesis y linfangiogénesis tumoral, progresión tumoral, metástasis ganglionar y mal pronóstico en los casos de COCE (Sasahira *et al.*, 2012).

Utilizando la misma metodología de PCR se analizó el micro RNA-21 y el micro RNA-31 en 20 muestras de saliva y 46 muestras de tejido de pacientes con OPMD (trastorno oral potencialmente maligno) con un seguimiento medio de 820 días, los cuales presentaron

aumento significativo de la expresión salival de micro RNA-21 y micro RNA-31 ($P = 0,003$ y $P < 0,001$, respectivamente) en pacientes con OPMD en comparación con los individuos de control; los pacientes con OPMD recurrente y / o transformación maligna mostraron una expresión aumentada adicional de micro RNA-31, pero no micro RNA-21, en el epitelio. Además, el aumento de la expresión de micro RNA-31, así como la displasia epitelial, es un factor de riesgo independiente para la progresión de la OPMD. La alta expresión de micro RNA-21, también fue evidente y se correlacionó con la escasa supervivencia del paciente en el carcinoma de células escamosas de la lengua. Los resultados indican que la expresión de micro RNA-21 es mayor en OSCC en comparación con las lesiones pre malignas progresivas en el mismo sitio desde meses o años antes; sin embargo, no tienen ningún potencial de pronóstico en la detección de transformación maligna, pues para que un micro ARN específico se utilice como biomarcador para detectar malignidad en lesiones premalignas orales, debe tener una expresión diferencial entre lesiones progresivas y no progresivas (Hung *et al.*, 2016).

También se realizó un estudio de casos y controles, donde se encontró que los biomarcadores candidatos a micro RNA, los supresores de tumores micro RNA 375 y micro RNA 494, fueron regulados a la baja en la mayoría de los cánceres de lengua, donde la expresión de estos fue menor en los cánceres a comparación de los controles, así mismo se halló que el micro RNA 375 tuvo una expresión más baja que en las lesiones pre malignas progresivas, es decir que niveles más bajos pueden contribuir en la progresión del COCE a partir de lesiones pre malignas y puede ser utilizado como un biomarcador de esta progresión (Harrandah *et al.*, 2016).

Por otro lado, se realizó un estudio de PCR, donde se evidenció el efecto de micro RNA-34a sobre el crecimiento tumoral y la angiogénesis tumoral, examinado en un modelo in vivo

de xeno injerto de ratón SCID, en donde se obtuvo regulación a la baja (inhibición) en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, el cual actúa en los procesos de proliferación y formación de colonia. También inhibió significativamente la angiogénesis tumoral al regular negativamente un factor angiogénico, demostrando que los niveles de VEGF pueden regularse mediante una serie de proteínas Diana de micro RNA-34a, incluidas E2F3, Myc y c-met, sumado a lo anterior, los resultados demuestran que micro RNA-34a también puede regular la angiogénesis tumoral inhibiendo directamente las funciones angiogénicas de las células endoteliales mediante la regulación a la baja de una serie de proteínas clave, incluidas E2F3, SIRT1, survivina y CDK4 (Kumar *et al.*, 2012).

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Realizar un *Scopus review* y un mapeo de la situación actual de cuales micro RNA en relación al VEGF se expresan en el cáncer escamocelular de cavidad oral.

5.2 Objetivos específicos

- Recopilar datos de cuales micro RNA aceleran la progresión del cáncer oral.
- Describir los micro RNA más frecuentes que disminuyen la progresión del cáncer oral.
- Diseñar una matriz que recopile y sistematice información sobre micro RNA.

6. METODOLOGÍA

Para el desarrollo del presente proceso investigativo se hizo uso de la metodología Prisma, la cual se concibe dentro de los procesos de revisión sistemática para estudios de carácter médico: Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), posibilita generar un proceso de revisión académica estandarizada y definido, por lo cual efectúa un proceso de recolección de información organizada e inteligente, sobre una cuestión objeto de estudio, de dicho proceso se espera como producto final una síntesis cualitativa o cuantitativa de la información; esta metodología popularizada a partir de la década de 1980, ha crecido de forma exponencial debido a su efectividad y capacidad para ejecutar metas y análisis exitosos, confiables, inclusivos y certeros, evitando algunos de los mayores riesgos en los procesos de revisión sistemática académica: las limitaciones metodológicas y los sesgos de publicación; generalmente la metodología Prisma estructura cuatro fases: 1. Búsqueda e identificación de estudios pertinentes al tema objeto de análisis. 2. Proyección. 3. Selección o clasificación del material a usar; y 4. Inclusión de los estudios seleccionados en la revisión sistemática. (Liberati, *et al*, 2009).

En ese orden de ideas la metodología Prisma, se configura como un protocolo de estudio que permite responder a las preguntas de investigación, detallando los objetivos de la revisión, el contexto de estudio, la forma en que los autores desarrollan el proceso de revisión, precisando el método en que se seleccionarán las investigaciones a tener en cuenta, los datos específicos a considerar, el método de análisis, articulando de manera paralela, la estrategia de búsqueda y localización de

los estudios, la selección de los idiomas en que están escritos los estudios a considerar; aunado a lo anterior se exige que dichos procesos por ser de carácter científico están en la obligación de ser reproducibles, exhaustivos y objetivos. Perez, 2018).

También es importante agregar que la metodología Prisma, dentro de su proceso de ejecución es incluyente al incorporar la literatura gris, lo que quiere decir la revisión de: informes de instituciones, administraciones y organismos competentes, tesis investigativas, referencias bibliográficas y fuentes varias, que ahonden en el tema objeto de revisión; este proceso exige la elaboración explícita de los criterios de inclusión y exclusión de estudio, así como la definición de aquella información que se considera más relevante. La metodología Prisma en el ámbito investigativo favorece el alcance de la claridad y transparencia indispensables para la labor científica (Perez, 2018).

6.1 Fuentes de información

Se realizó una revisión sistemática de investigaciones observacionales y experimentales utilizando fuentes de información: *Medline* (vía Pubmed), *SCIELO*, *Lens*, *Scopus*, *Elsevier* (vía *Science Direct*) y *Journal*, analizando estudios configurados entre el periodo de tiempo comprendido entre el año 2000 y el 2020.

6.2 Descriptores y operadores lógicos

Para la organización y desarrollo de los descriptores se utilizó el programa de libre acceso *Mendeley* y se emplearon los *Medical Subject Headings* (MeSH): cáncer oral & VEGF, cáncer oral & RNA, cáncer oral & carcinoma Oral, micro RNA en cáncer oral, micro RNA & ARN in cáncer oral, Angiogenesis & VEGF. Así mismo se emplearon los descriptores de Ciencia de la Salud (DeCS): cáncer oral, Angiogenesis, ARN, VEGF y carcinoma; para delimitar la búsqueda, los términos fueron combinados empleando los operadores lógicos: AND, IN.

Según la búsqueda anterior, se obtuvieron 300 documentos estableciendo así los siguientes filtros:

Filtro 1: Fueron suprimidos **270** documentos que no se encontraban en el periodo de tiempo entre el 2016 y 2020. **30** artículos restantes.

Filtro 2: **10** documentos no permitieron leerse a texto completo de manera gratuita y libre por lo tanto quedaron 20 artículos.

Filtro 3: Se usó el programa *Mendeley*, la cual permite gestionar y compartir referencias bibliográficas y documentos de investigación, adicionalmente, permite reconocer documentos repetidos en una base de datos, Se excluyeron **2** documentos restantes **18**.

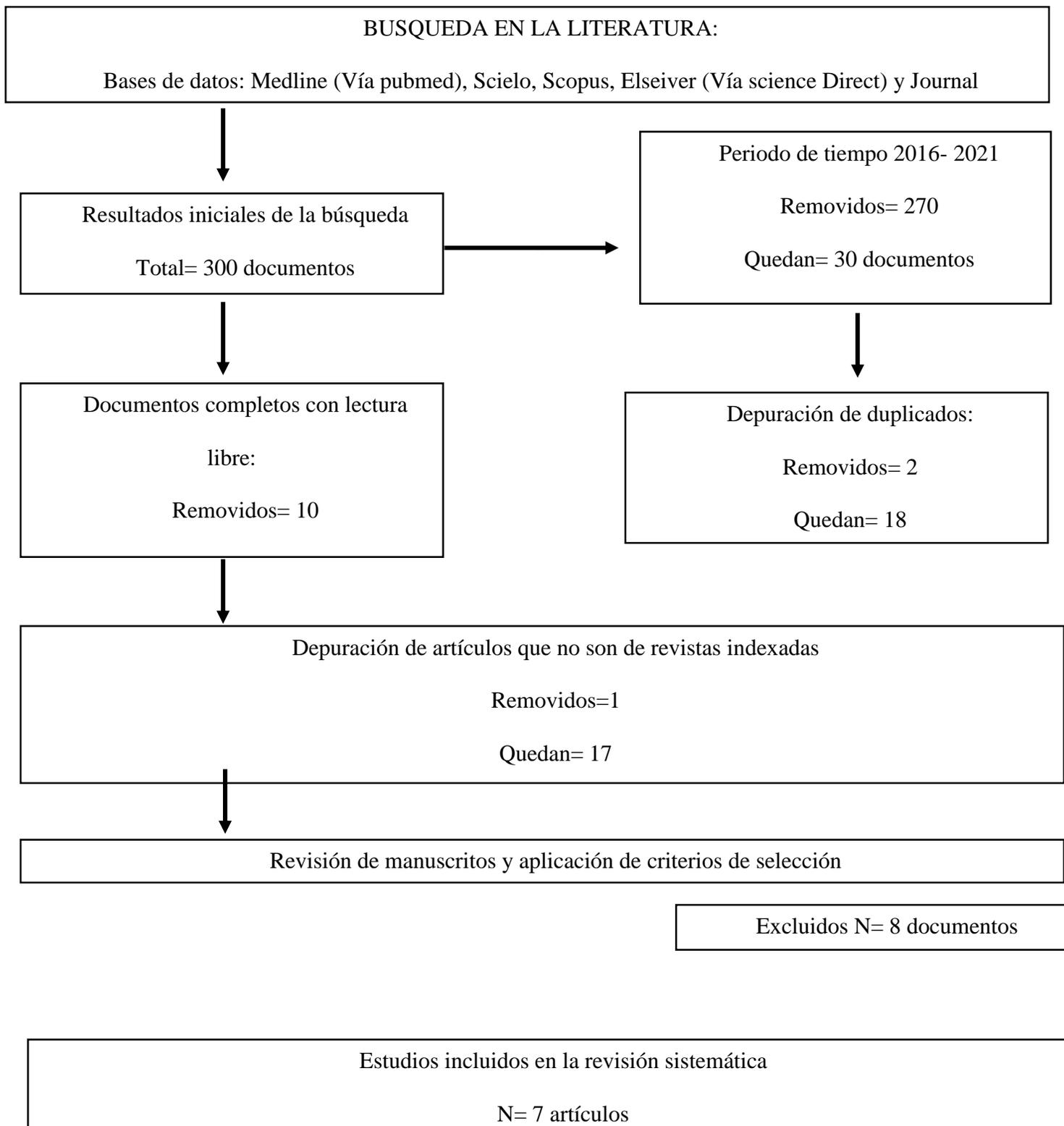
Filtro 3: se realizó una revisión detallada donde se identificó que cada documento no fuera de revistas indexadas, además se comprobó que cada uno se encontrará con los datos

correspondientes y completos: Nombre de los autores, fecha de publicación; etc., Se seleccionó **1** y quedaron **17** documentos.

Artículos definitivos: se evaluaron documentos a texto completo buscando que cada uno de ellos cumplieran con las características sobresalientes para el proceso de revisión sistemática; de **17 documentos** se logró seleccionar **7** artículos definitivos.

A continuación, se presenta la *figura 1*. la cual sirve para ilustrar el proceso de búsqueda literaria.

Figura 1. Proceso de búsqueda literaria



Fuente: Elaboración propia.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN INVESTIGATIVA

la investigación se realizó con estudios de tipo ensayo clínico, de cohorte, casos y controles, de intervención, metanálisis, artículos originales y artículos de revisión documental que tuvieran rigor sistemático que se centran en las características biológicas, patológicas, en procesos de angiogénesis, micro RNA y VEGF.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN INVESTIGATIVA

Para efectuar los criterios de exclusión, se tuvo en cuenta como rasgo dominante que los estudios hubiesen sido publicados en idiomas diferentes al inglés y español, las series de casos, resultados duplicados debido a las combinaciones de los términos de búsqueda, datos no disponibles, cartas al editor y revisiones históricas. de igual manera se excluyeron aquellos documentos que no procedieran de fuentes confiables y acreditadas, que no estuviesen en su totalidad o que no presentaran la idoneidad de confiabilidad académica.

6.5 ASPECTOS ÉTICOS DEL PROCESO INVESTIGATIVO

Las revisiones sistemáticas de investigaciones observacionales y experimentales en búsqueda de documentos por medio de fuentes de información, son investigaciones no asociadas con la práctica de seres humanos o animales, generalmente, en donde el investigador debe respetar los principios éticos y legales, Sin embargo es importante precisar que por ser un proceso de revisión sistemática documental, no existe riesgo alguno que pueda afectar la vida, en consecuencia no se consideran aspectos éticos.

7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se analizaron un total de 300 artículos a partir de una revisión de bases de datos electrónicas, donde después del primer filtro fueron suprimidos 270 documentos que no se encontraban en el rango de tiempo estipulado, posterior a ello, 30 no presentaron relación en cuanto a micro RNA con VEGF y angiogénesis, 10 no presentaban información completa, quedando de esta manera un restante de 20 artículos, de los cuales se excluyeron 3 documentos duplicados que no se encontraban publicados en revistas indexadas y con carencia de DOI, posteriormente se eliminaron 8 documentos que no cumplieran con las características requeridas para la investigación; finalmente, se tomaron un total de 9 artículos, de los cuales 2 fueron utilizados como fuente de información relevante para entender la relación entre VEGF angiogénesis, micro RNA, tipos de VEGF receptores, factores pre-angiogénicos o anti angiogénicos, y demás datos relevantes para dicha investigación; para finalizar fueron 7 los artículos que proporcionaron cifras verídicas y contundentes para categorizar los micro RNA.

De igual manera, se comprendió cuál es el mecanismo de ejecución que utiliza el micro RNA cuando cumple el papel de inhibidor del VEGF y cuáles son los receptores relacionados con la angiogénesis, que de esta manera es visualizado como un factor anti-angiogénico, quien a su vez cumple un papel fundamental en la progresión del cáncer escamo celular de cavidad oral.

Con respecto a los micro RNA: micro RNA455-5p, micro RNA-155-5p, micro RNA-372, micro RNA-373, micro RNA-29b, micro RNA-1246, micro RNA-196a y micro RNA-

181 se encontró evidencia de que estos son los encargados de acelerar la progresión del cáncer oral a través de la estimulación del VEGF (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación micro RNA.

miR	AÑO	AUTOR	ACCIÓN
16	2012	Sasahira <i>et al.</i>	inhibidor
17	2013	chang <i>et al.</i>	inhibidor
21	2014	Hedback <i>et al.</i>	inhibidor
31	2016	Hung <i>et al.</i>	inhibidor
32	2014	zhang <i>et al.</i>	inhibidor
101	2016	wu <i>et al.</i>	inhibidor
126	2012	Sasahira <i>et al.</i>	inhibidor
145	2013	Shao <i>et al.</i>	inhibidor
181	2011	yang <i>et al.</i>	acelerador
204	2016	yu <i>et al.</i>	inhibidor
320	2014	wu <i>et al.</i>	inhibidor
372	2015	tu <i>et al.</i>	acelerador
373	2015	tu <i>et al.</i>	acelerador
375	2016	harrandah <i>et al.</i>	inhibidor
494	2016	harrandah <i>et al.</i>	inhibidor
1246	2015	liao <i>et al.</i>	acelerador
125b	2013	shiiba <i>et al.</i>	inhibidor
155-5p	2016	baba <i>et al.</i>	acelerador
196a	2013	liu <i>et al.</i>	acelerador
20a	2013	chang <i>et al.</i>	inhibidor
29b	2015	yang <i>et al.</i>	acelerador
34a	2012	kumar <i>et al.</i>	inhibidor
455-5p	2016	chang <i>et al.</i>	acelerador

Fuente: Elaboración propia

En la revisión de las bases de datos se logró identificar un total de 15 micro RNA, los cuales son: micro RNA-204, micro RNA-101, micro RNA-32, micro RNA-20a, micro RNA-16, micro RNA-17, micro RNA-125b, micro RNA 145, micro RNA 34a, micro RNA 320,

micro RNA126, micro RNA 31, micro RNA 21, micro RNA 375, y micro RNA 494; involucrados en la inhibición a la baja del VEGF actuando como factor anti-angiogénico, evitando la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), disminuyendo de esta manera la progresión del cáncer escamocelular de cavidad oral (Tabla 1).

Al realizar la clasificación Prisma se obtuvieron los siguientes puntajes con respecto al total de los artículos previamente elegidos (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación Prisma.

N° de artículo	Título del artículo	Puntaje total - Score
1	MiR-145 inhibe el crecimiento celular del carcinoma de células escamosas oral (OSCC) al dirigirse a c-Myc y Cdk6	90
2	Nuevos conocimientos sobre el papel regulador del microARN en la angiogénesis tumoral y las implicaciones clínicas.	81,5
3	MiR-320 regula la angiogénesis tumoral impulsada por las células endoteliales vasculares en el cáncer oral al silenciar la neuropilina 1.	93
4	La regulación a la baja de miR-126 induce angiogénesis y linfagiogénesis por activación de VEGF-A en cáncer oral.	94,5
5	Efecto supresor de microARN-126 en vía oral. carcinoma de células escamosas in vitro	94,5
6	La regulación positiva del microARN-31 predice un mayor riesgo de progresión de un trastorno oral potencialmente maligno.	80,5
7	MicroRNA-375 como biomarcador de transformación maligna en lesiones bucales.	93,5

fuentes: elaboración propia.

CONCLUSIONES

El proceso de investigación se hizo a partir de un preselección de 300 documentos investigativos, encontrados en diferentes bases de datos electrónicas; una vez efectuados los análisis de clasificación y selección, se concluyó que un total de 293 investigaciones no eran completamente pertinentes al objeto de la presente investigación, siendo así como la base del trabajo más significativa, para la presente revisión bibliográfica, se estructuró en un total de 7 estudios pertinentes en término de tiempo, vigencia, contenido y calidad científica de los hallazgos.

Una conclusión significativa en cuanto a las temáticas analizadas, tiene que ver con la cantidad de información hallada en los diferentes repositorios digitales, la cual es nimia o austera, son pocos los documentos que analizan de manera detallada y holística, tópicos como la relación entre VEGF angiogénesis, micro RNA, tipos de VEGF receptores, factores pre-angiogénicos o anti angiogénicos.

Paralelamente, en lo que tiene que ver de manera precisa con micro RNA expresado en la progresión del cáncer escamocelular de cavidad oral, se infiere que la manifestación de estos juega un papel importante en la progresión o inhibición de cáncer oral, por cuanto a nivel molecular estos funcionan como visibilizadores o indicadores de la expresión del cáncer escamocelular y de su estado de progresión en las cavidades bucales.

Sumado a lo anterior es un factor concluyente que esta tipología de cáncer generalmente se desarrolla de manera lenta y progresiva, logrando ocasionar una condición de metástasis de origen epitelial, estimulando la proliferación y supervivencia de vasos sanguíneos existentes; sin embargo, en la actualidad ya existen terapias emergentes y vanguardistas, de carácter angiogénico las cuales como ya se ha demostrado tienen la capacidad de elevar la tasa de supervivencia de los pacientes que presentan tumores en estados muy avanzados.

A partir del proceso efectuado con la revisión sistemática, se evidenció la inexistencia de un estudio que relacionara de manera integral, los procesos de interacción entre micro RNA, VEGF y angiogénesis, en el desarrollo del cáncer en mención; este estudio es de primordial importancia, debido a que cuando el VEGF expresa cierto micro RNA, este influye directamente en el proceso de angiogénesis el cual está directamente relacionado con la progresión del cáncer; sin embargo, a la fecha no se registra un estudio que reuniese todos los componentes que intervienen en el proceso de aparición de esta tipología cancerígena.

Además de ello se concluye que los micro RNA 204, micro RNA-101, micro RNA-32, micro RNA-20a, micro RNA-16, micro RNA-17, micro RNA-125b, micro RNA 145, micro RNA 34a, micro RNA 320, micro RNA126, micro RNA 31, micro RNA 21, micro RNA 375, y micro RNA 494, tiene la capacidad de reprimir o inhibir de forma severa la angiogénesis tumoral, la proliferación de CE, la migración y formación de tubos a través de la regulación a la baja del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las proteínas de VEGF, como E2F3, SIRT1, survivina y CDK4, en la línea celular de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) y en muestras de tejido canceroso.

Agregado a lo anterior los micro RNA 455-5p, micro RNA-155-5p, micro RNA-372, micro RNA-373, micro RNA-29b, micro RNA-1246, micro RNA-196a y micro RNA-181 se encargan específicamente de la progresión del cáncer oral a través de la estimulación del VEGF ya que son micro moléculas aceleradoras.

otra conclusión importante, tiene que ver con la compatibilidad de unión entre los factores de crecimiento y sus receptores, de lo cual se logró inferir que posibilita la pronta detección de cáncer oral.

adicional a ello se agrega que en la actualidad diversos procesos de investigaciones experimentales con pacientes con diferentes estados de desarrollo de esta tipología de cáncer oral, de lo que se ha logrado inferir que entre más longevo sea el paciente, unido a un mayor nivel de desarrollo del cáncer en mención existen mayores riesgos de situaciones de morbilidad. a lo que se suma que es un hecho que pacientes con OPMD recurrente y otras formaciones malignas evidencian un mayor nivel de expresión de micro RNA 31 pero no de micro RNA 21 en el epitelio siendo la expresión de micro RNA 31 así como la displasia epitelial un factor de riesgo independiente en la progresión de OPMD generando escasa supervivencia en carcinoma de células escamosas en la lengua.

Es importante recalcar que al realizar el estudio prisma, en el que se clasificó el total de los artículos para el estudio de dicho trabajo se obtuvo como puntaje total en el primer artículo 90, en el segundo artículo 81,5, tercero 93, cuarto 94.5, quinto 94.5, sexto 80,5 y séptimo 93,5

Finalmente, es significativo señalar que también se analizaron miembros de la familia VEGF con proteínas homodiméricas VEGF-A, VEGF-B, VEGF- C, VEGF-D, cuya función es actuar en las células dianas a través de tres receptores con actividad tirosina kinasa intrínseca: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, que están ubicados en células endoteliales y otros celulares. Además, se logró identificar que el VEGF-A interfiere en la angiogénesis y la permeabilidad vascular activando dos receptores: el VEGFR- 1 y VEGFR- 2.

BIBLIOGRAFÍA

Fang, C., y Li, Y. (2019). *Prospective applications of microRNAs in oral cancer* (Review).

Oncology Letters, 18(4), 3974–3984. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10751>

Harrandah, A., Fitzpatrick, S., Smith, M., Wang, D., Cohen, D., y Chan, E. (2016).

MicroRNA-375 as a biomarker for malignant transformation in oral lesions. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 122(6), 743-752.e1.

<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.07.022>

Hung, K., Liu, C., Chiu, P., Lin, J., Chang, K., Shih, W., Kao, S., y Tu, H. (2016).

MicroRNA-31 upregulation predicts increased risk of progression of oral potentially malignant disorder. Oral Oncology, 53, 42–47.

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.11.017>

J. Corona. (2017). *Instituto Nacional de Cancerología Instituto Nacional de Cancerología*.

Kumar, B., Yadav, A., Lang, J., Teknos, T. N., y Kumar, P. (2012). *Dysregulation of microRNA-34a expression in head and neck squamous cell carcinoma promotes tumor growth and tumor angiogenesis. PLoS ONE*, 7(5).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037601>

Liberati, A., Altman, D., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche P. (2009). *Declaración*

PRISMA para informar revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones de atención médica: explicación y elaboración.

Lou, W., Liu, J., Gao, Y., Zhong, G., Chen, D., Shen, J., Bao, C., Xu, L., Pan, J., Cheng, J.,

Ding, B., y Fan, W. (2017). *MicroRNAs in cancer metastasis and angiogenesis*.

Oncotarget, 8(70), 115787–115802. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23115>

Pardo, C., y Cendales, R. (2015). *Cáncer en Colombia 2007-2011*. I Instituto Nacional de

Cancerología-ESE Colombia.

- Perez, C. (2018). Las Revisiones sistemáticas: declaración Prisma. *Revista de Nutrición comunitaria*. España. https://www.renc.es/imagenes/auxiliar/files/Nutr_1-2012%20Taller%20escritura.pdf
- Saavedra Torres, J., Zúñiga, L., Freyre, S., Muñoz, G., y Salguero, C. (2017). *El rol de VEGF en la angiogénesis fisiológica y tumoral*. *Medicina*, 39(3), 190–209.
- Sasahira, T., Kurihara, M., Bhawal, U., Ueda, N., Shimomoto, T., Yamamoto, K., Kirita, T., y Kuniyasu, H. (2012). *Downregulation of miR-126 induces angiogenesis and lymphangiogenesis by activation of VEGF-A in oral cancer*. *British Journal of Cancer*, 107(4), 700–706. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.330>
- Shao, Y., Qu, Y., Dang, S., Yao, B., y Ji, M. (2013). *MiR-145 inhibits oral squamous cell carcinoma (OSCC) cell growth by targeting c-Myc and Cdk6*. *Cancer Cell International*, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-13-51>
- Sidrón, M., y Pérez, S. (2015). *Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento*. *Av. Odontoestomatol*, 31(4), 247–259.
- Society, A. cáncer. (2019). *Estadificación del cáncer*. 1–8.
- Troiano, G., Mastrangelo, F., Caponio, V., Laino, L., Cirillo, N., y Lo Muzio, L. (2018). *Predictive Prognostic Value of Tissue-Based MicroRNA Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Journal of Dental Research*, 97(7), 759–766. <https://doi.org/10.1177/0022034518762090>
- Wang, Y., Wang, L., Chen, C., y Chu, X. (2018). *New insights into the regulatory role of microRNA in tumor angiogenesis and clinical implications*. *Molecular Cancer*, 17(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0766-4>
- Wu, Y., Chen, Y., Jao, Y., Hsieh, I., Chang, K., & Hong, T. (2014). *MiR-320 regulates*

tumor angiogenesis driven by vascular endothelial cells in oral cancer by silencing neuropilin 1. *Angiogenesis*, 17(1), 247–260. <https://doi.org/10.1007/s10456-013-9394-1>