

Polimorfismos de mediadores inflamatorio como de riesgo a cáncerde cabeza y cuello: Una Revisión sistemática

**Autores:** Unamuno V<sup>1</sup>, Brunotto M<sup>1,2</sup>, Zarate AM<sup>1</sup>

1Universidad Nacional de Córdoba Argentina, Facultad de Odontología, Departamento de Biología Bucal.

2Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA-CONICET-UNC)

**Palabras Claves:** citoquinas; factor de riesgo; cáncer de cabeza y cuello; revisión sistemática

**Introducción:**El cáncer de cabeza y cuello (HNC) esel sexto cáncer más común en todo el mundo y comprende un grupo de tumores biológicamente diverso (Brunotto et al., 2014; Marur&Forastiere, 2016). Se sabe que la tasa de supervivencia de la HNC es baja y que generalmente depende de la región anatómica dentro de la cavidad oral (Gatta et al., 2015). Una de las principales causas de la alta mortalidad es que una proporción significativa de estos casos no son diagnosticados o tratados hasta que alcanzan un estado avanzado de desarrollo.

Se ha encontrado que la HNC está asociada con una actividad tumoral inmunosupresora pronunciada. Varios informes han demostrado que el microambiente inmunológico que rodea al tumor juega un papel importante en la progresión de este cáncer (Borsetto et al., 2021). Las células que componen los tumores están rodeadas por un infiltrado que consta de macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células asesinas naturales. Estas células inmunes producen una variedad de mediadores como citocinas, quimiocinas, etc., que contribuyen a mantener un microambiente inflamatorio (Bottazi et al., 2018).

En los últimos años se han estudiados los polimorfismos genéticos como factores predictivos a cáncer, así como también para comprender y modular la respuesta a tratamientos de inmunoterapia y los HNC no son la excepción. La gran variedad de citoquinas que podrían estar involucradas en el microambiente tumoral hace muy amplio el estudio de sus polimorfismos genéticos de ahí radica la importancia de este tipo de artículos.

**Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de artículos originales seleccionados sobre moléculas relacionadas con la inflamación, sus variantes y el riesgo de HNC, para aclarar y hacer una evaluación más rigurosa de esta asociación.

**Material y método:** Se realizó bajo las guías PRISMA (Moher et al., 2009) una búsqueda bibliográfica de artículos caso-control en PubMed, Scielo, Sciencedirect web a partir de los resultados publicados para polimorfismo, gen, citoquinas, interleucinas, factor de crecimiento tumoral, factor de necrosis tumoral, cáncer de cabeza y cuello, displasia y sus varias combinaciones hasta diciembre 2020. Se siguieron los siguientes criterios de inclusión: los pacientes incluidos fueron diagnosticados por anatomopatólogos; la expresión de diferentes polimorfismos se detectó mediante PCR; las muestras utilizadas en los estudios incluidos deben ser tejido o suero humanos; los artículos de texto completo se redactaron en inglés; los artículos son investigaciones originales. Se excluyen el metanálisis, revisiones, comentarios, editoriales, resúmenes de congresos, estudios experimentales, cartas o informes de casos.

Para la extracción de datos y evaluación dos de los autores evaluaron los artículos completos de forma independiente y doble ciego. Se extrajeron los siguientes datos de cada artículo evaluado nombre del autor, año de publicación, país, tamaño de la muestra, tipo de cáncer, prueba de detección y frecuencia de alelos / genotipos. (Brunotto et al., 2014). Y según las directrices MOOSE (Stroupe et al., 2000). Se estableció una puntuación de 0 (muy baja calidad) y 10 (máxima calidad); Los estudios de baja calidad fueron aquellos con puntuaciones de 0 a 6; calidad media de 6 a 8 y calidad alta para aquellos con una puntuación de 8 a 10. Los estudios de baja calidad no se incluyeron en esta revisión sistemática (Bono et al. 2010). Para el análisis estadístico se utilizaron los OR con sus correspondientes IC del 95% para evaluar la asociación entre cada genotipo y el riesgo de cáncer (Brunotto et al., 2014).

**Resultados:** como resultado de búsqueda se obtuvieron 1874 estudios, se excluyeron 30 duplicados, 1001 quedaron para revisar su calidad de los cuales solo 77 se consideraron elegibles para la evaluación de texto completo y 44 se incluyeron en esta revisión. El total de participantes fue de 7019 casos y 10138 controles. Rango de edad promedio entre 50 y 60 años similar entre casos y controles. La mayoría de los estudios son asiáticos (30), Europa (11), América del Sur (2) y África (1). En esta revisión sistemática, se observó que los siguientes polimorfismos tienen una relación significativa con un mayor riesgo de HNC: IL10 592 AC / CC (IL6 174 GC (Singh et al., 2015), TNF $\alpha$  308 GA, TNF $\alpha$  308 GG, TNF $\beta$  252 B1B1 / B1B2, IL10 1082 AG / GG, TNF $\alpha$  857 CC, TNF $\alpha$  1031 TT, LTA 252, MCP-1 A2518 GG + GA, TGF $\beta$  codón 10 TC, TGF $\beta$  codón 25 GC, SDF-1 801AG, IL4 590, IL18 137, CCL5 28 GC, CCL5 403 CT / TT. Por el contrario, el polimorfismo MMP13 rs2252070 se asocia con una disminución del riesgo de HNC.

**Conclusiones:** Una limitación de este estudio podría ser que la HNC es una neoplasia maligna multifactorial que probablemente surge de interacciones complejas entre mutaciones genéticas y ambientales, diversos determinantes sociales de la salud, lo que se manifiesta en la heterogeneidad de muchos de los estudios. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, nuestros resultados muestran que existe una amplia variedad de moléculas asociadas a procesos inflamatorios que generalmente aumentan el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer de cabeza y cuello. Estos resultados indican que la presencia de variantes mutadas de IL-4, IL-6, IL-8 y SDF-1 están relacionadas con el riesgo de cáncer de cabeza y cuello, probablemente porque las mutaciones modifican la expresión normal de estos genes, generando un entorno favorable, junto con factores ambientales, de modo que las células se conviertan en fenotipos malignos.