

## Rol de la epigenética en la fisiopatología del cáncer bucal

### Role of epigenetics in the pathophysiology of oral cancer

Elizabeth Bárbara Cuétara Lugo<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6634-4576>

Elizabeth Reyes Reyes<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6123-7122>

Raidel Correa Águila<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6235-2712>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Departamento de Investigaciones, Laboratorio de Farmacología Clínica Experimental. La Habana, Cuba.

\*Autora para la correspondencia: [ecuetara@infomed.sld.cu](mailto:ecuetara@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

La epigenética es el estudio de procesos moleculares que influyen en el flujo de información entre una secuencia de ADN constante y patrones de expresión génica variables. Esto incluye la investigación de la organización nuclear, la metilación del ADN, la modificación de histonas y la transcripción de ARN. También, proporciona instrucciones adicionales sobre cómo, dónde y cuándo se debe utilizar la información genética. El objetivo del artículo es proporcionar una panorámica general de los principales aspectos relacionados con modificaciones epigenéticas y su rol en la fisiopatología del cáncer de la cavidad oral. Se analizó la literatura científica publicada, utilizándose motores de búsqueda como Google Scholar, PubMed y Science Direct. Se consultaron un total de 75 artículos para incluir 38, en su mayoría de los últimos 5 años. Existieron mecanismos epigenéticos que contribuyen de manera decisiva al surgimiento y desarrollo de varios tipos de cáncer de la cavidad oral. La comprensión de mecanismos epigenéticos podría ser muy útil para, implementar nuevas estrategias con respecto al tratamiento y la prevención de las variedades de cáncer de la cavidad oral.

**Palabras clave:** epigenética; cáncer de la cavidad oral; metilación del ADN; modificación de histonas; microARN.

## ABSTRACT

Epigenetics is the study of molecular processes that influence the flow of information between a constant DNA sequence and variable gene expression patterns. This includes investigation of nuclear organization, DNA methylation, histone modification, and RNA transcription. It also provides additional instructions on how, where and when genetic information should be used. The objective of the article is to provide an overview of the main aspects related to epigenetic modifications and their role in the pathophysiology of cancer of the oral cavity. The published scientific literature was analyzed, using search engines such as Google Scholar, PubMed and Science Direct. A total of 75 articles were consulted to include 38, mostly from the last 5 years. Epigenetic mechanisms existed that decisively contribute to the emergence and development of various types of cancer of the oral cavity. The understanding of epigenetic mechanisms could be very useful to implement new strategies regarding the treatment and prevention of varieties of cancer of the oral cavity.

**Key words:** epigenetics; Cancer of the oral cavity; DNA methylation; histone modification; microRNA.

Recibido: 03/01/2020

Aprobado: 29/02/2020

## Introducción

¿Por qué surge la epigenética?

- Porque el número de genes no refleja la complejidad del organismo.

Algunos organismos unicelulares poseen muchos más cromosomas que los humanos. Por ejemplo, el Paramecio tiene aproximadamente 50 pares de cromosomas, mientras que el ser humano tiene solamente 23 pares de cromosomas.<sup>(1)</sup> Los genomas más pequeños se encuentran en simbioses y parásitos, ya que ellos experimentan un proceso de degradación genética durante la adaptación a su nuevo estilo de vida. Sin embargo, en eucariotas no hay correlación entre el tamaño del genoma y la complejidad del organismo. Esto se conoce como la paradoja del valor C.<sup>(2)</sup> El genoma más extenso (en cuanto a pares de bases) se encuentra en una ameba, con 686,000 Mb y 200 veces más numeroso que el genoma

humano. En la actualidad se conoce que la mayor parte del ADN es ADN repetitivo, (sin una función definida) cuyo rol en la evolución del genoma aún resulta desconocido.<sup>(3)</sup>

- Porque conocer la secuencia no es equivalente a comprender cómo funcionan los organismos.

En la [tabla](#) se muestran las tallas del genoma y el número de genes de diversas especies.

**Tabla-** Tamaño del genoma y número de genes que codifican para proteínas de algunas especies

Especies y nombre común	Tamaño aproximado del genoma (Pares de bases)	Número aproximado de genes que codifican para proteínas
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura unicelular)	12 millones	6000
<i>Trichomonas vaginalis</i>	160 millones	60 000
<i>Plasmodium falciparum</i> (parásito unicelular)	23 millones	5000
<i>Caenorhabditis elegans</i> (nemátodo)	95,5 millones	18 000
<i>Drosophila melanogaster</i> (mosca de la fruta)	170 millones	14 000
<i>Arabidopsis thaliana</i>	125 millones	25 000

Fuente: Pray, L. (2008). Education. Citation: Eukaryotic genome complexity. Nature Education 1(1).

- Porque la genética no puede explicar todas las variaciones fenotípicas y la especialización.

Todas y cada una de las células del organismo tienen la misma secuencia de ADN, pero cada célula especializada produce una colección única de proteínas.<sup>(4)</sup>

- Porque existen diferencias en gemelos monocigóticos en cuanto al riesgo de padecer enfermedades.

Los gemelos monocigóticos (MC) comparten casi todas sus variantes genéticas y muchos entornos similares antes y después del nacimiento. Sin embargo, también pueden mostrar

discordancia fenotípica para una amplia gama de rasgos. Las diferencias a nivel epigenético pueden explicar tales discrepancias. Se encuentra bien establecido que las modificaciones epigenéticas, pueden contribuir a la variación fenotípica, incluyéndose los estados patológicos. Las modificaciones epigenéticas son marcas dinámicas y potencialmente reversibles involucradas en la regulación génica, que pueden ser influenciadas por la genética, el ambiente y eventos estocásticos.<sup>(5)</sup>

A continuación se enuncian algunas de las definiciones de epigenética:

- *Waddington*, la define como las interacciones que dan lugar al fenotipo.<sup>(6)</sup>
- El estudio de los cambios heredables en la función génica que no pueden ser explicados por los cambios en la secuencia del ADN.<sup>(7)</sup>
- La adaptación estructural de regiones cromosómicas para registrar, señalar o perpetuar estados con actividad alterada.<sup>(8)</sup>

La epigenética es el estudio de procesos moleculares que influyen en el flujo de información entre una secuencia constante de ADN y patrones variables de expresión génica. Esto incluye la investigación de la organización del material nuclear, la metilación del ADN, la modificación de histonas y la transcripción a ácido ribonucleico ARN. Los procesos epigenéticos pueden propiciar patrones heredables, así como la propagación clonal de la identidad celular sin cambios mutagénicos en la secuencia de ADN.

<http://www.nature.com/subjects/epigenetics>

La epigenética proporciona instrucciones adicionales a la célula sobre cómo, dónde y cuándo se debe utilizar la información genética. Actúa a través, de tres mecanismos principales: metilación del ADN, modificaciones de la cola de las histonas (acetilación, carboxilación, sumoilación, etc.) y regulación de microARN. Así, la conformación de la cromatina determina si la transcripción de un gen es activa o inactiva. Estos elementos permitieron a investigadores como *Widschwendter* y *Jones*, identificar características distintivas del cáncer desde el punto de vista epigenético.<sup>(9)</sup>

Así, en el presente artículo tiene como objetivo, proporcionar una panorámica general de los principales aspectos relacionados con modificaciones epigenéticas y su rol en la fisiopatología del cáncer de la cavidad oral. No pretende ser una revisión exhaustiva.

## Métodos

### Procedimientos de recopilación de artículos científicos

Fuente: Google Scholar.

Criterios de búsqueda: Artículos publicados sobre Epigenética y Cáncer de la cavidad oral, principalmente en los últimos cinco años.

Criterios de inclusión para la selección de artículos: Artículos científicos pioneros sobre epigenética y cáncer de la cavidad oral, así como publicaciones recientes sobre el tema en cuestión.

Motores empleados para la búsqueda: PubMed, Wiley, Google Scholar y Direct Science.

Palabras clave: epigenética, cáncer de la cavidad oral, metilación del ADN, modificación de histonas, microARN.

El número de artículos consultados fue 75 de ellos se utilizaron 38.

## Resultados y discusión

### ¿Qué sucede en la cavidad oral?

Según la Fundación del Cáncer Bucal, "las neoplasias bucales muestran una mayor proporción de muertes por número de casos que el cáncer de mama, cáncer cérvicouterino o el melanoma cutáneo". Los tumores malignos de la cavidad oral representan la octava variedad más común de cáncer. Alrededor de 30 000 casos nuevos son diagnosticados cada año, con 8000 muertes anuales y una tasa de supervivencia a los cinco años del 52 %.<sup>(10,11)</sup>

### La epigenética como un sistema reversible & dinámico

Todas las células de un organismo comparten la misma información genética. Sin embargo, cada gen no puede estar activo en cada célula en todo momento. Para agrupar los mecanismos moleculares que convierten dicha información genética en rasgos o fenotipos observables, *Conrad Waddington*, acuñó el término "panorama epigenético".<sup>(12)</sup> La epigenética es un sistema reversible que puede verse afectado por diversos factores ambientales como la dieta, las drogas, el estrés mental, la actividad física y las sustancias adictivas como el tabaco, la nicotina y el alcohol. También, puede desempeñar un papel en la explicación de la etiopatogenia de las anomalías del desarrollo, los defectos genéticos, el cáncer y la adicción a sustancias (tabaco, cigarrillos y alcohol). Las modificaciones

epigenéticas pueden contribuir a mecanismos epigenéticos aberrantes que se observan en lesiones precancerosas y neoplasias de la cavidad oral.<sup>(13)</sup>

### Patrones epigenéticos heredables en la salud & la enfermedad

Se ha sugerido que la variación en cuanto al riesgo de cáncer en disímiles localizaciones tisulares, se origina a partir de diferencias en las divisiones de las células madre propias de cada tejido. Este hecho, conlleva a que existan diferentes cargas mutagénicas.<sup>(14)</sup> *Klutstein* y otros, han demostrado que esta variación se encuentra altamente correlacionada con el grado de metilación aberrante de los islotes CpG en el ADN, dependientes de la edad en células normales. De esta manera, los patrones de metilación se acumulan en un subconjunto de moléculas durante el envejecimiento, apoyándose la hipótesis de que el panorama epigenético dentro de una población de células, puede contribuir a la formación de tumores.<sup>(15)</sup>

### Factores de riesgo para el cáncer bucal

Múltiples factores favorecen la carcinogénesis en la cavidad oral a través, de modificaciones epigenéticas ([Fig. 1](#)). Se destacan entre ellos: agentes físicos (radiación, calor y trauma) y agentes químicos (alcohol, xenobióticos presentes en el humo del tabaco). Otro elemento a considerar en relación a los estados epigenéticos, son las fluctuaciones en las concentraciones de algunos metabolitos. Moléculas como S-adenosilmetionina, acetil-CoA,  $\alpha$ -cetoglutarato, 2-hidroxioglutarato y butirato son donantes, sustratos, cofactores y antagonistas para las actividades de los complejos modificadores epigenéticos y para las modificaciones epigenéticas.



Fig. 1- Factores de riesgo del cáncer bucal.

### Susceptibilidad genética en el cáncer bucal

La susceptibilidad genética posee un rol fundamental con respecto al riesgo de desarrollar cáncer bucal. El carcinoma familiar de células escamosas de la cavidad bucal ocurre como un trastorno autosómico dominante. Varios estudios han reportado que los riesgos estimados entre los familiares de primer grado son de 1.1 a 103.5. En el caso del genotipo homocigótico la relación riesgo/probabilidad puede aumentar a 1.77. La evidencia reportada acerca del síndrome hereditario asociado con cáncer bucal de células escamosas, incluye la aparición de neoplasias en familias cuyos miembros tienen diferentes estilos de vida. En el caso de estos pacientes, se caracteriza por inicio temprano en no fumadores o individuos que carecen de factores de riesgo, y/o agregación en las familias por sitio del tumor.<sup>(16)</sup>

También, resulta válido destacar el trabajo de *Irimie* y otros, que han publicado una lista de genes (cuya regulación se basa en mecanismos epigenéticos) asociados a la progresión del cáncer de la cavidad bucal. Se incluyen aquellos genes que codifican para la proteína RARB2 (involucrada en la proliferación celular), MGMT (reparación del daño al ADN), P16 (senescencia celular), cadherina-E (adhesión celular), PTEN1 (diferenciación-invasión) y DAPK (apoptosis).<sup>(17)</sup>

### **Influencia de los nutrientes en las neoplasias bucales**

La Nutriepigenómica es una disciplina emergente que estudia la influencia de la dieta en los patrones de expresión génica. También, se ocupa de predecir cómo dichos patrones determinan la susceptibilidad de los pacientes a diversas enfermedades. Por ejemplo, cada vez más, se reportan evidencias a favor de la influencia de los elementos de la dieta sobre mecanismos epigenéticos, en especial, aquellos que intervienen durante la diferenciación inmune. Otro elemento a considerar, son las modificaciones en la microbiota intestinal inducidas por diferentes hábitos alimenticios.<sup>(18)</sup>

Según la Sociedad Estadounidense de Cáncer, varios estudios han corroborado que una dieta baja en frutas y verduras está relacionada con un mayor riesgo de cáncer de la cavidad oral y la orofaringe. Esto se debe a la presencia en estos alimentos de ciertos micronutrientes como: vitaminas A (retinol), C (ácido ascórbico) y E ( $\alpha$ -tocoferol); carotenoides ( $\beta$ -caroteno); potasio; y selenio. El  $\beta$ -caroteno, el retinol, la vitamina C y la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) son antioxidantes que permiten reducir reacciones generadoras de radicales libres. De esta forma, contribuyen a evitar mutaciones en el ADN, cambios en la actividad enzimática y peroxidación lipídica de las membranas celulares.<sup>(19)</sup> Por otro lado, se ha demostrado que ciertos grupos de alimentos están asociados con un mayor riesgo de cáncer

de la cavidad oral: entre ellos, se encuentran las carnes procesadas, mantequilla, huevos, sopas, carnes rojas, queso y legumbres. Trastornos nutricionales como obesidad, bulimia y anorexia también se han identificado como factores de riesgo para este tipo de cáncer.<sup>(20)</sup>

### **Cambios en el metabolismo de las células neoplásicas**

La reprogramación metabólica a nivel celular es un sello distintivo del cáncer, necesario para promover el crecimiento, la supervivencia, la proliferación y el mantenimiento a largo plazo. Dicho cambio metabólico se caracteriza por un aumento de la captación de glucosa y la fermentación de glucosa a lactato. Este fenómeno se observa incluso en presencia de mitocondrias completamente funcionales ("glucólisis aeróbica") y en conjunto, se conoce como "Efecto Warburg".<sup>(21,22)</sup> El efecto *Warburg* constituye un punto de referencia para el estudio del mecanismo y el tratamiento de los tumores malignos. No obstante, su relación causal con la progresión del cáncer aún no se establece de forma concluyente.<sup>(23)</sup>

Así, una mejor comprensión de la biología del efecto *Warburg* resulta necesaria para desentrañar su función en la progresión del crecimiento tumoral. De esta forma, podrían materializarse avances terapéuticos en el tratamiento y la prevención del cáncer, mediante intervención dietética y farmacológica orientada hacia el metabolismo tumoral.<sup>(21)</sup>

Sin embargo, las células tumorales en el organismo, presentan diferentes alteraciones bioenergéticas para cumplir con sus altos requerimientos de energía; el efecto *Warburg* no es consistente en todos los tipos de cáncer.<sup>(24)</sup> Algunos estudios han señalado que la respiración celular por sí sola, podría mantener la viabilidad del tumor. Por lo tanto, en las células tumorales también existe variabilidad en la fermentación, presumiblemente debido a influencias ambientales o genéticas.

### **Mecanismos epigenéticos e Infecciones de la cavidad bucal**

La colonización bacteriana y viral de la cavidad oral y la orofaringe tiene serias implicaciones en los procesos de génesis y progresión tumoral.<sup>(25)</sup> Quizás uno de los ejemplos más conocidos, sea el caso del Virus del Papiloma Humano (VPH). El VPH es un virus silencioso (generalmente asintomático) que se propaga a través, del contacto de piel a piel durante las relaciones sexuales. Numerosas investigaciones destacan su rol en la fisiopatología del cáncer de orofaringe. A continuación, se enuncian los principales mecanismos epigenéticos que explican cómo actúa el VPH:



- Modificación de los patrones de metilación del ADN.
- Interacción de proteínas oncogénicas (E6 y E7) con enzimas modificadoras de histonas (E6/E7-HAT/HDAT) y complejos de remodelación de la cromatina (transferasas de VPH 16-H3K4met que permiten la relajación de la cromatina).
- Reguladores postranscripcionales, como los microARN (E6-p53- reducen miR34a; E7-miR203-reducen p63).<sup>(26)</sup>

Otro ejemplo a considerar, es el de la bacteria *Porphyromonas gingivalis*. Este germen puede acelerar la replicación del virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi. Dicho virus es el causante de los tumores que definen el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en la cavidad oral. Además, *P.gingivalis*, puede incrementar la transcripción del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) mediante modificaciones de histonas. Otra bacteria comúnmente encontrada en la boca, *F. nucleatum*, inhibe a la histona desacetilasa (HDAC por sus siglas en inglés) por la secreción bacteriana de ácido butírico, lo cual reactiva el VIH.<sup>(25)</sup>

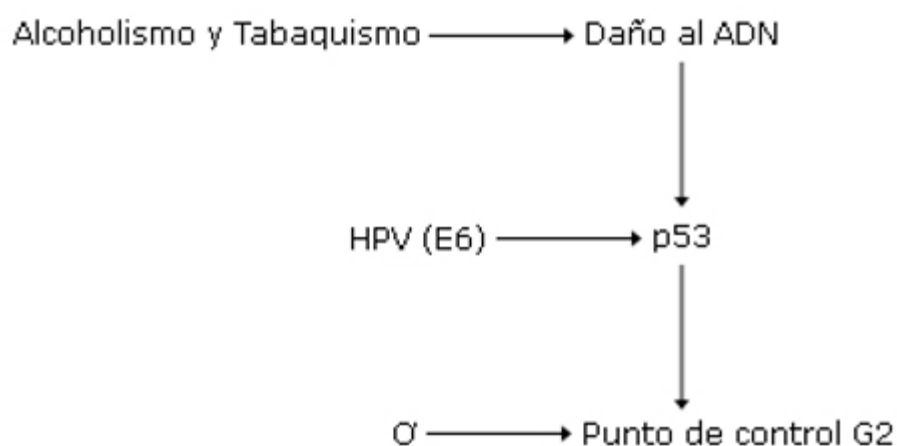
Además, el virus de Epstein-Barr junto con la expresión de p53 y PCNA se observa con frecuencia en etapas avanzadas del cáncer bucal, lo que sugiere su implicación en la progresión tumoral según Veitía y otros.<sup>(27)</sup>

### Otras vías moleculares

Existen otras vías moleculares de importancia para la progresión del cáncer bucal, como es el caso de las proteínas quinasas IKKa, IKKh e IKKg, que forman el complejo trimérico InB (IKK). Este complejo oligomérico fosforila a la proteína InB-A, lo que lleva a la disociación de InB-A y la translocación del Factor Nuclear nB (NFnB) al núcleo. NFnB se une al elemento nB en la región promotora del gen diana y regula la transcripción del mismo. Aunque la evidencia reportada resalta que la activación de NFnB promueve la progresión y la resistencia terapéutica del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello,<sup>(28)</sup> la activación de NFnB canónicamente, depende de la actividad de la proteína quinasa IKKh.<sup>(29)</sup> Por otro lado, hallazgos de Maeda y otros, indicaron que el gen que codifica para IKKa está inactivado epigenéticamente en un subconjunto agresivo y menos diferenciado de carcinomas de la cavidad bucal. Así, la pérdida de la expresión de IKKa es un factor pronóstico independiente en pacientes con carcinoma de la cavidad oral. Cuando IKKa se

encuentra presente en el núcleo suprime la malignidad a través, de sus efectos sobre la diferenciación celular, independientemente de la activación canónica de NF $\kappa$ B.<sup>(29)</sup>

Otro elemento a considerar es el gen SFN, también conocido como s Se identificó por primera vez, como un gen expresado específicamente en el epitelio escamoso estratificado, presente en la cavidad bucal. Es un regulador de la senescencia en las células epiteliales (Fig. 2). La pérdida de su actividad reguladora permite que los queratinocitos escapen de la senescencia replicativa.<sup>(30)</sup>



**Fig. 2-** Representación esquemática del mecanismo de detención del ciclo celular mediado por el gen SFN.

### Alteraciones de la función reguladora de los microARNs

Los microARN (miARN) son ARN endógenos, pequeños (de 22 nucleótidos) y no codificantes de proteínas. Estos ARN monocatenarios participan en procesos celulares normales (proliferación, desarrollo, diferenciación y apoptosis). Su actuación, es regular la expresión del gen objetivo a través, de uniones imperfectas con los ARNm, inducen la degradación directa de los mismos o mediante la inhibición de la traducción. Se han identificado en varios tipos de tumores, lo que demuestra que diferentes conjuntos de microARNs se encuentran relacionados con diversos tipos de cáncer.<sup>(31)</sup>

Se ha reportado que algunos de ellos (miR21, miR24, miR221, miR375), se encuentran implicados en el desarrollo y la progresión del cáncer bucal de células escamosas.<sup>(32)</sup> Además, miARNs como miR335, miR-296, miR-206, miR-23c, miR-1277 y miR181d han sido vinculados con el potencial metastásico, mientras que miR-31 y miR-130b se relacionan con la inhibición de metástasis.<sup>(33)</sup>

### **Estrategias terapéuticas basadas en la epigenética**

Modificar el epigenoma ha sido una de las estrategias terapéuticas empleadas para tratar el cáncer de la cavidad oral. Uno de los fármacos utilizados con dicho propósito es la Zebularina, un inhibidor de la ADN metiltransferasa. Este medicamento provoca una desaceleración del crecimiento celular y disminuye la población de células situadas en la fase del ciclo celular G2/M. Además, inhibidores de la enzima histona desacetilasa (HDAC) como Tricostatina A, derivados del ácido butírico y Romidepsina promueven la actividad de los genes supresores tumorales. Al suprimir el proceso de acetilación, estos compuestos contribuyen a preservar la estructura suelta de la cromatina.<sup>(34)</sup>

Desde hace unos años, se emplean (con resultados prometedores) terapias dirigidas al efecto *Warburg*. Podemos citar como ejemplo los estudios de *Harada* y otros. Este grupo evaluó la eficacia *in vitro* e *in vivo* de la terapia combinada de metformina y 5-Fluoracilo (5-FU) contra el cáncer bucal de células escamosas. Sus resultados sugieren que esta combinación podría ejercer un potente efecto antitumoral contra esta variedad de cáncer bucal, a través, de la inhibición del fenómeno de *Warburg* en las células neoplásicas.<sup>(35)</sup> En otro estudio, *Trachootham* y otros, investigaron el efecto de alcoholes derivados de glúcidos en la proliferación de células cancerosas de la cavidad oral. Encontraron que la sustitución parcial de glucosa con alcoholes como xilitol, disminuyó significativamente la proliferación de cáncer bucal. Este hallazgo apunta a una selectiva actividad anticancerosa por parte del xilitol, por lo que podría utilizarse como un nutriente apropiado para los sobrevivientes de cáncer de la cavidad oral.<sup>(36)</sup>

### **Nuevos biomarcadores para el cáncer de la cavidad oral**

Recientemente, *Sasahira* y *Kiritahan* dieron a conocer nuevos biomarcadores con valor pronóstico en el cáncer de células escamosas de la cavidad oral.<sup>(37)</sup> Estos investigadores de la Universidad de Medicina de Nara (Japón) han identificado el gen N4BP2L1 como un nuevo oncogen relacionado con el carcinoma de células escamosas en la cavidad bucal. Su expresión está regulada por la activación del micro ARN miR-448.<sup>(36)</sup> En su investigación analizaron 187 pacientes con cáncer bucal de células escamosas y encontraron que la sobreexpresión de N4BP2L1 se asocia significativamente con metástasis ganglionares ( $p = 0,0155$ ) y mal pronóstico ( $p = 0,0136$ ). En otro estudio de los mismos autores, un análisis multivariado del modelo de riesgos proporcionales de *Cox*, reveló que la expresión de

NIPAL1 era un predictor independiente de supervivencia libre de enfermedad ( $p < 0,0001$ ) en pacientes diagnosticados con carcinoma de la cavidad bucal. Este hecho, sugiere que NIPAL1 podría ser un marcador molecular útil de esta enfermedad.<sup>(38)</sup>

## Consideraciones finales

La comprensión de los mecanismos epigenéticos podría ser muy útil para implementar nuevas estrategias con respecto al tratamiento y prevención del cáncer de la cavidad bucal. En un futuro cercano, variaciones epigenéticas de las células displásicas en la cavidad oral podrán emplearse como un marcador molecular de valor diagnóstico para tumores malignos.

## Referencias bibliográficas

1. Marinov GK, Lynch M, Johri P, Doak TG, Krenek S, Berendonk TU, *et al.* Population Genomics of Paramecium Species. *Mol. Biol. Evol.* 2017;34(5):1194-216. doi:10.1093/molbev/msx074.
2. Elliott TA, Gregory TR. What's in a genome? The C-value enigma and the evolution of eukaryotic genome content. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1678):20140331. doi:10.1098/rstb.2014.0331
3. Freeling M, Xu J, Woodhouse M, Lisch D. A solution to the C-value paradox and the function of junk DNA: the genome balance hypothesis. *Mol Plant.* 2015;8(6):899-910. doi:10.1016/j.molp.2015.02.009.
4. Ralston A, Shaw K. Gene expression regulates cell differentiation. *Nat Educ.* 2008;1(1):127-31.
5. Castillo-Fernandez JE, Spector TD, Bell JT. Epigenetics of discordant monozygotic twins: implications for disease. *Genome Med.* 2014;6(7):60. doi:10.1186/s13073-014-0060-z .
6. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature.* 1942;150(3811):563. doi:10.1038/150563a0.
7. Riggs AD, Porter TN. Overview of epigenetic mechanisms. *Cold Spring Harb Ser.* 1996;32:29-46. doi:10.1101/087969490.32.29.
8. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature.* 2007;447(7143):396. doi:10.1038/nature05913.

9. Widschwendter M, Jones PA. DNA methylation and breast carcinogenesis. *Oncogene*. 2002;21:5462. doi:10.1038/sj.onc.1205606 .
10. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *Brit Dent J*. 2018;225(9):867-73. doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.922.
11. Gupta B, Johnson NW, Kumar N. Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncology*. 2016;91(1):13-23. doi.org/10.1159/000446117.
12. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*. 2010;28(10):1057. doi:10.1038/nbt.1685.
13. Kumar S, Singh AK, Mohapatra T. Epigenetics: history, present status and future perspective. *Indian J Genet Plant Breed*. 2017;77:445-63. doi: 10.5958/0975-6906.2017.00061.X.
14. Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015;347(6217):78-81. doi: 10.1126/science.1260825 .
15. Klutstein M, Moss J, Kaplan T, Cedar H. Contribution of epigenetic mechanisms to variation in cancer risk among tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(9):2230-4. doi:10.1073/pnas.1616556114.
16. Venugopal R, Bavle RM, Konda P, Muniswamappa S, Makarla S. Familial cancers of head and neck region. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(6):ZE01. doi: 10.7860/JCDR/2017/25920.9967.
17. Irimie A, Ciocan C, Gulei D, Mehterov N, Atanasov A, Dudea D, *et al*. Current Insights into oral cancer epigenetics. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(3):670. doi:10.3390/ijms19030670 .
18. Paparo L, di Costanzo M, di Scala C, Cosenza L, Leone L, Nocerino R, *et al*. The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanisms of the immune system. *Nutrients*. 2014;6(11):4706-19. doi:10.3390/nu6114706.
19. Jeng J-H, Chang M, Hahn L. Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: current awareness and future perspectives. *Oral Oncol*. 2001;37(6):477-92. doi:10.1016/S1368-8375(01)00003-3 .
20. Le Bars P, Matamoros S, Montassier E, Le Vacon F, Potel G, Soueidan A, *et al*. The oral cavity microbiota: between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract. *Can J Microbiol*. 2017;63(6):475-92. doi:10.1139/cjm-2016-0603 .

21. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):211-8. doi:10.1016/j.tibs.2015.12.001 .
22. Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: Essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *Int J Radiat Biol.* 2019(just-accepted):1-25. doi:10.1080/09553002.2019.1589653 .
23. Vaitheesvaran B, Xu J, Yee J, Lu Q-Y, Go V, Xiao G, *et al.* The Warburg effect: a balance of flux analysis. *Metabolomics.* 2015;11(4):787-96. doi:10.1007/s11306-014-0760-9.
24. Potter M, Newport E, Morten KJ. The Warburg effect: 80 years on. *Biochem Soc Trans.* 2016;44(5):1499-505. doi: 10.1042/BST20160094.
25. Doolittle J, Webster-Cyriaque J. Polymicrobial infection and bacterium-mediated epigenetic modification of DNA tumor viruses contribute to pathogenesis. *MBio.* 2014;5(3):e01015-14. doi: 10.1128/mBio.01015-14.
26. Durzynska J, Lesniewicz K, Poreba E. Human papillomaviruses in epigenetic regulations. *Mutat Res-Rev Mutat.* 2017;772:36-50. doi:10.1016/j.mrrev.2016.09.006.
27. Veitía D, Liuzzi J, Ávila M, De Guglielmo Z, Correnti M. Prevalence of HPV and EBV infection and their relationship with the p53 and PCNA expression in oral carcinoma patients. *J. Oral Res.* 2017;6(4):86-91. doi:10.17126/joralres.2017.026.
28. Mishra A, Bharti AC, Varghese P, Saluja D, Das BC. Differential expression and activation of NF- $\kappa$ B family proteins during oral carcinogenesis: Role of high risk human papillomavirus infection. *Int J Cancer.* 2006;119(12):2840-50. doi:10.1002/ijc.22262.
29. Maeda G, Chiba T, Kawashiri S, Satoh T, Imai K. Epigenetic inactivation of I $\kappa$ B kinase- $\alpha$  in oral carcinomas and tumor progression. *Clin Cancer Res.* 2007;13(17):5041-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0463.
30. Gasco M, Bell AK, Heath V, Sullivan A, Smith P, Hiller L, *et al.* Epigenetic inactivation of 14-3-3  $\sigma$  in oral carcinoma: association with p16INK4a silencing and human papillomavirus negativity. *Cancer Res.* 2002;62(7):2072-6. Published April 2002.
31. Kozaki KI, Imoto I, Mogi S, Omura K, Inazawa J. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res.* 2008;68(7):2094-105. doi:10.1158/1538-7445.AM2015-3983.
32. Jayaseelan VP, Girija S, Arumugam P. Epigenetic Role of Onco-miRs in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Clue to Modern Medicine. *Int J Dent Sci Res.* 2016;4(4):62-7. doi:10.12691/ijdsr-4-4-1.

33. Severino P, Oliveira LS, Andreghetto FM, Torres N, Curioni O, Cury PM, *et al.* MicroRNAs and other small RNA molecules expressed in metastatic and non-metastatic oral squamous cell carcinoma. AACR; 2015. doi:10.1158/1538-7445.AM2015-3983.
34. Duncan HF, Smith AJ, Fleming GJ, Cooper PR. Histone deacetylase inhibitors epigenetically promote reparative events in primary dental pulp cells. *Exp Cell Res.* 2013;319(10):1534-43. 10.1016/j.yexcr.2013.02.022.
35. Sasahira T, Kirita T, Kuniyasu H. Update of molecular pathobiology in oral cancer: a review. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(3):431-6. doi:10.1007/s10147-014-0684-4.
36. Sasahira T, Kurihara M, Nishiguchi Y, Fujiwara R, Kirita T, Kuniyasu H, *et al.* NEDD4 binding protein 2-like 1 promotes cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma. *Virchows Archiv.* 2016;469(2):163-72. doi:10.1007/s00428-016-1955-4.
37. Sasahira T, Kirita T. Hallmarks of cancer-related newly prognostic factors of oral squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8): 2413. doi:10.3390/ijms19082413.
38. Sasahira T, Nishiguchi Y, Kurihara-Shimomura M, Nakashima C, Kuniyasu H, Kirita T, *et al.* NIPA-like domain containing 1 is a novel tumor-promoting factor in oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(5):875-82. doi:10.1007/s00432-018-2612-x.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Elizabeth Bárbara Cuétara Lugo:* Revisión bibliográfica, estructuración del manuscrito, redacción de un epígrafe y edición.

*Elizabeth Reyes Reyes:* Revisión bibliográfica, redacción de dos epígrafes.

*Raidel Correa Águila:* Revisión bibliográfica, redacción de dos epígrafes.