



**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL  
ÁREA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
LABORATORIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**“PAPEL DE LA VÍA WNT/  $\beta$ -CATENINA EN LA PROGRESIÓN DE LA  
CARCINOGENÉISIS ORAL”**

**Carolina Javiera Mansilla González.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
REVISIÓN DE LA LITERATURA  
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Nombre: Prof. Dra. Montserrat Reyes Rojas.**

**Adscrito a Proyecto U-INICIA N°UI-024/19  
Santiago - Chile  
2021**





**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL  
ÁREA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
LABORATORIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**“PAPEL DE LA VÍA WNT/  $\beta$ -CATENINA EN LA PROGRESIÓN DE LA  
CARCINOGENÉISIS ORAL”**

**Carolina Javiera Mansilla González.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
REVISIÓN DE LA LITERATURA  
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Nombre: Prof. Dra. Montserrat Reyes Rojas.**

**Adscrito a Proyecto U-INICIA N°UI-024/19  
Santiago - Chile  
2021**

## **AGRADECIMIENTOS.**

Quiero agradecer infinitamente a mi mamá, por todo el apoyo que me brindó en mis años de estudio, asegurando que tuviera todas las herramientas necesarias para lograr mis metas, y el esfuerzo que sé eso conllevó.

A mi papá, por todos los cafés en las largas sesiones de estudio.

A mi hermano, mis abuelos Herminia, Manuel, Juani, Magaly y el resto de mi familia, por sus palabras de aliento, cariño y en algunos casos, por ser mis pacientes.

A mi tutora, la Dra. Montserrat Reyes, por acompañarme y guiarme en este largo proceso de investigación.

A mis queridísimas amigas del colegio, con mención honrosa a Camila y Mahina, que fueron un pilar para mí en momentos donde lo necesitaba.

A los amigos que me deja el paso por la Universidad, sobre todo Felipe, Javiera y Daniela, que sé serán amigos para la vida.

A la tía Nina, por sus consejos y porque sé que dónde quiera que esté, está velando por mí, y a Tomás, un ejemplo de disciplina y esfuerzo.

Al Dr. Devia, Sra. Ángela, Sra. Johanna y Sra. Celeste, por su gran acogida.

A todos los docentes que participaron en mi formación profesional.

Y finalmente, agradecer a mi eterno compañero de estudio, Harry, por estar a mi lado siempre.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1 Carcinoma de células escamosas oral	1
1.2 Displasia oral	3
1.3 Vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina	4
1.4 Relación entre la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina y carcinogénesis oral	6
<b>2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>8</b>
<b>3. OBJETIVO GENERAL</b>	<b>8</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b>	<b>8</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>9</b>
5.1 Selección de artículos	9
5.2 Ligandos Wnt y su relación con carcinogénesis oral	10
5.3 Receptores de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y su relación con carcinogénesis oral	12
5.4 Complejo de destrucción de $\beta$ -catenina y su relación con carcinogénesis oral	13
5.5 $\beta$ -catenina y su relación con carcinogénesis oral	16
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>18</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>26</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>27</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>34</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por el aumento patológico de la multiplicación e invasión celular. Dentro de los cánceres de cabeza y cuello se encuentra el carcinoma de células escamosas oral (COCE), es el más común de todos los cánceres orales y posee altas tasas de mortalidad. La vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina participa en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación celular. Ha sido reportado que la alteración de los componentes de la vía Wnt, sobre todo la translocación nuclear de  $\beta$ -catenina, participarían del desarrollo y progresión de carcinogénesis oral. **Metodología:** Se realizó una revisión de la literatura con búsqueda en las bases de datos Cochrane y PubMed, y literatura gris, que incluyó artículos desde el año 2010 a 2020, en idiomas español e inglés y en muestras de origen humano y murino. **Resultados:** Se recuperaron un total de 203 artículos, de los cuales se seleccionaron 31 para el análisis. Del total de artículos incluidos en la revisión, 8 estudiaron la asociación de ligandos Wnt, 2 estudiaron los receptores de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, 10 el complejo de destrucción  $\beta$ -catenina y 14 estudiaron  $\beta$ -catenina, todos ellos en relación con carcinogénesis oral. **Conclusiones:** El aumento de la expresión de los ligandos Wnt3, Wnt7 y el receptor Frizzled 2 está relacionado al desarrollo y progresión de carcinogénesis oral. El aumento de la proteína GSK3 en su forma inactiva se asocia al desarrollo, progresión e invasión del COCE y participa en la translocación nuclear de  $\beta$ -catenina. El aumento de la expresión de AXIN1 y AXIN2 se relaciona con la progresión de carcinogénesis oral y malignización de lesiones potencialmente malignas, respectivamente.  $\beta$ -catenina participa del desarrollo y progresión de carcinogénesis oral, a través de su estabilización citoplasmática y posterior translocación nuclear actuando como co-factor transcripcional de genes asociados a la proliferación celular. La pérdida de  $\beta$ -catenina en la membrana celular se asocia a la pérdida de adhesión celular y a la progresión de la displasia celular e invasión tumoral en COCE. La vía Wnt/ $\beta$ -catenina, participa en el desarrollo y progresión de la carcinogénesis oral.

## INTRODUCCIÓN

### 1.1 Carcinoma de Células Escamosas Oral

El cáncer es una enfermedad que puede afectar al individuo en diferentes tejidos y órganos de su cuerpo. Se caracteriza por un aumento patológico en la tasa de multiplicación celular y la potencial capacidad de invasión de estas células.

Dentro de los distintos tipos de cáncer existentes se encuentra el cáncer oral, clasificado dentro de los cánceres de cabeza y cuello que, según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de Norteamérica, incluye estructuras anatómicas como labio, los dos tercios anteriores de la lengua, mucosa bucal, piso de la boca, encía superior e inferior, trígono retromolar y paladar duro (Santelices, Cárcamo, Brenner & Montes, 2016). En este grupo encontramos, según la Sociedad Americana del Cáncer (2018) el carcinoma verrucoso, carcinoma de glándulas salivales menores, linfomas, y el carcinoma de células escamosas oral (COCE), este último es el más común, abarcando alrededor de un 90% de todos los casos de cáncer oral reportados (Santelices & cols., 2016), suele tener un mal pronóstico (Fleskens & Slootweg, 2009) y, en la década pasada, se reportó un aumento de 50% en la incidencia de este tipo de cáncer a nivel mundial (Rivera & Venegas, 2014).

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer oral se encuentra principalmente el consumo de alcohol y tabaco, sobre todo tipo *snuff* o *snus*, un producto que consiste en el anteriormente mencionado tabaco, pero pulverizado, y que no se fuma, sino que se mastica. Otros factores de riesgo asociados son: el déficit nutricional, predisposición genética, infecciones, como el virus del papiloma humano (VPH) o por una levadura del género *Candida*, exposición a radiación, por ejemplo, Ultravioleta (UV) principalmente en el cáncer de labio, y riesgo ocupacional (Pires & cols., 2013; Santelices & cols., 2016). Alrededor de 90% de los cánceres orales detectados se pueden asociar a estos factores, que además tienen un efecto sinérgico (Rivera & Venegas, 2014).

A nivel mundial el cáncer oral difiere bastante en su incidencia, incluso hasta 20 veces, dependiendo del continente o país, rango etario o género, pero en promedio, se ubica número 11 entre todas las patologías cancerosas malignas,

siendo más comúnmente prevalente en países del sudeste asiático y algunos países del sur de Europa (Ganthous & Abu Alnaaj, 2017; García-Martín y cols., 2019). Generalmente el diagnóstico de cáncer oral se observa en grupos etarios mayores a 40 años (Rivera & Venegas, 2014). Con respecto al género, esta patología es más prevalente en hombres como consecuencia del mayor consumo de alcohol y tabaco, sin embargo, en los últimos años se ha visto un aumento de esta afección en mujeres. La tasa de mortalidad es considerada alta, para este año (2020) la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproxima que las muertes relacionadas con cáncer oral alcanzarán una cifra superior a los 10 millones de personas, mientras que la sobrevivencia a los 5 años es solo de 50% (Gupta & cols., 2016). En Chile se ha reportado sobrevivencia a los 2 años del 48,3% y solo un 33,9% a los 5 años en pacientes con diagnóstico de COCE (Maraboli & cols., 2018).

La presentación clínica del cáncer oral varía ampliamente, y entre los principales signos o síntomas se encuentran úlceras que no cicatrizan después de dos semanas, con bordes que pueden o no estar indurados, crecimientos exofíticos, bultos anormales que aumentan de tamaño, entre otros. Específicamente en el caso del COCE, también es posible detectar diferentes presentaciones dentro de la misma patología. Comúnmente se observa una lesión tipo úlcera crónica, de tamaño variado, color blanquecino que no se desprende al raspado, rojizo o ambos, indoloro, con bordes indurados, márgenes con relieve y límites no definidos (Muthu, Vaishnavi & Sivadas, 2018).

Los signos y síntomas que podrían acompañar el COCE incluyen sangramiento o hemorragia, movilidad dentaria, dificultad respiratoria y del habla, según su localización, disfagia, trismus, parestesia, problemas para utilizar prótesis previamente confeccionadas y dolor, este último suele ser el motivo de consulta de los pacientes, pero no siempre se encuentra presente, lo cual dificulta el diagnóstico y, por lo tanto, el tratamiento oportuno de esta patología. La ubicación más frecuente de las lesiones de COCE en países occidentales, son los bordes de la lengua y el piso de boca, sobre el 50% de las lesiones se ubican en una de estas dos estructuras anatómicas, pero es posible pesquisarlas en otras áreas de la cavidad oral, como la mucosa bucal, encía, paladar, y en otros sectores de la lengua (Bagan, Sarrion & Jimenez, 2010).



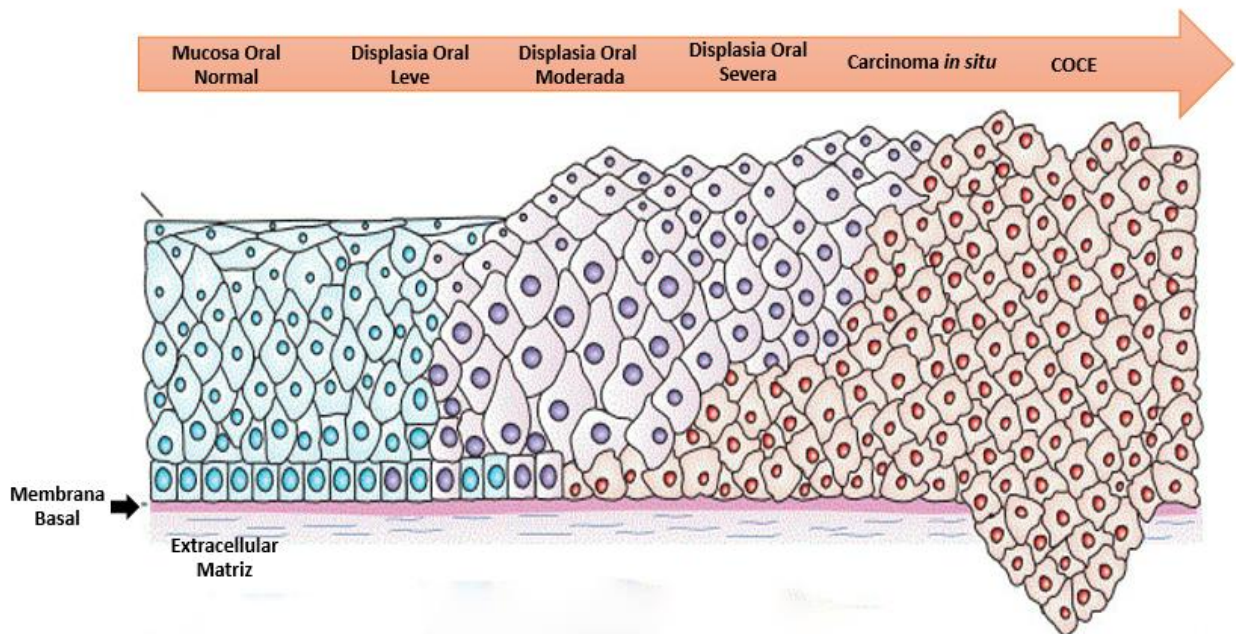
Desde el punto de vista histológico el COCE es un neoplasma derivado, como su nombre lo indica, del epitelio escamoso estratificado de la mucosa oral. La carcinogénesis puede ser asociada a cierto tipo de lesiones que son denominadas desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM), dentro de las cuales destaca la leucoplasia, eritroplasia o leucoeritroplasia, que es una mezcla entre ambas. No todas los DOPM terminan en el desarrollo de cáncer, pero si todos los cánceres evolucionan a partir de una lesión celular, sumado a factores de riesgo y los cambios que esto conlleva, como cambios genéticos acumulados y anomalías en las vías de señalización (Rivera & Venegas, 2014).

Los cambios histológicos que podrían considerarse como potencialmente malignos, antes de que se establezca un carcinoma invasivo, incluyen cambios que aparentan ser reaccionales a nivel de epitelio, como hiperqueratosis, hiperplasia y acantosis, o cambios preneoplásicos, donde encontramos la displasia en sus diferentes niveles, leve, moderada y severa (Rivera & Venegas, 2014).

## **1.2 Displasia oral**

La displasia oral hace referencia a diversos cambios que ocurren en las células, en este caso epiteliales orales, a nivel tanto citológico como arquitectónico. Existen variadas formas de clasificar la displasia, ya que el principal problema que se presenta a la hora de establecer un consenso es la poca reproductibilidad debido a la falta de criterios morfológicos validados, y a la subjetividad que conlleva un observador humano. Uno de los sistemas de clasificación más ampliamente utilizado es el de la OMS del año 2005 (Fleskens & Slootweg, 2009), que clasifica las alteraciones celulares en un espectro que incluye displasia leve, moderada, severa y carcinoma *in situ*, aunque en el año 2017 la OMS menciona otra clasificación que incluye displasia de bajo y alto grado (Woo, 2019). La displasia leve afecta la capa epitelial basal, la moderada hasta 2/3 del epitelio, la severa más de 2/3, pero sin afectar todo el grosor del epitelio, mientras que el carcinoma *in situ* afecta todo el espesor epitelial, pero sin alterar la membrana basal. A medida que aumenta el nivel de severidad de la displasia, también aumenta la probabilidad de que la lesión se malignice hacia COCE llegando a un 43% en el caso de displasia severa (Figura 1) (Ramasubramanian & cols., 2013). Por lo tanto, tener

biomarcadores que permitan un diagnóstico objetivo y precoz de displasia, para llevar a cabo tratamientos y seguimientos oportunos es de importancia para disminuir las tasas de progresión de displasia a COCE. Asociado a esto, se ha planteado que una vía de señalización que podría estar involucrada en la progresión de la displasia oral sería la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, pero actualmente hace falta mayor investigación al respecto.



**Figura 1. Etapas de la Carcinogénesis.** Modificado de (Kelloff and Sigman 2007). En el esquema se destacan las distintas etapas de la carcinogénesis y de los distintos grados de displasia (leve, moderada, severa)

### 1.3 Vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina.

La vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina o vía Wnt canónica participa en la regulación de varios eventos biológicos, como la proliferación, migración y diferenciación celular. La desregulación de esta vía se ha asociado al desarrollo de distintas enfermedades, entre ellas el cáncer y enfermedades degenerativas (Luo y cols., 2007). Los principales componentes de esta vía incluyen:

- Complejo de superficie celular: compuesto por el receptor *Frizzled* (Fzd), que en seres humanos puede ser codificado por 10 genes diferentes (FZD1-FZD10); estos receptores presentan una región amino terminal ubicada

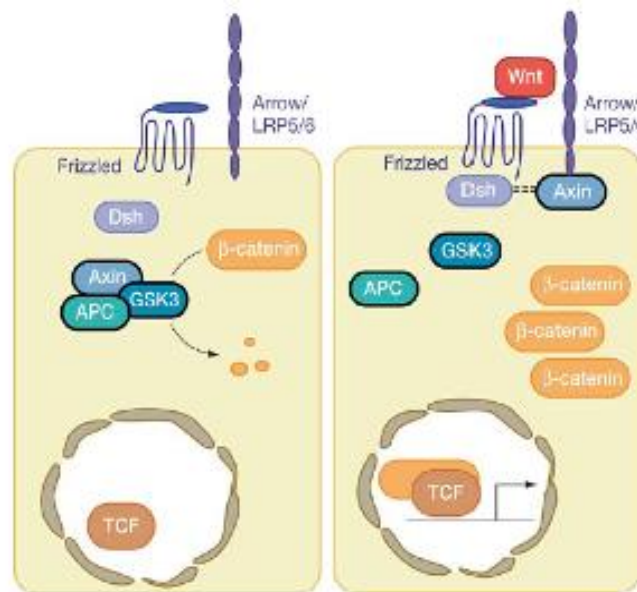
extracelularmente, un dominio rico en cisteína, el cual tiene una alta afinidad por las proteínas Wnt, siete dominios transmembrana (Huang & cols., 2019) y un carboxilo terminal intracelular (Zeng, Cheng & Fu, 2018). El co-receptor de lipoproteína de baja densidad de receptores relacionados con la proteína 5/6 (LRP 5/6), que son proteínas pertenecientes a la familia de receptores de lipoproteína de baja densidad, son 70% idénticas entre sí y estructuralmente se describen como receptores transmembrana de un solo paso (MacDonald & He, 2016). Ambos forman un complejo trimérico al unirse al ligando Wnt (Logan & Nusse, 2004).

- Ligandos Wnt: son una familia de glicoproteínas secretadas, altamente conservadas, hidrofóbicas y ricas en cisteína, que participan en la mediación de la comunicación celular en el desarrollo embrionario y en la homeostasis de tejido adulto. En seres humanos, actualmente, se han identificado 19 ligandos Wnt (Prgomet & cols., 2015; Eubelen & cols., 2018).
- Proteínas intracelulares: *Dishevelled* (Dvl), el complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina, donde se encuentra Axina, caseína quinasa 1 (CK1), quinasa glicógeno sintasa 3 (GSK-3) y *Adenomatous polyposis coli* (APC) (Logan & Nusse, 2004).
- La proteína efectora de la señalización de Wnt:  $\beta$ -catenina (Logan & Nusse, 2004).

A diferencia de otras vías de señalización, que utilizan cascadas de fosforilación o la síntesis de segundos mensajeros, la vía Wnt/ $\beta$ -catenina basa su señalización en la constante síntesis y degradación de su proteína central,  $\beta$ -catenina (Kimelman & Xu, 2006).

De forma simplificada, en ausencia de una señal Wnt,  $\beta$ -catenina se une al complejo de destrucción compuesto por APC/ Axina/ GSK-3/CK1, y posteriormente es fosforilada por la quinasa, lo cual permite la degradación de  $\beta$ -catenina vía proteosoma. De forma contraria, cuando existe una señal, el ligando Wnt se une al receptor Fzd y el co-receptor LRP 5/6, activando a Dvl, lo que conlleva la inhibición del complejo de destrucción y, como consecuencia, la estabilización de  $\beta$ -catenina en el citoplasma, para posteriormente translocarse al núcleo y formar un complejo transcripcional con los factores LEF/Tcf, lo que resulta en la promoción de la

proliferación celular (Figura 2) (Luo & cols., 2007). La activación aberrante de la señalización de Wnt y la posterior estabilización de  $\beta$ -catenina es un evento temprano en muchos modelos de carcinogénesis, (Logan & Nusse 2004), por ejemplo, en carcinoma de colon, estómago o mama (Bian & cols., 2000; Khalil & cols., 2012; Sun & cols., 2012). Debido a estos antecedentes, se ha estudiado la participación de la vía Wnt/  $\beta$ -catenina en el desarrollo de la displasia oral y posteriormente en la progresión hacia COCE.



**Figura 2. Vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina.** Extraído de (Logan and Nusse 2004). En ausencia de señalización Wnt,  $\beta$ -catenina es fosforilada por su complejo de degradación, llevándola a su posterior degradación vía proteosomal (panel izquierdo). Por otra parte, la activación de la vía (panel derecho) causa la inhibición del complejo de destrucción, llevando a la estabilización de  $\beta$ -catenina y su concomitante translocación al núcleo.

#### **1.4 Relación entre la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y la carcinogénesis oral**

En varios carcinomas se ha asociado la transformación maligna con el proceso de transición epitelio mesénquima, en el cual el epitelio está poco diferenciado y con un fenotipo mesenquimático. La transición epitelio mesénquima no solo se ha reportado en casos de progresión de COCE, sino que también en displasia oral, lo cual sugiere que podría ser una forma de identificar tempranamente el desarrollo del carcinoma. Se cree que la activación aberrante de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina inicia este proceso de transición epitelio mesénquima en el COCE, por esta

razón, diversos autores han investigado la posible asociación de la  $\beta$ -catenina, sobre todo a nivel nuclear, tanto con displasia oral como con la malignización de lesiones, y su potencial como biomarcador, no solo de  $\beta$ -catenina, sino que otras proteínas, como E-cadherina, vimentina y APC (Chaw & cols., 2012). La translocación nuclear de  $\beta$ -catenina en las células epiteliales basales marca su función como cofactor de transcripción, pues activa la proliferación de esta capa celular (Alvarado & cols., 2011). El cambio de localización de  $\beta$ -catenina, desde el citoplasma al núcleo, muestra una evidente relación con el grado de severidad de la displasia (Chaw & cols., 2012), y es un evento temprano en la carcinogénesis (Kaur & cols., 2013; González-Moles & cols., 2014). Además, no solo la translocación al núcleo, sino que también los niveles de  $\beta$ -catenina presentes se asocian al grado de severidad, es decir, a mayor cantidad de  $\beta$ -catenina nuclear, mayor es el grado de displasia observado en el tejido y expresión de genes diana asociados con el mantenimiento de rasgos representativos de la displasia oral, como lo son la proliferación, migración e invasión celular. (Reyes, Peña-Oyarzun, Maturana & Torres, 2019). Por lo tanto, es posible pensar en la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y sus componentes no sólo como potenciales biomarcadores tempranos para el diagnóstico, progresión y clasificación de displasia oral, sino que, a futuro, como un blanco terapéutico en el tratamiento anticipado de cáncer oral.

***Por lo tanto, según lo mencionado anteriormente, este trabajo de investigación recopiló la evidencia actualizada sobre el papel de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina y los mecanismos subyacentes que explican su activación aberrante en la carcinogénesis oral.***

## 2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Qué papel cumplen los componentes de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y cuáles son los mecanismos implicados en su activación durante la progresión de la carcinogénesis oral?

## 3. OBJETIVO GENERAL.

Revisar y sintetizar las investigaciones más recientes sobre el papel de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en la progresión de la carcinogénesis oral.

## 4. METODOLOGÍA.

Se realizó una revisión de la literatura con el objetivo de responder a la pregunta de investigación planteada: *¿Qué papel cumplen los componentes de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y cuáles son los mecanismos implicados en el desarrollo de carcinogénesis oral?*, utilizando para esto el formato PICO.

Se llevó a cabo una búsqueda en la literatura actual en las bases de datos Medline/PubMed y Cochrane. También se incluyeron artículos identificados a través del motor de búsqueda Google Scholar. La estrategia de búsqueda se basó en la utilización de términos clave, tanto de vocabulario libre como controlado (*Medical Subject Headings [MeSH]*). Los términos MeSH abarcados dentro de la búsqueda fueron *Mouth Neoplasm*, *Canonical Wnt Pathway*, *Wnt Proteins*, *Frizzled Receptor*,  *$\beta$ -catenin destruction complex* y  *$\beta$ -catenin*. Para cada término se incluyeron los sinónimos o descripciones similares; en el caso de Cochrane, se incluyó el árbol completo de cada término seleccionado. Se utilizaron los términos booleanos AND para incluir dos conceptos diferentes y OR para conceptos que estén asociados o sean reemplazables el uno por el otro.

Criterios de inclusión:

- Estudios clínicos y revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis.
- Literatura gris.
- Artículos tanto en idioma español como inglés.

- Estudios que fueron publicados desde enero del año 2010 en adelante, hasta diciembre de 2020.
- Estudios realizados tanto con muestras de origen humano como murino, con modelos tanto *in vitro* como *in vivo*.
- Se seleccionaron sólo estudios y/o revisiones que permitieron el acceso al texto completo y que presentaron relevancia para esta investigación, es decir, que hicieron referencia a lesiones potencialmente malignas, displasia oral, cáncer oral, COCE, así como también, la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, sus componentes, alteraciones y potencial participación en el desarrollo de carcinogénesis oral. Su relevancia se evaluó a partir de la lectura del resumen disponible para cada estudio y/o revisión.

Criterios de exclusión:

- Estudios clínicos y/o revisiones sistemáticas cuyo año de publicación fue previo al 2010.
- Estudios sobre otro tipo de neoplasia que no fuera COCE y que no afectaran al tejido de mucosa oral.
- Estudios en relación con la vía de señalización Wnt no canónica u otras vías de señalización.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 Selección de artículos**

Se identificaron un total de 203 artículos, 197 a través de las búsquedas realizadas en ambas bases de datos utilizadas, y 6 por medio del motor de búsqueda *Google Scholar*. Del total de artículos, se removieron 105 ya sea por estar duplicados o por no ser pertinentes al tema de análisis, mientras que 4 artículos fueron excluidos por los criterios de exclusión anteriormente establecidos; 2 se encontraban en idioma chino mandarín, 1 presentaba un modelo de estudio en especie felina y 1 no permitía el acceso al texto completo. Se evaluaron los resúmenes de los 94 artículos restantes y se seleccionaron 40 para lectura completa

IDENTIFICACIÓN	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Registros identificados a través de búsqueda en bases de datos (n=197) -PubMed (n=107) -Cochrane Library (n=90)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-left: 100px;">Registros identificados a través de búsqueda de literatura gris (n=6) -Scholar Google (n=6)</div>
SCREENING	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-right: 20px;">Artículos duplicados y no pertinentes (n=105)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-right: 20px;">Total de artículos (n=203)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-right: 20px;">Registros excluidos por criterios anteriormente establecidos (n=4) -Idioma (n=2) -Especie (n=1) -Sin acceso a texto completo (n=1)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-left: 100px;">Títulos y abstractos de registros evaluados (n=94)</div>
ELEGIBILIDAD	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-right: 20px;">Textos completos evaluados para elegibilidad (n=40)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Textos completos excluidos (n=9)</div>
INCLUIDOS	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-left: 100px;">Artículos incluidos en el análisis (n=31)</div>

Tabla 1. Flujo de búsqueda y selección de artículos.

basada en los criterios de inclusión. Posterior a la lectura de estos artículos, 9 de ellos fueron descartados, principalmente por no establecer una relación directa y clara entre la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y carcinogénesis oral, por ejemplo, mencionando la participación de las vías Wnt no canónicas. Finalmente se seleccionaron 31 artículos para la revisión, todos ellos publicados en idioma inglés, entre los años 2010 y 2020 (Tabla 1).

## **5.2 Ligandos Wnt y su relación con carcinogénesis oral.**

De los 31 artículos seleccionados, 8 estudiaron la asociación de los ligandos Wnt con carcinogénesis oral. Con respecto a la ubicación geográfica, 5 fueron realizados en Asia, 2 en América del Sur y 1 en Asia-Europa.



En cuanto a los modelos de estudio utilizados, 4 artículos refieren a ensayos sólo en modelos *ex vivo*, y los 4 restantes tanto modelos *in vitro* como *ex vivo*. En 1 de las investigaciones solo se utilizó una línea celular obtenida desde un laboratorio comercial, en 2 se utilizaron tanto células de laboratorios comerciales como obtenidas a partir de biopsias de pacientes con diagnóstico de COCE, en 4 se cultivaron células sólo a partir de biopsias de pacientes con diagnóstico de COCE, en 3 de ellos además se obtuvieron muestras de tejido adyacente sano, 1 incluyó DOPM, y en 1 ensayo se utilizaron muestras de sangre, muestras de tejido en pacientes con diagnóstico de COCE y muestras de tejido de pacientes sanos.

Respecto a las técnicas de laboratorio utilizadas, estas incluyeron: genotipificación de 9 genes codificantes para proteínas de la vía Wnt, secuenciación del genoma completo, qRT-PCR, qPCR, RT-PCR, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, *western blot*, ensayo de cicatrización de heridas y ensayo de migración celular *Transwell*.

De los artículos seleccionados, 4 estudiaron los ligandos Wnt3 o Wnt3a. Se reportó mayor expresión de mRNA de Wnt3a en tejido de COCE, comparado con tejido sano de control, y además una correlación positiva con otros genes de la vía, como son GSK3- $\beta$ , AXIN1, AXIN2 y Wnt11 (Andrade Filho & cols., 2011). De forma contraria, no se encontró expresión significativa de Wnt3a en células de tejido de COCE en pacientes que al momento de realizar la obtención de muestras se encontraban vivos y presentaban tumores bien diferenciados, a diferencia de la expresión significativa de Wnt3a reportada en muestras de personas con tumores mal diferenciados o fallecidas al momento de la toma de muestras (Marimuthu & cols., 2018). Por otro lado, se reportó expresión aberrante de Wnt3 en DOPM, tales como: liquen plano oral, leucoplasia y leucoplasia verrucosa proliferativa; las dos primeras con expresión citoplásmica y la última con expresión nuclear de Wnt3. En el caso de COCE, se observó expresión proteica tanto en el citoplasma como el núcleo (Nader & cols., 2017). En tejido de mucosa oral sana la expresión de Wnt3a fue baja, mientras que, en tejido de mucosa oral con displasia en sus distintos grados, la expresión de Wnt3a aumentó conforme iba aumentando el grado de displasia oral (Reyes y cols., 2019).

De las investigaciones seleccionadas, 3 estudiaron la expresión del ligando Wnt7, 2 de ellos Wnt7A y 1 de Wnt7B. Tanto los niveles de mRNA como de

expresión proteica de Wnt7a se encontraron significativamente elevados en células tumorales de COCE (Tian & cols., 2018). Se asoció mayores niveles de Wnt7A con un aumento en la migración de las células de COCE inducido por el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF). Además, se estableció una relación entre la expresión de este ligando y el nivel de diferenciación de las células del carcinoma, siendo mayor la expresión de Wnt7A a medida que el tumor se encuentra más pobremente diferenciado (Xie & cols., 2020). Con respecto a Wnt7B, se reportó una correlación entre los niveles de expresión del ligando con la invasión linfovascular del carcinoma, pues se observó que en células tumorales menos diferenciadas había mayor expresión de Wnt7B. Adicionalmente, los pacientes con mayor expresión de Wnt7B tuvieron periodos libres de reincidencia más cortos y una tasa de supervivencia más baja (Shiah y cols., 2014). Por último, 2 de los artículos estudiaron el ligando Wnt11. Se reportó una menor expresión de mRNA de Wnt11 en tejido de carcinoma comparado con tejido sano (Andrade Filho & cols., 2011). Contrariamente, en otro estudio se observó sobreexpresión de mRNA de Wnt11 en un 62,9% de las muestras de COCE estudiadas, mientras que en el 37,1% restante estaba subexpresado (Vincent-Chong & cols., 2012).

### **5.3 Receptores de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y su asociación con carcinogénesis oral.**

De los 31 artículos seleccionados, 2 estudiaron la asociación de los receptores de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina con carcinogénesis oral. Geográficamente, ambos estudios fueron realizados en Asia. En una de estas investigaciones se utilizó solo modelos *in vitro*, mientras que en el otro estudio se utilizaron tanto modelos *in vitro* como *in vivo*, este último utilizando un modelo de ratón (ratones de laboratorio *nude*), los que, por su disminución de linfocitos T y consecuente inhibición del sistema inmune, no generan rechazo a xenotransplantes. Con respecto a las muestras, un estudio reportó solo el uso de líneas celulares de COCE obtenidas en laboratorios comerciales, mientras en el otro estudio se utilizaron tanto líneas celulares comerciales del carcinoma, como líneas celulares humanas obtenidas a partir de biopsias de lengua y su correspondiente tejido adyacente sano.

Las técnicas de laboratorio utilizadas incluyeron qPCR y RT-PCR,

inmunofluorescencia, *western blot*, ensayo de migración Transwell, ensayo de cicatrización de heridas, modelo de tumor xenográfico y ensayo de formación de colonias.

Ambos artículos sobre receptores de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina estudiaron el receptor FZD2. Uno de los estudios indicó que los niveles de expresión de FZD2 están elevados en tejido de carcinoma oral, comparado con tejido adyacente sano. Fue reportado que FZD2 promueve la proliferación de las células tumorales y aumenta la migración e invasión de éstas. Además, al realizar un *knockdown* para FZD2, se observó inhibición tanto de la formación como del crecimiento tumoral (Huang & cols., 2019). Asimismo, en el otro estudio se reportó una correlación positiva entre la capacidad migratoria e invasiva de las células de carcinoma oral, a mayores niveles de expresión de FZD2. También se observó un aumento en la expresión de marcadores de transición epitelio mesénquima (*Snail*, *Slug* y vimentina), en células con sobreexpresión de FZD2 y que este receptor media algunas metaloproteasas, como MMP-2, MMP-9 y MMP-13, importantes para la degradación de matriz extracelular (Zhang & cols., 2015).

#### **5.4 Complejo de destrucción de $\beta$ -catenina y su relación con carcinogénesis oral.**

De las referencias seleccionadas, 10 estudiaron alguno de los componentes del complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina. De estos 10 artículos, 2 fueron revisiones de la literatura y 8 investigaciones originales. Con respecto a su distribución geográfica, 3 fueron realizados en América del Sur, 3 en Asia, 1 en Oceanía, 1 en Europa, 1 en América del Norte y 1 en Asia-América.

Con respecto al tipo de modelo de estudio utilizado en las investigaciones originales, 6 de ellos usaron solo modelos *ex vivo*, y 2 presentaron modelos tanto *ex vivo* como *in vitro*. Las técnicas de laboratorio empleadas incluyeron: qRT-PCR, RT-PCR, *western blot*, inmunohistoquímica, genotipificación de 9 genes codificantes para proteínas de la vía Wnt, inmunoprecipitación, análisis de alta resolución de fusión y zimografía en gel. Las muestras fueron obtenidas, en 6 de las investigaciones originales, de biopsias de pacientes con diagnóstico de COCE, y la mitad incluyó, además, muestras de tejido sano. Adicionalmente, en 2 de estas investigaciones se utilizaron muestras de sangre tanto de individuos sanos como

con diagnóstico de COCE y en 1 se utilizaron líneas celulares comerciales y muestras de tejido con diagnóstico de displasia celular.

Del total de artículos con relación al complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina, 6 estudiaron la proteína GSK3; 5 solo la isoforma GSK3- $\beta$  y 1 tanto a la isoforma GSK3- $\alpha$  como GSK3- $\beta$ . En una de las revisiones de la literatura se reporta que el nivel de GSK3- $\beta$  fosforilado se encuentra elevado en células de carcinoma oral y, por lo tanto, su forma activa (no fosforilada) podría disminuir la transición epitelio mesénquima (Mishra, 2010). Una de las investigaciones originales no solo reportó una expresión significativamente más alta de GSK3- $\beta$  en tejido de carcinoma oral, en comparación con tejido sano, sino que también se observó una marcada presencia citoplasmática de esta proteína, y su correlación positiva con la expresión de otros genes de la vía, como son Wnt3A, AXIN1 y AXIN2 (Andrade Filho & cols., 2011). Ambas isoformas de GSK3 ( $\alpha$  y  $\beta$ ) tienen mayor expresión en COCE comparado con otros tipos de cáncer, siendo la isoforma GSK3- $\beta$  la más inmunorreactiva de las dos. Además, se reportó una relación entre la inactivación progresiva de ambas isoformas con la progresión de esta neoplasia, ya que se observó un aumento en el nivel de expresión de pGSK3- $\alpha/\beta$ , la forma inactiva de la proteína, desde muestras de tejido sano a hiperplasia, y de tumor benigno a carcinoma oral (Mishra & cols., 2015). En otro estudio se reportó la relevancia de GSK3- $\beta$  con la progresión e invasión del carcinoma oral por medio de su inactivación, ya que ésta se correlaciona con la actividad de MMP-9, que es esencial para la degradación de matriz extracelular (Pramanik & cols., 2017). Con respecto a la expresión de GSK3- $\beta$  en muestras de displasia oral, tanto en tejidos de pacientes a través de modelos *ex vivo* como en células de displasia oral en modelos *in vitro* se reportó la expresión de la proteína colocalizando con la proteína EEA1, un marcador de endosomas tempranos, sugiriendo en este artículo que GSK3- $\beta$  es secuestrado en endosomas lo que permite la acumulación citoplasmática de  $\beta$ -catenina y su posterior translocación nuclear en conjunto con un aumento de genes blanco como Ciclina D1 y Survivina (Reyes & cols., 2020). Finalmente, se reportó que tanto los altos niveles de expresión de pGSK3- $\beta$  como GSK3- $\beta$  se asocian con metástasis a los linfonodos cervicales, pero que solo GSK3- $\beta$  puede ser considerado como un predictor metastásico independiente. Por otra parte, el nivel de expresión de pGSK3- $\beta$  se asoció significativamente con un bajo pronóstico de

sobrevida en pacientes con COCE (Matsuo & cols., 2018).

Por otra parte, 3 de los artículos seleccionados estudiaron la proteína APC. En una de las revisiones se describió que la expresión de esta proteína es significativamente diferente al comparar mucosa oral normal con carcinoma oral bien diferenciado; displasia severa y carcinoma oral bien diferenciado; y entre carcinoma bien, moderada y pobremente diferenciado (Pérez-Sayans & cols., 2012). APC se observó con inmunoreactividad moderada y expresión en los dos tercios basales del epitelio en mucosa normal. Se reportó una disminución de la inmunoreactividad y expresión solo en el tercio basal en tejidos con displasia leve, pero hubo un aumento en la inmunoreactividad desde tejido con displasia leve a tejido con displasia moderada-severa y a COCE, siendo en este altamente inmunoreactivo y con un gran aumento en la proporción de células epiteliales con expresión positiva de la proteína. Además, se estableció una correlación significativa entre los patrones de expresión de APC y otras proteínas como  $\beta$ -catenina y Vimentina. La expresión de APC en relación con la invasión del tejido de carcinoma no presentó un patrón con diferencias discernibles entre células invasivas y no invasivas (Chaw & cols., 2012). Por último, se reportó que la mutación de los genes APC podría no jugar un rol importante en el desarrollo de COCE, considerando la baja frecuencia descrita a partir de un escaneo de los genes APC en población de Taiwán (Chang & cols., 2016).

Por otro lado, 2 de los artículos seleccionados estudiaron la proteína Axina (AXIN). Se reportó una asociación significativa de un polimorfismo de nucleótido único en el gen de AXIN2, con un efecto protector para COCE, y una leve asociación con polimorfismo de nucleótido único para el gen de AXIN1. Al comparar la expresión de mRNA para ambas isoformas, se reportó que AXIN1 está significativamente más expresado en COCE que en tejido sano, mientras que AXIN2 se observó de forma similar en ambos tejidos (Andrade Filho & cols., 2011). Por otra parte, se reportó que AXIN2 presenta un aumento en la su expresión citoplásmica al comparar mucosa oral sana con muestras de leucoplasia oral. Además, se describió que la expresión de AXIN2 se asocia con el riesgo de malignización de esta lesión, y que pacientes con alta expresión de esta proteína tenían un pobre rango de sobrevivencia libre de cáncer (Zhang & cols., 2017).

### **5.5 $\beta$ -catenina y su asociación con carcinogénesis oral.**

Del total de referencias seleccionadas, 14 estudiaron la proteína  $\beta$ -catenina. Las investigaciones se llevaron a cabo, en 8 de los artículos, en Asia, 2 en Europa, 3 en América del sur, y 1 en Asia-Europa.

Los modelos de estudio utilizados incluyeron 12 estudios en modelos *ex vivo* y 2 en modelo *in vitro*. Con respecto a las técnicas de laboratorio utilizadas, se describe la inmunohistoquímica, RT-PCR, western blot, ensayos de migración e invasión celular, ensayo de luciferasa y ensayo de actividad de GTPasa. En 12 de los artículos se reporta que las muestras fueron obtenidas de tejido de pacientes con diagnóstico de COCE, 2 de ellos incluyen tejido adyacente sano, y 1 estudio incluye DOPM como la leucoplasia y eritroplasia. En 2 de los estudios, se cultivaron células a partir de líneas celulares comerciales. En 1 de los estudios se utilizaron muestras de tejido con diagnóstico de displasia celular.

Se reportó, de manera consistente, en el 64,2% de las investigaciones relacionadas con  $\beta$ -catenina que, en tejido de mucosa oral normal, esta proteína se observa con tinción positiva homogénea, localizada sólo en la membrana celular, en las capas basales y suprabasales, sin tinción citoplasmática o nuclear (Laxmidevi & cols., 2010; Fujii & cols., 2011; Kaur & cols., 2013; Rosado & cols., 2013; Balasundaram & cols., 2014; Zaid, 2014; Reyes & cols., 2015; Angadi & cols., 2016; Zargarán, 2020). Por otra parte,  $\beta$ -catenina membranosa se observó disminuida en tejidos de carcinoma oral, y, además, se reportó una asociación entre esta disminución con un grado histológico de carcinoma pobremente diferenciado, es decir, en carcinoma bien diferenciado se observó mayor expresión de  $\beta$ -catenina, mientras que, en carcinoma pobremente diferenciado,  $\beta$ -catenina estaba menos expresada, esta pérdida de  $\beta$ -catenina en la membrana se correlacionó con un mayor potencial metastásico (Laxmidevi & cols., 2010; Fujii & cols., 2011; Zaid, 2014; Reyes & cols., 2015; Angadi & cols., 2016). También se reportó un cambio en la localización de  $\beta$ -catenina, ya que en carcinoma oral se expresó principalmente en citoplasma y, en menor medida, en el núcleo (Angadi & cols., 2016; Zargarán, 2020). Por otro lado, si bien la expresión membranosa de  $\beta$ -catenina se reportó como disminuida en carcinoma, no se observó una diferencia significativa entre el nivel de expresión entre pacientes que presentaban metástasis con los que no (de

Almeida & cols., 2010), ni tampoco entre la expresión de  $\beta$ -catenina con las variables clínico-patológicas tanto en pacientes con y sin metástasis (Balasundaram & cols., 2014). De forma contraria, se reportó que  $\beta$ -catenina estaba significativamente asociada con el estadio TNM del tumor, incluyendo el estado de los linfonodos, pero sin relación significativa con la edad, sexo, el tamaño del tumor, recurrencias y el consumo de tabaco o alcohol. Tampoco se logró establecer una correlación entre los niveles de expresión de  $\beta$ -catenina y el pronóstico de sobrevida específicamente relacionado con la enfermedad (Rosado & cols., 2013). De forma similar, se reportó que la pérdida de  $\beta$ -catenina en la membrana de las células de carcinoma se asoció con estadios tardíos de la neoplasia, aumento del peso tumoral, metástasis a linfonodos y menor sobrevida libre de enfermedad, mientras que el acúmulo nuclear de  $\beta$ -catenina se asoció tanto con estadios tardíos como aumento del peso tumoral (Kaur & cols., 2013).

Por otra parte, se estableció una relación de  $\beta$ -catenina con el grado de displasia oral. Se reportó que la expresión de  $\beta$ -catenina en la membrana citoplasmática es mayor en displasia moderada-severa, y luego presenta una marcada disminución desde carcinoma in situ a COCE (Fujii & cols., 2011). Otro estudio indicó que tanto la pérdida de  $\beta$ -catenina membranosa como el acúmulo de esta a nivel nuclear tienen una relación significativa con el avance de las alteraciones desde tejido normal, hiperplasia, displasia a cáncer invasivo (Kaur & cols., 2013). Se reportó expresión citoplásmica de  $\beta$ -catenina en tejido oral con displasia en todas sus capas epiteliales, y un aumento en la expresión de  $\beta$ -catenina nuclear al comparar displasia leve con moderada-severa, lo cual se encontraba directamente relacionado con el aumento en la proliferación celular de estas lesiones (Reyes & cols., 2015). Además, se demostró que, en queratinocitos orales con displasia, los niveles de expresión de  $\beta$ -nuclear, total y no fosforilada (activa) están aumentados comparado con tejido oral normal y también con células de COCE, es decir,  $\beta$ -catenina se acumula en el núcleo en células orales con displasia (Reyes & cols., 2019).

En un estudio se comparó tejido tumoral cercano al frente invasivo y el tejido alejado de este, se reportó que hubo pérdida de  $\beta$ -catenina membranosa en ambos, con mayor pérdida en tejido distante, expresión citoplásmica de  $\beta$ -catenina en >25% de las células neoplásicas en ambos, mayor en tejido distante,  $\beta$ -catenina nuclear

en ambos, mayor en tejido cercano y pérdida de  $\beta$ -catenina membranosa en ambos, en porcentajes similares. Por lo tanto, se asoció la actividad oncogénica de  $\beta$ -catenina con la invasión celular, relacionada con la pérdida de su expresión membranosa (González-Moles & cols., 2016). En el único estudio en modelo *in vitro* se reportó que en células de carcinoma oral con transfección de  $\beta$ -catenina se observó expresión tanto citoplasmática como nuclear de ésta. Las células transfectadas, comparadas con células de carcinoma bien diferenciado sin transfectar, mostraron forma de huso, no formaron colonias con márgenes claros y las interacciones célula-célula no estaban presentes. Además, el número de células invasivas y migratorias fue 5 veces mayor en las que fueron transfectadas con  $\beta$ -catenina. Adicionalmente, estas células presentaron un tiempo mucho menor en el ensayo de cicatrización (Iwai & cols., 2010).

Por último, sólo en uno de los estudios, reportó en forma contraria a los estudios anteriormente señalados, que la expresión de la proteína en COCE no es significativamente mayor al compararlo con tejido de mucosa oral normal (Marimuthu & cols., 2018).

## 6. DISCUSIÓN

Se analizaron 31 artículos con el objetivo de actualizar y sintetizar la información disponible con respecto al rol de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en la progresión de la carcinogénesis oral, por lo que se incluyeron estudios relacionados con DOPM, displasia oral en diversos grados y COCE. Se describió la participación de los distintos componentes de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina tanto durante desarrollo como en el avance de la carcinogénesis oral.

A través del análisis de la literatura actual, se pudo encontrar diferencias entre los reportes sobre los niveles de expresión del ligando Wnt3/Wnt3a, el cual fue el ligando más estudiado. Esto se puede deber, principalmente, al estadio en el que se encuentran las muestras de COCE utilizadas en los estudios, así como también, la técnica de laboratorio utilizada para medir la expresión del ligando y la obtención de la muestra. Mientras en un estudio se reporta que la expresión de mRNA del ligando está aumentada en muestras de COCE en comparación a



muestras control (Andrade Filho & cols., 2011), en otro se hace la diferenciación entre el carcinoma bien diferenciado con muestras obtenidas de pacientes vivos, donde la expresión de Wnt3a fue baja, en comparación a muestras de carcinoma pobremente diferenciado obtenidas de pacientes fallecidos, las cuales tuvieron alta expresión del ligando (Marimuthu & cols., 2018). Por otra parte, se reporta el aumento de la expresión del ligando Wnt3a tanto en DOPM (Nader & cols., 2017) como en tejidos de pacientes diagnosticados con displasia oral en sus distintos grados (Reyes & cols., 2019), lo cual podría sugerir la participación temprana del ligando Wnt3/Wnt3a en carcinogénesis oral y también la posibilidad de utilizar esta proteína como un biomarcador para el diagnóstico de estas patologías o, incluso, establecer un método más objetivo para estandarizar el diagnóstico de displasia oral, lo cual sería de gran utilidad y apoyo en el diagnóstico histopatológico de estas lesiones.

Por otra parte, en el caso del ligando Wnt7a y Wnt7b, los reportes son consistentes, ya que reportan un aumento del nivel proteico de estos ligandos a partir de *western blot*, en muestras de COCE. (Tian & cols., 2018; Xie & Cols., 2020; Shiah & cols., 2014). Además, en el caso de Wnt7a, uno de los artículos establece que sus niveles aumentan a medida que el tumor está más pobremente diferenciado (Xie & Cols., 2020) y otro artículo establece la correlación de mayores niveles de Wnt7b con invasión linfovascular y reducción en el pronóstico de sobrevida (Shiah & cols., 2014). Por lo tanto, no solo es posible proponer la participación del ligando en el desarrollo y progresión de carcinogénesis oral, sino que también podría proyectarse este ligando como un predictor en el pronóstico de la patología. Por último, existen reportes contradictorios con respecto al ligando Wnt11, ya que en un estudio la expresión del mRNA se encontró elevada al compararlo con tejido sano (Andrade Filho & cols., 2011) mientras que en otro estudio se reportaron diferencias de expresión entre las muestras utilizadas (Vincent-Chong & cols., 2012). Se debe considerar que en estos estudios se analizó el mRNA y no el nivel de expresión proteico del ligando. Además, no se indica el grado de diferenciación en que se encuentran las muestras estudiadas, por lo tanto, se podría asociar la falta de consistencia en los resultados a la no especificación del grado de diferenciación de las muestras.

Es importante considerar que la investigación en relación con los ligandos

Wnt y su participación en carcinogénesis oral es relativamente nueva, por lo tanto, es de esperar que no existen resultados concluyentes en los artículos analizados, y que se requiera mayor investigación al respecto. Si bien es posible establecer cierta relación entre el aumento de la expresión del ligando Wnt con la progresión de la carcinogénesis, aún no se ha descrito la manera exacta en la que estas proteínas estarían participando.

En el caso de los receptores de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, los artículos señalan solo a FZD2 como el principal asociado a carcinogénesis oral. Se menciona que los niveles de expresión génica de esta proteína están aumentados, comparado con tejido sano (Huang & cols., 2019), y además se estableció a este receptor como un promotor de la proliferación, migración e invasión celular, al ser correlacionado con niveles de expresión proteica de biomarcadores de cáncer, como son marcadores de transición epitelio-mesénquima y metaloproteasas (Zhang & cols., 2015; Huang & cols., 2019). A partir de esto, se podría establecer la participación del receptor FZD2 en la carcinogénesis oral a través de la mediación de otros elementos, como proteínas o enzimas y, además, se podría proyectar a futuro su uso no solo como biomarcador, sino que también como blanco terapéutico, ya que también se reporta que su *knockdown* inhibe tanto la formación como el crecimiento tumoral (Huang & cols., 2019). Cabe mencionar que los reportes sobre este receptor también son relativamente nuevos, por lo tanto, hace falta mayor investigación para establecer relaciones directas entre la alteración de los niveles de FZD2 y carcinogénesis oral y también, investigar otros receptores Frizzled y su posible asociación con el desarrollo y progresión de la carcinogénesis oral.

En relación con el complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina, se reporta su asociación con el desarrollo de la carcinogénesis oral mediante la participación de sus diversos componentes. Los niveles de la proteína GSK3 en sus isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  se encontraron elevados en muestras de tejidos de COCE comparado con tejido sano (Andrade Filho & cols., 2011). De la misma forma se reportó que específicamente la forma fosforilada o inactiva de GSK3- $\beta$  se encuentra aumentada en estas muestras (Mishra & cols., 2010) y, además, se reportó que esta inactivación es progresiva a medida que avanza la neoplasia (Mishra & cols., 2015). Adicionalmente, se relacionó GSK3- $\beta$  con la progresión e invasión del carcinoma (Pramanik & cols., 2017), metástasis a linfonodos cervicales y, cuando se

encuentran altos niveles de la proteína inactiva, se asoció a pronósticos de supervivencia más pobres (Matsuo & cols., 2018). Por otra parte, tanto en muestras de pacientes con displasia oral como en líneas celulares, se reportó que GSK3- $\beta$  se encuentra secuestrado en complejos endosomales, lo cual permite la translocación de  $\beta$ -catenina al núcleo propiciando su actividad de cofactor transcripcional de genes relacionados a la proliferación celular en estas muestras (Reyes & cols., 2019). A partir de esta información se podría establecer que específicamente la presencia de GSK3- $\beta$  inactiva participaría en el desarrollo y progresión de las distintas etapas de la carcinogénesis oral, ya que no solo están aumentados sus niveles de expresión, sino que esto sucede de forma progresiva, es decir, mientras menos diferenciada o más avanzada se encuentre la neoplasia, mayor es la expresión de esta proteína en su forma fosforilada y peor es el pronóstico del paciente. Por esta razón, podría proyectarse como un blanco terapéutico, por ejemplo, al activar GSK3 por medio de la desfosforilación de esta, y/o biomarcador más específico para esta neoplasia, o como predictor más certero del pronóstico de esta patología. Además, se reporta la participación de GSK3- $\beta$  en la traslocación nuclear de  $\beta$ -catenina, lo cual se sabe es un evento importante en el desarrollo y progresión de carcinogénesis oral, ya que conlleva el aumento desregulado del crecimiento y división celular, por lo tanto, esto podría evidenciar de qué forma la alteración de GSK3- $\beta$  estaría interviniendo en este proceso patológico.

Con respecto a APC, otro de los componentes del complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina, existen diferentes reportes en la literatura. Se ha observado una expresión aumentada de esta proteína, de forma progresiva, desde tejido de mucosa oral sana hacia displasia severa, COCE bien, moderada y pobremente diferenciado (Pérez-Sayans & cols., 2012) (Chaw & cols., 2012), proponiendo a la proteína como un marcador de progresión tumoral. Sin embargo, en otro artículo, se reporta la baja frecuencia de mutaciones presentes en APC en carcinoma oral, sugiriendo que no juega un rol relevante en carcinogénesis oral (Chang & cols., 2016). Se debe considerar que una de las investigaciones es una revisión de la literatura que incluye artículos con más de 20 años de antigüedad, por lo que la diferencia entre los reportes podría deberse a esto, ya que no es información actualizada ni experimental original. También cabe destacar que no se utilizan los mismos modelos de estudio en las investigaciones originales, ya que en una se

utilizó técnica de inmunohistoquímica para medir la inmunoreactividad de la proteína en distintos tejidos, lo cual fue evaluado por dos observadores, mientras que en el otro se realizó un escaneo genético del gen APC y mutaciones, y solo incluyó población de Taiwán. Estos reportes contradictorios sugieren la necesidad de mayor investigación respecto a APC y carcinogénesis oral.

Por otro lado, con respecto a la proteína Axina, una de las investigaciones reportó que la expresión de mRNA de la proteína, específicamente AXIN1 se encuentra elevada al comparar tejido sano con COCE, mientras que la expresión de AXIN2 no tuvo diferencias entre tejido sano o neoplásico (Andrade Filho & cols., 2011). Sin embargo, en otro artículo se indica que la expresión de AXIN2 estaría elevada en leucoplasia oral y que se asociaría tanto con potencial de malignización como con menor sobrevida libre de cáncer (Zhang & cols., 2017). Se debe consignar que, en el caso del primer artículo, se refiere a la expresión de AXIN1 y AXIN2 evaluada por medio de inmunohistoquímica en muestras de COCE, pero se realizó también un análisis de expresión de estos genes, seleccionados por genotipificación de polimorfismo de nucleótidos únicos. En el segundo artículo la expresión se evaluó en DOPM, y no carcinoma. Esto podría indicar una relación entre AXIN1 y COCE, mientras que en el caso de AXIN2, pareciera estar más relacionada con DOPM, con la malignización de estas y también con el pronóstico y expectativa de vida del paciente. Se debe considerar que la cantidad de artículos referentes a esta proteína es limitada, por lo tanto, estos resultados no son concluyentes, sino más bien un reporte inicial de la potencial asociación de Axina con carcinogénesis oral, y hace falta mayor investigación al respecto.

Por último, el componente de la vía que presenta mayor cantidad de reportes en la literatura es  $\beta$ -catenina. Los artículos estudian principalmente la expresión de la proteína tanto en muestras de COCE como en displasia oral y DOPM con o sin displasia. En tejido de mucosa oral sana,  $\beta$ -catenina se expresa de forma homogénea solamente en la membrana citoplasmática (Laxmidevi & cols., 2010; Fujii & cols., 2011; Kaur & cols., 2013; Rosado & cols., 2013; Balasundaram & cols., 2014; Zaid, 2014; Reyes & cols., 2015; Angadi & cols., 2016; Zargarán, 2020), lo cual es ampliamente aceptado en la literatura. Por otra parte, la mayoría de los artículos seleccionados, indican que la expresión de  $\beta$ -catenina en la membrana no solo disminuye de forma progresiva mientras más pobremente diferenciado se

encuentre el carcinoma (Laxmidevi & cols., 2010; Fujii & cols., 2011; Zaid, 2014; Reyes & cols., 2015; Angadi & cols., 2016) sino que también cambia su localización dentro de la célula tanto desde la membrana hacia el citoplasma, como del citoplasma hacia el núcleo (Angadi & cols., 2016; Zargarán, 2020). Sabemos que los niveles de  $\beta$ -catenina son regulados por el complejo de destrucción, y su presencia nuclear se debe al acúmulo de esta proteína en el citoplasma, provocada principalmente por la activación de la vía mediante ligando. Tampoco podemos descartar una mutación en la misma  $\beta$ -catenina que impida su correcta degradación. Cualquiera sea el caso, en general, se reporta un aumento de sus niveles a nivel citoplasmático, y una posterior translocación y acumulación a nivel nuclear, por lo cual participaría en el desarrollo y progresión de la carcinogénesis oral, ya que esto propicia un estado exacerbado de proliferación y migración celular, que son las principales características del desarrollo de un cáncer.

Por otra parte, existen reportes contradictorios con relación a  $\beta$ -catenina y metástasis, pues no se establece asociación entre los artículos analizados. Uno de tres artículos reporta que  $\beta$ -catenina está significativamente asociada con el estadio TNM del tumor, incluyendo metástasis, y también la supervivencia del paciente (Rosado & cols., 2013), mientras que los otros dos artículos analizados no reportaron diferencias significativas estudiando los mismos eventos (de Almeida & cols., 2010; Balasundaram & cols., 2014). Estas diferencias se pueden producir por múltiples razones; los métodos utilizados para medir la expresión de  $\beta$ -catenina suelen ser subjetivos, ya que dependen de uno o más observadores, y semicuantitativos. Además, dentro de un mismo tumor, los niveles de expresión pueden variar dependiendo de la zona de la cual fue obtenida la muestra, por ejemplo, si es el frente invasivo o si está más alejado de este. En estos 3 artículos mencionados, solo uno de ellos especifica que la zona del tumor evaluada fue el frente invasivo, determinado por dos observadores, mientras los otros solo se refieren al grado de diferenciación del tumor, y no la zona evaluada. Todos los reportes utilizaron un método semicuantitativo para evaluar la expresión de  $\beta$ -catenina, basado en la observación al microscopio óptico a partir de técnicas de inmunohistoquímica. Por lo tanto, a partir de la información disponible actualmente no es posible establecer una relación concluyente entre  $\beta$ -catenina y metástasis, y se requiere mayor investigación al respecto.

Por otra lado, se ha asociado la pérdida de  $\beta$ -catenina en la membrana celular con estadios tardíos del carcinoma, y las características patológicas asociadas a esto (Kaur & cols., 2013), lo cual se podría relacionar a la ubicación fisiológica de esta proteína, ya que en tejido sano se sabe que  $\beta$ -catenina se encuentra en la membrana y que participa de la adhesión celular, por lo tanto, su ausencia en la membrana está relacionada con la pérdida de adhesión y como consecuencia un aumento en la invasión celular, lo cual es apoyado por uno de los estudios (González- Moles & cols., 2016). En cierta medida, esto es contradictorio con los reportes que no encontraron una relación directa entre  $\beta$ -catenina y metástasis, sin embargo, podría existir participación temprana de la proteína en la pérdida de continuidad de la membrana celular a partir de la disminución de adhesión, más no en el avance en estadios más tardíos del tumor como la metástasis.

Por otro lado, en displasia oral se reportó una disminución progresiva de  $\beta$ -catenina membranosa (Fujii & cols., 2011), en conjunto con un aumento progresivo de la misma proteína a nivel citoplasmático y nuclear (Kaur & cols., 2013; Reyes & cols., 2015). A nivel nuclear se reportó que incluso estaba aumentado al compararlo no solo con tejido oral sano, sino que también con células de COCE (Reyes & cols., 2019). A partir de esta información podríamos establecer que  $\beta$ -catenina participa en la progresión de displasia oral, por medio de su acumulación nuclear, lo que genera un estado descontrolado de proliferación celular. La pérdida de esta proteína a nivel de la membrana, en conjunto con un aumento de su expresión a nivel nuclear a medida que aumenta la severidad de la displasia oral podría ser un marcador fiable, el cual permitiría tener un seguimiento prematuro de lesiones displásicas previo a que se malignicen. También, se podría proyectar la realización de una clasificación de displasia más objetiva, que se base en la cuantificación de los niveles de expresión de  $\beta$ -catenina y su ubicación a nivel celular.

Finalmente, de forma contraria a todo lo reportado anteriormente, solo un artículo señala que los niveles de  $\beta$ -catenina no se diferencian de forma significativa entre muestras de COCE y mucosa oral sana (Maritmuthu & cols., 2018). Una de las posibles razones para que ocurra esto es que la alteración de  $\beta$ -catenina no participe en todos los estadios del carcinoma, ya que en este estudio no se especifica si las muestras fueron obtenidas de tumores en estadios iniciales, tardíos, con o sin metástasis. Además, sólo es un estudio el que reporta diferencias no

significativas entre muestras con un número limitado de sujetos de muestra.

En concordancia a lo expuesto anteriormente, esta revisión de la literatura presentó ciertas limitaciones, siendo la principal que el tema de estudio es relativamente nuevo, y que, por ende, muchas de las investigaciones incluidas no presentaban resultados totalmente concluyentes, es decir, que se requiere mayor investigación para establecer concretamente la relación existente entre los distintos componentes de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, y determinar de qué forma participan en el progreso de la carcinogénesis oral. Además, se debe mencionar la diferencia que existe en la metodología de estudio utilizada por distintas investigaciones dentro de un mismo componente de la vía, por ejemplo, al medir expresión genética o expresión proteica, lo que no permite realizar comparaciones directas o, por ejemplo, la falta de especificación del grado de diferenciación celular del tumor o la zona de la cual se tomó la muestra observada en algunos de los estudios. Las investigaciones presentadas, en general, reportan el aumento en la expresión de algún componente de la vía, ya sea en carcinoma oral, displasia o en DOPM, más no establecen con exactitud de qué forma estas alteraciones participan en el desarrollo y progreso de carcinogénesis oral. Si bien existe una participación de la vía en el desarrollo del cáncer oral, nuevas y más completas investigaciones son necesarias para determinar el rol de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en la progresión de la carcinogénesis oral.

## 7. CONCLUSIONES

1. El ligando Wnt3a participaría en el desarrollo y progresión de displasia oral, la malignización de lesiones orales potencialmente malignas y el desarrollo y progresión de carcinogénesis oral, en tumores pobremente diferenciados.
2. Existe correlación entre el aumento Wnt7a y la disminución en el grado de diferenciación del tumor, y Wnt7b e invasión celular y peor sobrevida. El ligando Wnt7a/Wnt7b podría participar en el desarrollo y progresión de carcinogénesis oral.
3. El receptor FZD2 participaría en el desarrollo y progresión de la carcinogénesis oral por medio de la mediación de elementos relacionados con la transición epitelio-mesénquima.
4. Se asocia el aumento del nivel de expresión de la proteína GSK3, sobre todo en su forma inactiva, con el desarrollo, progresión e invasión de COCE y se establece su participación en la traslocación nuclear de  $\beta$ -catenina.
5. El aumento de expresión de AXIN1 se relaciona con el desarrollo y progresión de carcinogénesis oral, mientras AXIN2 se relaciona con la malignización de lesiones potencialmente malignas y el pronóstico del paciente.
6.  $\beta$ -catenina participa en el desarrollo y progresión tanto de displasia como carcinogénesis oral, por medio de su acumulación citoplasmática y posterior translocación nuclear, lo cual promueve un estado exacerbado de proliferación celular. La pérdida de  $\beta$ -catenina membranosa disminuye la adhesión y propicia la invasión celular del tumor oral a otros tejidos.
7. Existen variadas investigaciones que relacionan la activación de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y el desarrollo de la carcinogénesis oral, si bien la participación de  $\beta$ -catenina es clave en este proceso, nuevas investigaciones son necesarias para aclarar el papel de los otros componentes de esta vía de señalización y el proceso de carcinogénesis oral.



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Alvarado CG, Maruyama S, Cheng J, Ida-Yonemochi H, Kobayashi T & cols. (2011). Nuclear translocation of  $\beta$ -catenin synchronized with loss of E-cadherin in oral epithelial dysplasia with a characteristic two-phase appearance. *Histopathology* vol. 59; 283-291.
- Andrade Filho PA, Letra A, Cramer A, Prasad JL, Garlet GP & cols. (2011). Insights from Studies with Oral Cleft Genes Suggest Associations between WNT-pathway Genes and Risk of Oral Cancer. *J Dent Res* vol. 90(6);740-746.
- Angadi P, Patil P, Angadi V, Mane D, Shekar S & cols. (2016). Immunoexpression of Epithelial Mesenchymal Transition Proteins E-Cadherin,  $\beta$ -Catenin, and N-Cadherin in Oral Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Surgical Pathology* vol. 24(8); 696-703.
- Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y (2010). Oral Cancer: Clinical Features. *Oral Oncology* vol. 46; 414-417.
- Balasundaram P, Singh M, Dinda A, Thakar A, Yadav R (2014). Study of  $\beta$ -catenin, E-cadherin and vimentin in oral squamous cell carcinoma with and without lymph node metastases. *Diagnostic Pathology* vol. 9; 145-151.
- Bian YS, Osterheld MC, Bosman FT, Fontolliet C, Benhattar J. 2000. Nuclear accumulation of betacatenin is a common and early event during neoplastic progression of barrett esophagus. *Am J Clin Pathol.* Vol. 114(4);583-590.
- Bai Y, Sha J, Kanno T (2020). The Role of Carcinogenesis-Related Biomarkers in the Wnt Pathway and Their Effects on Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT) in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers* vol. 12; 555.
- Chaw SY, Abdul Majeed A, Dalley AJ, Chan A, Stein S & cols. (2012). Epithelial to mesenchymal transition (EMT) biomarkers – E-cadherin, beta-catenin, APC and Vimentin – in oral squamous cell carcinogenesis and transformation. *Oral Oncology* vol. 48; 997-1006.

- De Almeida R, Dantas E, Borges J, Mazutti F & Batista R (2010). Correlation of  $\beta$ -catenin expression and metastasis in tongue squamous cell carcinoma. *Acta Cirúrgica Brasileira Vol. 25 (6); 513-517.*
- Eubelen M, Bostaille N, Cabochette P, Gauquier A, Tebabi P & cols. (2018) A molecular mechanism for Wnt ligands-specific signaling. *Science vol. 361, n. 6403.*
- Fleskens S, Slootweg P (2009). Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. *BioMed Central vol. 1 (11).*
- Fujii M, Katase N, Lefeuvre M, Gunduz M, Rivera R & cols. (2011). Dickkopf (Dkk)-3 and b-catenin expressions increased in the transition from normal oral mucosal to oral squamous cell carcinoma. *J Mol Hist vol. 42:499–504.*
- García-Martín JM, Varela-Centelles P, González M, Seoane-Romero JM, Seoane J & cols. (2019). Epidemiology of oral cancer. *Oral Cancer Detection;*, 81-93.
- Ghantous Y, Abu Elnaaj I (2017). Global incidence and risk factors of oral cancer. Recuperado de: <https://europepmc.org/article/med/29072384#abstract>
- González-Moles MA, Ruiza-Ávila I, Gil-Montoya JA, Plaza-Campillo J, Scully C. (2014).  $\beta$ -Catenin in oral cancer: An update on current knowledge. *Oral Oncology; en prensa.*
- González-Moles MA, Gil-Montoya JA, Martín-Salvago MD, Ruiz-Ávila I, Plaza-Campillo JJ & cols. (2016). Implications of Differential Expression of  $\beta$ -Catenin in Oral Carcinoma. *Anticancer Research vol. 36; 1599-1604.*
- Gupta N, Gupta R, Acharya AK, Patthi B, Goud V & cols. (2016). Changing trends in oral cancer- a global scenario. *Nepal Journal of Epidemiology vol. 6(4); 613-619.*
- Huang L, Luo EL, Xie J, Gan RH, Ding LC & cols. (2019). FZD2 regulates cell proliferation and invasion in tongue squamous cell carcinoma. *Int. J. Biol. Sci., Vol. 15 (11); 2330-2339.*

- Iwai S, Yonekawa A, Harada C, Hamada M, Katagiri W & cols. (2010). Involvement of the Wnt- $\beta$ -catenin pathway in invasion and migration of oral squamous carcinoma cells. *International Journal Of Oncology* vol. 37; 1095-1103.
- Khalil S, Tan GA, Giri DD, Zhou XK, Howe LR. (2012). Activation status of wnt/ $\beta$ -catenin signaling in normal and neoplastic breast tissues: Relationship to her2/neu expression in human and mouse. *PLoS ONE*.
- Kaur J, Sawhney M, DattaGupta S, Shukla NK, Srivastava A, & cols. (2013). Clinical Significance of Altered Expression of b-Catenin and E-Cadherin in Oral Dysplasia and Cancer: Potential Link with ALCAM Expression. *PLoS ONE* 8(6).
- Kimelman D, Xu W (2006).  $\beta$ -catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene* vol. 25; 7482-7491.
- Laxmidevi L, Angadi P, Pillai R & Chandreshekar C (2010). Study of  $\beta$ -catenin, E-cadherin and vimentin in oral squamous cell carcinoma with and without lymph node metastases. *Journal of Oral Science* vol. 52 (4); 633-640.
- Logan CY, Nusse R (2004). The Wnt Signaling Pathway in Development and Disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* Vol. 20; 781-810.
- Luo J, Chen J, Deng Z, Luo X, Song W & cols. (2007). Wnt signaling and human diseases: what are the therapeutic implications? *Laboratory Investigation* vol. 87; 97-103.
- Maraboli S, Adorno D, Maturana A, Rojas G, Fuentes M & cols. (2018) Survival of oral squamous cell carcinoma: report of the University of Chile. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* Vol. 11(3); 147-151.
- Marimuthu M, Andiappan M, Wahab A, Muthusekhar MR, Balakrishnan A & cols. (2018). Canonical Wnt pathway gene expression and their crinical correlation in oral squamous cell carcinoma. *Indian Journal of Dental Research* Vol. 20(3); 291-297.

- Matsuo F, Andrade M, Loyola A, da Silva S, Silva M & cols. (2017). Pathologic significance of AKT, mTOR, and GSK3 $\beta$  proteins in oral squamous cell carcinoma-affected patients. *Virchows Archiv vol. 472; 983–997.*
- Mishra R (2010). Glycogen synthase kinase 3 beta: can it be a target for oral cancer. *Molecular Cancer vol. 9; 144-159.*
- Mishra R, Nagini S, Rana A (2015). Expression and inactivation of glycogen synthase kinase 3 alpha/ beta and their association with the expression of cyclin D1 and p53 in oral squamous cell carcinoma progression. *Molecular Cancer vol, 15; 20-36.*
- Muthu K, Vaishnavi V, Sivadas G (2018). Warning Signs and Symptoms of Oral Cancer and its Differential Diagnosis. *J Young Pharm vol. 10(2); 138-143.*
- Nader N, Gataa I, Mohammad D, Garib B (2017). CD34 and Wnt3 expression in potentially malignant oral disorders. *J Bagh College Dentistry Vol. 29(3).*
- Pérez-Sayáns M, Suárez-Peñaranda J, Herranz-Carnero M, Gayoso-Diz P, Barros-Angueira F & cols. (2012). The role of the adenomatous polyposis coli (APC) in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology vol. 48; 56-60.*
- Pires F, Ramos AB, de Oliveira JBC, Tavares AS, da LUZ PSR y cols. (2013). Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single Oral Pathology service during an 8-year period. *Journal of Applied Oral Science vol. 21(5); 460-467.*
- Pramanik K, Nagini S, Singh A, Mishra P, Kashyap T & cols. (2017). Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  mediated regulation of matrix metalloproteinase-9 and its involvement in oral squamous cell carcinoma progression and invasion. *Cellular Oncology vol. 41; 47-60.*
- Prgomet Z, Axelsson L, Lindberg P, Andersson T (2015). Migration and invasion of oral squamous carcinoma cells is promoted by Wnt5a, a regulator of cancer progression. *J Oral Pathol Med vol. 44; 776–784.*

- Ramasubramanian A, Ramani P, Sherlin HJ, Premkumar P, Natesan A y cols. (2013). Immunohistochemical evaluation of oral epithelial dysplasia using cyclin D-1, p27 and p63 expression as predictors of malignant transformation. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* vol. 4(2); 349-358.
- Reyes M, Rojas-Alcayaga G, Maturana A, Aitken J, Rojas C & cols. (2015). Increased nuclear  $\beta$ -catenin expression in oral potentially malignant lesions: A marker of epithelial dysplasia. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Vol 20 (5);540-6.*
- Reyes M, Peña-Oyarzún D, Maturana A, Torres VA (2019). Nuclear localization of  $\beta$ -catenin and expression of target genes are associated with increased Wnt secretion in oral dysplasia. *Oral Oncology* vol. 94; 58-97.
- Reyes M, Peña-Oyarzún D, Silva P, Venegas S, Criollo A & cols. (2020). Nuclear accumulation of  $\beta$ -catenin is associated with endosomal sequestration of the destruction complex and increased activation of Rab5 in oral dysplasia. *FASEB Journal* 00; 1-17.
- Reyes M, Flores T, Betancur D, Peña-Oyarzún D, Torres V (2020). Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in oral carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci. vol. 21; 4682.*
- Rivera C, Venegas B (2014). Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma. *Oncology Letters* vol. 8; 7-11.
- Rosado P, Laquerica-Fernández P, Fernández S, Allonca E, Villallaín L & cols. (2013). E-cadherin and  $\beta$ -catenin expression in well-differentiated and moderately differentiated oral squamous cell carcinoma: relations with clinical variables. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* vol. 51; 149-156.
- Sakamoto T, Kawano S, Matsubara R, Goto Y, Jinno T y cols. (2017). Critical roles of Wnt5a–Ror2 signaling in aggressiveness of tongue squamous cell carcinoma and production of matrix metalloproteinase-2 via DNp63b-mediated epithelial–mesenchymal transition. *Oral Oncology* vol. 69; 15–25.
- Santelices MJ, Cárcamo M, Brenner C, Montes R (2016). Cáncer Oral en Chile. Revisión de la literatura. *Rev. Med. Chile* vol. 144; 766-770.

- Shiah SG, Hsiao JR, Chang WM, Chen YW, Jin YT y cols. (2014). Downregulated miR329 and miR410 Promote the Proliferation and Invasion of Oral Squamous Cell Carcinoma by Targeting Wnt-7b. *Cancer Res vol. 74(24)*.
- Sociedad Americana del Cáncer (2018). Acerca del Cáncer de Orofaringe y de Cavidad Oral. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/acerca/que-es-cancer-de-cavidad-oral.html>
- Sun GY, Wu JX, Wu JS, Pan YT, Jin R (2012). Caveolin-1, e-cadherin and beta-catenin in gastric carcinoma, precancerous tissues and chronic non-atrophic gastritis. *Chin J Cancer Res. Vol. 24(1);23-28*.
- Tian J, Cui X, Feng Y, Gu L (2018). Inhibition of WNT7A- $\beta$ -catenin signaling pathway sensitizes oral squamous cell carcinoma to cisplatin. *Int J Clin Exp Pathol vol. 11(10);4926-4933*.
- Vijayakumar G, Narwal A, Komboj M, Sen R (2020). Association of SOX2, OCT4 and WNT5A Expression in Oral Epithelial Dysplasia and Oral Squamous Cell Carcinoma: An Immunohistochemical Study. *Head and Neck Pathology, Springer Nature 2020*.
- Vincent-Chong VK, Ismail SM, Rahman ZAA, Sharifah NA, Anwar A y cols. (2012). Genome-wide analysis of oral squamous cell carcinomas revealed over expression of ISG15, Nestin and WNT11. *Oral Diseases vol. 18; 469–476*.
- Woo SB (2019). Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head and Neck Pathology, vol. 13; 423–439*.
- Xie H, Ma Y, Li J, Chen H, Xie Y y cols. (2020). WNT7A Promotes EGF-Induced Migration of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells by Activating  $\beta$ -Catenin/MMP9-Mediated Signaling. *Front. Pharmacol. Vol. 11;98*.
- Zaid K. (2014). Immunohistochemical Assessment of E-cadherin and  $\beta$ -catenin in the Histological Differentiations of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev. vol. 15 (20); 8847-8853*.

- Zargar M. (2020). Alternation of  $\beta$ -catenin and CD44s Immunoexpression in Different Histopathological Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev. vol. 21 (5); 1181-1185.*
- Zhang E, Li Z, Xu Z, Duan W, Sun C & cols. (2015). Frizzled2 mediates the migration and invasion of human oral squamous cell carcinoma cells through the regulation of the signal transducer and activator of transcription-3 signaling pathway. *Oncology Reports vol. 34; 3061-3067.*
- Zhang X, Kim KY, Zheng Z, Kim HS, Cha IH & cols. (2017). Snail and Axin2 expression predict the malignant transformation of oral leukoplakia. *Oral Oncology vol. 73; 46-55.*





	3[MeSH Terms])) OR (glycogen synthase kinase 3[MeSH Terms])) OR (protein kinase ck1[MeSH Terms])) OR (casein kinase 1[MeSH Terms])) OR (beta catenin[MeSH Terms])) AND (oral squamous cell carcinoma[Text Word])	
Cochrane	[MeSH descriptor] Beta catenin OR [MeSH descriptor] Frizzled receptors OR [MeSH descriptor] Wnt Signaling Pathway OR [MeSH descriptor] Wnt Proteins OR [MeSH descriptor] Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-5 OR [MeSH descriptor] Adenomatous Polyposis Coli OR [MeSH descriptor] Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck OR [MeSH descriptor] Axin Signaling Complex OR [MeSH descriptor] Axin protein OR [MeSH descriptor] Glycogen Synthase Kinase 3. <i>*se incluyeron todas las ramificaciones posibles de cada término MeSH.</i>	90

Tabla 2. Estrategia de búsqueda.