

Artículo de revisión

El cáncer bucal y su relación con la proteína translocadora mitocondrial de 18kda*

Oral cancer and its relation with the 18kda mitochondrial translocator protein

Guillermo Tamayo-Cabeza¹ ✉ [CvLAC](mailto:cvlac@cesodon.com), Meisser Madera-Anaya² ✉ [CvLAC](mailto:cvlac@cesodon.com), Farith González-Martínez³ ✉ [CvLAC](mailto:cvlac@cesodon.com)

1. Odontólogo rural de investigación. Departamento de Investigaciones, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena.

2. Magister en Bioquímica, Magister en Epidemiología Clínica. Departamento de Investigaciones, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena.

3. Magister en Salud Pública. Departamento de Investigación, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena.

* Este artículo pertenece al Grupo de Investigación en Salud Pública GISPOUC. Financiación: trabajo vinculado al proyecto de investigación: "Proteína translocadora mitocondrial 18kDa en saliva como un biomarcador asociado a cáncer bucal", financiado en convocatoria externa concurso IADR proyectos de investigación en Medicina Bucal 01-2013.

Resumen

El cáncer bucal posee una alta incidencia y mortalidad a nivel global. A pesar de los avances en el diagnóstico y el pronóstico de esta enfermedad, aún se mantiene una baja tasa de supervivencia de 5 años, lo cual hace necesario el estudio de métodos diagnósticos que sean capaces de detectar la enfermedad en estadios tempranos. Es por esto que avances en proteómica e inmunohistoquímica, han permitido identificar diversos biomarcadores, entre ellos la proteína translocadora (TSPO) mitocondrial de 18kDa, la cual está involucrada en diversos procesos celulares, como el transporte de colesterol, la proliferación celular y la apoptosis. Se ha reportado la presencia de valores alterados de la TSPO en diversos tipos de cáncer, así como la presencia de la TSPO en saliva y tejido de sujetos con cáncer bucal, lo cual representa una oportunidad para entender el proceso de la carcinogénesis bucal e identificar nuevas alternativas para el diagnóstico de esta enfermedad. La presente revisión de tema tiene como objetivo presentar aspectos teóricos en relación con la TSPO como un biomarcador a estudiar en sujetos con cáncer bucal, considerando su implicación en los procesos de apoptosis celular y participación en el estrés oxidativo.

Palabras clave: Cáncer bucal, proteínas salivales, carcinogénesis, estrés oxidativo (DeCs-bvs).

Abstract

Oral cancer has a high incidence and mortality rate globally. Despite the advances in the diagnosis and prognosis of this disease, a 5 years survival rate still remains, which makes it necessary to study diagnostic methods capable to detect the disease in early stages. That is why advances in proteomics and immunohistochemistry had allowed the identification of various biomarkers, including the 18 kDa mitochondrial translocator protein (TSPO), which is involved in some cellular processes, such as cholesterol transport, cellular proliferation and apoptosis. It has been reported the al-

Fecha correspondencia:

Recibido: enero de 2016 .

Aceptado: mayo de 2017.

Forma de citar:

Tamayo-Cabeza G, Madera-Anaya M, González-Martínez F. El cáncer bucal y su relación con la proteína translocadora mitocondrial de 18kda. Rev. CES Odont 2017; 30(1): 17-29.

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: <http://dx.doi.org/10.21615/cesodon.30.1.2>

ISSN 0120-971X

e-ISSN 2215-9185

Comparte



tered TSPO values in various types of cancer, as well as the presence of TSPO in saliva of subjects with oral cancer, which represents an opportunity to understand the oral carcinogenic process and identify new alternatives for the diagnosis of this disease. The objective of this review is to present theoretical aspects related to TSPO as a biomarker to study in subjects with oral cancer, considering its implication in the apoptosis mechanism and participation in oxidative stress.

Keywords: Mouth neoplasms, TSPO Protein, biomarkers, oxidative stress. (MeSH-NCBI).

Resumo

O câncer bucal apresenta alta incidência e mortalidade ao nível mundial. Apesar dos avanços no diagnóstico e prognóstico da doença, uma baixa taxa de sobrevivência de 5 anos ainda é mantida, o que requer o estudo de métodos de diagnóstico capazes de detectar a doença nos estágios iniciais. É por isso que os avanços na proteômica e imuno-histoquímica identificaram diversos biomarcadores, incluindo a proteína translocadora (TSPO) 18 kDa mitocondriais, que está envolvida em diversos processos celulares, tais como o transporte de colesterol, a proliferação celular e a apoptose. Tem sido relatada a presença de valores alterados da TSPO em diferentes tipos de câncer, assim como a presença da TSPO em saliva e tecidos de pacientes com câncer bucal, o que representa uma oportunidade para entender o processo da carcinogênese bucal e identificar novas alternativas para o diagnóstico desta doença. A presente revisão de literatura tem como objetivo apresentar aspectos teóricos em relação ao uso da TSPO como um biomarcador a ser estudado em pacientes com câncer bucal, considerando seu envolvimento nos processos de apoptose celular e participação no estresse oxidativo.

Palavras chaves: Neoplasias Bucais, Proteínas Salivares, Carcinogênese, Estresse Oxidativo. (DeCs-bvs).

Introducción

El cáncer bucal es el tipo de cáncer más frecuente en cabeza y cuello, y en su mayoría aparece como el carcinoma oral de células escamosas (1). La célula que da origen a este tipo de carcinoma es el queratinocito de la mucosa bucal. Este es causado, así como muchos cánceres, por la mutación del ácido desoxirribonucleico (ADN), fenómeno que a menudo ocurre de manera espontánea, pero su riesgo aumenta con la exposición de algunos tipos de mutágenos, los cuales pueden ser químicos, físicos o microbiológicos (2). Los diferentes cambios en el ADN pueden favorecer el progreso de un queratinocito normal a uno potencialmente maligno, el cual se caracteriza por su habilidad de proliferación descontrolada (2). En el cáncer, las células se vuelven autónomas y los resultados de éste se caracterizan por la invasión a través de la membrana basal epitelial y finalmente la metástasis hacia los nodos linfáticos, hueso, cerebro, hígado u otros sitios (3).

Este tipo de carcinoma puede aparecer en cualquier lugar de la cavidad bucal, aunque hay algunas áreas en las cuales se puede encontrar con mayor frecuencia (4). La lengua y el piso de la boca, son las áreas más comunes donde se puede localizar y ocurre en un 50 % de los casos (4). Otros lugares de aparición son el área retromolar, encía, paladar blando, y con menos frecuencia, el paladar duro (5).

Este posee cuatro presentaciones clínicas que incluyen una mancha roja, blanca o una lesión endofítica ulcerativa, y menos común, puede aparecer como una masa exofítica con márgenes alterados, ulceración en el centro de la lesión y tejido friable (6).

Teniendo en cuenta la alta incidencia de ésta patología y el impacto que produce su baja tasa de supervivencia a nivel de la salud pública, los esfuerzos en el desarrollo de herramientas diagnósticas eficaces continúan siendo necesarios. El objetivo de esta revisión de tema es presentar aspectos teóricos en relación con la proteína translocadora mitocondrial (TSPO) de 18kDa como un biomarcador asociado al cáncer bucal, considerando su implicación en los procesos de apoptosis celular y participación en el estrés oxidativo.

Epidemiología y etiología del cáncer bucal

A pesar de los avances significativos en términos de prevención y tratamiento de la enfermedad, aún se mantiene una baja tasa de supervivencia de 5 años luego del diagnóstico (7), debido a las lesiones no controladas o recurrentes y a la falta de marcadores adecuados para una detección temprana (8).

El cáncer bucal representa un problema relevante debido a su creciente presencia en muchas partes del mundo. Más de la mitad de los casos a nivel global, y cerca del 66,3 % de las muertes se observa en Asia, seguido de Europa (18,4 %), África (6,1 %), Latinoamérica y el Caribe (5,1%) y Norteamérica (3,1 %) (9). Las tasas más altas se encuentran en regiones del mundo como Melanesia, Maldivas, Sri Lanka, Bangladesh, Francia y Hungría (9).

En la mayoría de los países, el cáncer bucal es más común en hombres que en mujeres (10). Esta diferencia es atribuida a una mayor exposición de factores de riesgo como el alcohol y el tabaco en los hombres y una mayor exposición a la luz solar, relacionada con el tipo de labores que ejercen (11). Además de los factores antes mencionados, el riesgo de desarrollar el cáncer bucal también aumenta con la edad y la mayoría de los casos ocurren en personas mayores de 50 años (12).

Los principales factores de riesgo son fumar y el consumo de alcohol, sin embargo, el desarrollo de la carcinogénesis bucal muestra una etiología multifactorial, donde se involucran factores endógenos (genéticos) y exógenos (ambientales y comportamentales) (13). Entre estos factores se destacan diferentes variables sociodemográficas y económicas, incluyendo a la falta de higiene bucal y la exposición laboral (11). Así mismo existen casos en los que la etiología es desconocida o es causado también por el Virus del Papiloma Humano (14).

Diagnóstico del cáncer bucal

Para la detección temprana del cáncer bucal existen pruebas que evalúan la presencia de la enfermedad en individuos asintomáticos, quienes aparentemente no la padecen; así como pruebas para la detección de casos, en la que se realiza la aplicación de un procedimiento específico en pacientes con una lesión identificada (15). El examen clínico intraoral convencional (examen visual y palpación) es considerada la prueba de referencia para el diagnóstico presuntivo de una lesión potencialmente maligna o cáncer bucal, mientras que el estudio relevante para la detección definitiva de casos es la biopsia y el diagnóstico histopatológico (16).

Asimismo, existen diferentes técnicas complementarias que pueden contribuir al diagnóstico del cáncer bucal como la tinción con azul de toluidina, la citología por cepillado, los sistemas de imágenes ópticas, el uso de la sangre o el análisis de la saliva, entre otros (17).

El análisis de muestras salivales es considerada una alternativa no invasiva comparada con la prueba de suero (18). El uso de la saliva como medio para el diagnóstico se basa en que la saliva lubrica toda la cavidad bucal y por lo tanto, es más probable que represente toda la superficie expuesta y las alteraciones presentes, lo cual no ocurre utilizando el examen por medio de una biopsia invasiva del tejido local, pero ésta a su vez se enfrenta a otras dificultades como la sensibilidad en relación a la contaminación por bacterias y células del sistema inmune (19). La saliva contiene un amplio espectro de péptidos y proteínas, ácidos nucleicos, electrolitos y hormonas que se originan de múltiples fuentes tanto locales como sistémicas; estos podrían considerarse potenciales biomarcadores salivales, los cuales han mostrado correlación con la patogénesis del cáncer bucal (20).

Biomarcadores para el cáncer bucal

Existen más de 100 biomarcadores potenciales para el carcinoma bucal de células escamosas, los cuales han sido reportados en la literatura, basados principalmente en la comparación de los niveles o concentración en sujetos con cáncer bucal y sujetos controles (21). Estos se pueden agrupar en: 1) compuestos no orgánicos, 2) péptidos y proteínas, 3) ADN, ARN mensajero y micro ARN, 4) biomarcadores metabólicos y 5) biomarcadores químicos y de actividad enzimática (20).

Avances en proteómica han permitido la detección de moléculas de poca abundancia en la saliva, como es el caso de algunas proteínas, las cuales son sintetizadas y posteriormente secretadas en la cavidad bucal por las células acinares de las glándulas salivales (22). Estas proteínas al ser producto de las glándulas salivales, pueden estar sujetas a factores internos y externos, pudiendo servir de biomarcadores tanto para patologías locales como sistémicas (21); en la actualidad se han identificado diversas citoquinas, el factor de crecimiento fibroblástico, las metalo-proteinasas de matriz, la glutatión transferasa, la superóxido dismutasa, entre otros (23).

Proteína Translocadora Mitocondrial (TSPO) 18 kDa

Entre los biomarcadores estudiados se encuentra la TSPO, conocida anteriormente como el receptor periférico de benzodiazepinas (PBR) al ser identificada en 1977 como un sitio de unión al diazepam a nivel cerebral (24). Esta se localiza a nivel de las membranas mitocondriales de distintos tipos celulares (25). El nombre de TSPO fue adoptado en el 2006 debido a nuevos hallazgos relacionados con su estructura y función molecular (24). Su secuencia primaria se encuentra altamente conservada (figura 1) y predice una proteína hidrofóbica transmembranal con cinco dominios codificada por ADN nuclear (24) (figura 2), la cual consiste en 169 aminoácidos y es rica en triptófano (26). Los dominios transmembranales en alfa hélices extendidas tienen suficiente longitud para abarcar una bicapa lipídica completamente, esto permite formar complejos que reflejan su función como proteína transportadora de membrana (27). El gen de la TSPO se encuentra localizado en la región q13,3 del brazo largo del cromosoma 22 (26).

La TSPO ha sido detectada en varias densidades de diversos tejidos y se ha encontrado altamente expresada a nivel mitocondrial de células inflamatorias fa-

gocitarias (24). También es encontrada en concentraciones pequeñas dentro de compartimentos subcelulares, en la superficie celular como parte de la membrana celular, y en una pequeña cantidad se encuentra en la fracción nuclear de las células (28). Esta se encuentra muy asociada con el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPM)(29), el cual está formado por la asociación de la TSPO a un canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC abrev. Idioma inglés) de 32kDa, también conocido como porina mitocondrial y se constituye como un complejo junto al translocador de nucleótidos de adenina (ANT abrev. Idioma inglés) de 30kDa, el cual es encontrado frecuentemente en los sitios de contacto de la membrana mitocondrial externa e interna (30) (figura 2). Sin embargo, la existencia de este complejo ha sido controversial en algunos estudios, donde afirman que puede que exista la asociación entre estas moléculas, pero no tomando un papel estructural a nivel de la mitocondria, debido a que análisis genéticos realizados en animales han demostrado que el PTPM se mantiene presente en la mitocondria incluso eliminando cada proteína que lo componen (31).

```
MAPPWVPAMGFTLAPSLGCFVGSRFVHGEGLRWYAGLQKPSWHPPHWLGPVWGTLYSAM
GYGSYLWVKELGGFTEKAVVPLGLYTGLALNNAWAPPFFGARQMGWALVDDLLVSGAAA
ATTVAWYQVSPLAARLLYPYLAWLAFTTTTLNYCVWRDNHGWRGRRRLPE
```

Figura 1. Secuencia primaria de la TSPO 18kDa de humano

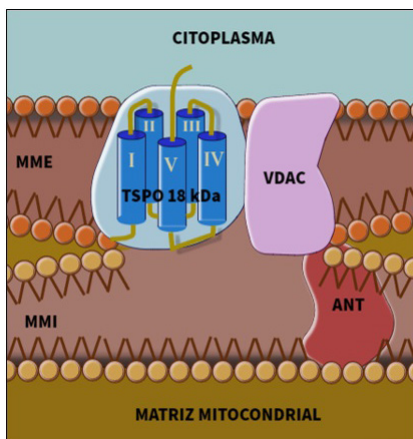


Figura 2. Poro de transición de permeabilidad mitocondrial compuesto por la TSPO 18 kDa (proteína translocadora mitocondrial), VDAC (canal aniónico dependiente de voltaje) y ANT (translocador de nucleótidos de adenina). MME: membrana mitocondrial externa. MMI: membrana mitocondrial interna. **Adaptada de:** Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, Knudsen TB, Lacapère JJ, Lindemann P. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. Trends Pharmacol Sci. 2006;27(8):402-9.

La TSPO fue caracterizada por su habilidad para unir fármacos de pequeñas moléculas, colesterol, y porinas con diversas afinidades (32). En mamíferos, la significancia biológica de la TSPO ha sido estudiada por décadas y ha sido relacionada con múltiples funciones celulares, siendo la regulación del transporte de colesterol a través de las membranas mitocondriales, la función mejor caracterizada (33).

Entre las diferentes funciones de la TSPO se encuentran: la síntesis de hormonas esteroideas, la respiración mitocondrial, la apertura del PTPM, la apoptosis y la pro-

liferación celular (34). Aunque algunas funciones celulares de la TSPO se han conservado, como el transporte de colesterol, su significancia biológica parece estar adaptada para funciones específicas críticas en algunos tejidos (35).

La presencia de la TSPO en el PTPM involucra a la proteína en la regulación de la apoptosis y la muerte celular, con ligandos capaces de abrir el PTPM, resultando en la inducción de la apoptosis (36). Esta hipótesis involucra a la TSPO con procesos de liberación de factores pro-apoptóticos, donde una vez activada la proteína conduce a una generación de especies reactivas de oxígeno y con esto, produce a su vez un doble efecto con la oxidación de cardiolipinas, la liberación del citocromo C y la activación de los canales aniónicos dependientes de voltaje (36). Esto se debe a que en presencia de agentes inductores de la apoptosis, se produce la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial colapsando el potencial de membrana, lo que incrementa la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa y favorece la liberación de los factores apoptóticos al citosol (37)(figura 3).

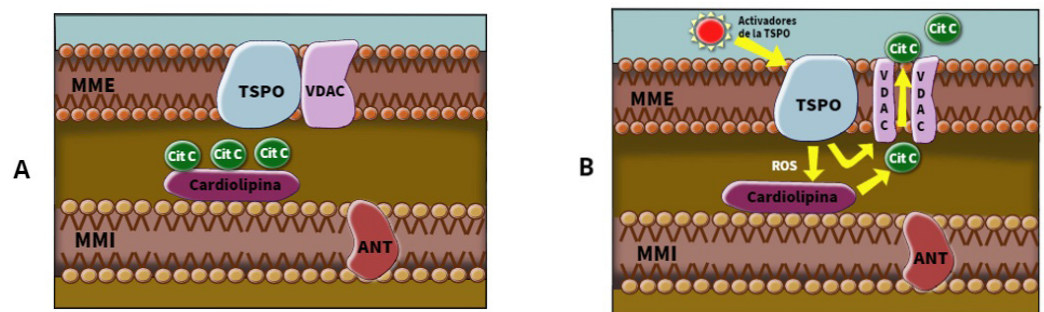


Figura 3. La TSPO y el VDAC conllevan a la iniciación de la vía de la apoptosis. A. Cuando la TSPO y el VDAC no están activados, no se produce la liberación del citocromo C. B. La activación de la TSPO por medio de ligandos, conlleva a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) resultando en la liberación del citocromo C. por cardiolipinas a nivel de la membrana mitocondrial interna y la formación de un poro a través de VDAC, lo cual permite al citocromo C entrar al citosol. **Adaptada de:** Veenman L, Shandalov Y, Gavish M. VDAC activation by the 18 kDa translocator protein (TSPO), implications for apoptosis. *Journal of bioenergetics and bio-membranes.* 2008 Jun 1;40(3):199-205.

Una vez en el citosol, el citocromo C, el cual es una proteína intermembranal, provoca que los factores inductores de la apoptosis lleguen al núcleo celular, lo cual causa fragmentación del ADN y otros procesos que inducen a la muerte celular programada. El citocromo C y la activación de la cascada de las caspasas, resultan en la destrucción del núcleo celular, el citoesqueleto y la membrana celular (28).

Es por esto que se sugiere una relación de la TSPO y el cáncer, debido a que en combinación con diversos agentes anti-cancerígenos, la TSPO parece mejorar sinérgicamente la muerte de las células cancerosas (37). Varios estudios reportan la correlación de la expresión de la TSPO con el progreso del cáncer y una baja tasa de supervivencia (36).

Los niveles de expresión de la TSPO han sido correlacionados con diferentes estados patológicos (38). Está altamente expresada en células esteroideogénicas como las testiculares, adrenocorticales y células gliales tumorales a nivel cerebral. Así mismo, los niveles de la TSPO están elevados en tejidos cancerosos de mama, ovario, colon y próstata, comparados con tejidos humanos normales (39), sugiriendo un papel importante de la TSPO en la carcinogénesis. Ambas características de localización nuclear

de la TSPO y el transporte de colesterol se han visto aumentadas en la metástasis de cáncer de mama (40) y próstata, indicando un patrón de expresión alterado de la TSPO como resultado de cambios regulatorios con células cancerígenas (41).

La TSPO 18kDa y el estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como un desbalance entre la cantidad de reactivos oxidantes, como las especies reactivas de oxígeno (ERO), y la habilidad de un sistema biológico para la detoxificación de los mismos, o para reparar el daño resultante. Las ERO son moléculas activas que contienen oxígeno, incluyendo los radicales libres (42), los cuales son moléculas o fragmentos moleculares que contienen un electrón desapareado en la capa de valencia y este es capaz de permanecer independiente (43). ERO como los aniones superóxido, radicales hidroxilos, y el peróxido de hidrógeno pueden cambiar el mecanismo de homeostasis oxido-reducción en los tejidos. Estas ERO a menudo inician una disfunción mitocondrial (39) y juegan un papel tanto en la señalización, el crecimiento y la diferenciación, la regulación de genes, la protección contra patógenos, la regulación de la apoptosis y la supervivencia celular (44).

Diversos estudios han implicado a la TSPO en el papel de las ERO con el cáncer (45). Se han estudiado ligandos específicos como el ErPc3, capaz de producir ERO por ejemplo a través de la oxidación de cardiolipinas (figura 3) (37,46). Esta generación de ERO debido a la TSPO representaría una señal para la inducción de la muerte celular (37). La evidencia ha demostrado que la TSPO está directamente relacionada a los cambios en la generación de ERO: la quinasa sensible a ERO conduce el gen de la TSPO y en tejidos específicos la TSPO tiene un efecto antioxidante (47).

El estrés oxidativo puede estar involucrado en la conversión de tejidos sanos al carcinoma. A su vez, la inflamación crónica presente en las lesiones potencialmente malignas, está asociada con un incremento en la producción de ERO, las cuales causan un daño a nivel de las macromoléculas, incluyendo el ADN. Esta alta tasa de mutaciones localizadas en los tejidos inflamados crónicamente puede aumentar el riesgo de la carcinogénesis (48).

La TSPO 18kDa y el cáncer bucal

Estudios han analizado la expresión y los niveles de la proteína TSPO en tumores del cáncer bucal (en lengua) utilizando inmunohistoquímica, así mismo se ha examinado la afinidad de la TSPO en células tumorales del cáncer bucal y en la fracción celular de la saliva (49) Los ensayos han mostrado que la expresión de la TSPO podría estar aumentada en los tumores del cáncer bucal, incluso se ha observado en algunos estudios, una relación estadísticamente significativa con la tasa de supervivencia a los 5 años, sobre todo en sujetos con valores negativos de TSPO a nivel tumoral (50). Así mismo, ha sido demostrada una disminución de la TSPO con sitios de unión de alta afinidad, al tener exposición al humo de cigarrillo, lo cual podría ayudar a entender un poco más los mecanismos de la carcinogénesis bucal, en los cuales el humo de cigarrillo ha sido ampliamente reconocido como el principal inductor del cáncer bucal y este representa, como ha sido mencionado anteriormente, un factor de riesgo importante para su aparición (51,52). (Ver tabla 1).

Los mecanismos que involucran a la TSPO en líneas celulares del cáncer, tienen que ver sobre todo con la acción de la TSPO en la activación de la cascada que conduce a la apoptosis y sobre todo está implicada en la iniciación de éste proceso mediante su relación con las especies reactivas de oxígeno (46). Ha sido propuesto que estos mecanismos que relacionan a la TSPO pueden estar defectuosos y previenen que la proteína cumpla su función pro-apoptótica. Siendo así, tomando la hipótesis de

diversos estudios que afirman que los niveles elevados de la TSPO conducen a la muerte celular programada, se podría afirmar que este mecanismo no está completamente en función en los casos de cánceres ya establecidos (30).

Tabla 1. Relación entre el cáncer bucal y la TSPO 18 kDa

Autor y año	Tipo de estudio	Objetivo	Conclusión
Gavish et al. (2017)	Experimental In vitro.	Caracterizar los sitios de unión de la TSPO en células del cáncer bucal y examinar los efectos del humo del cigarrillo.	Existe una disminución de la afinidad de los sitios de unión de la TSPO luego de la exposición al humo del cigarrillo.
Jiang Q. et al. (2014)	Estudio In silico	Explorar los mecanismos moleculares en el proceso de la carcinogénesis bucal, entre ellos el rol de la TSPO.	La TSPO puede jugar un papel crítico en el desarrollo y progreso del cáncer bucal.
Nagler et al. (2010)	Experimental In vitro.	Estudiar el rol patogénico de la TSPO en el cáncer bucal, en líneas celulares del cáncer y la fracción celular de la saliva.	Los niveles elevados de la TSPO en el cáncer bucal pueden estar relacionados con su mortalidad y pronóstico.
Nagler et al. (2016)	Experimental In vitro.	Investigar el mecanismo de como el humo de cigarrillo induce una reducción en la afinidad de la TSPO en muestras de saliva explorando el posible rol de las ERO.	La reducción de la afinidad de la TSPO generada por el humo de cigarrillo no puede ser revertida por ninguno de los antioxidantes estudiados.

El análisis de la TSPO en los sujetos con cáncer bucal ha demostrado que la alteración de la TSPO puede contribuir a la carcinogénesis bucal, manifestando su relación directa con la mortalidad y el pronóstico de los sujetos que la padecen, pero a su vez se debe reconocer la falta de estudios que establezcan una relación causal entre los factores implicados, identificándose una necesidad potencial para evaluar en estudios experimentales este tipo de biomarcadores que permitan afianzar la evidencia disponible y tener suficiente soporte teórico para su uso en la clínica (53).

Conclusión

La participación de la TSPO de 18kDa en los procesos de muerte celular programada y proliferación celular, hacen que ésta se encuentre posiblemente involucrada en los procesos de la carcinogénesis. Su alteración o cambio en las concentraciones y afinidad en muestras de sujetos con cáncer bucal, demuestran una posible relación, la cual podría representar un importante avance para el desarrollo de un método diagnóstico que utilice esta proteína como un biomarcador para el cáncer bucal.

Conflictos de intereses: ninguno declarado.

Referencias

1. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):379–396. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979389>
2. Del Corso G, Villa A, Tarsitano A, Gohel A. Current trends in oral cancer: A systematic review. *Cancer Cell Microenviron.* 2016;3:e1332. <http://www.smartscitech.com/index.php/CCM/article/view/1332>

3. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009;45(4):301-308. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249237>
4. Van Zyl AW, Bunn BK. Clinical features of oral cancer: clinical review. *S Afr Dent J.* 2012;67(10):566-569. https://www.researchgate.net/publication/255984153_Clinical_features_of_oral_cancer
5. Wall I, Bree RD, Brakenhoff R, Coebergh JW. Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(3):300-305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441877>
6. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010;46(6):414-417. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400366>
7. Fernández A, Córdova P, Badenier O, Esguep A. Epidemiological characterization of oral cancer. Literature review. *J Oral Res.* 2015;4(2):137-145. <http://www.jorales.com/index.php/JOR/article/view/156>
8. Taghavi N, Yazdi I. Prognostic factors of survival rate in oral squamous cell carcinoma: clinical, histologic, genetic and molecular concepts. *Arch Iran Med.* 2015;18(5):314-319. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25959914>
9. Johnson NW, Gupta B, Ariyawardana A, Amarasinghe H. Epidemiology and Site-Specific Risk Factors for Oral Cancer. *Contemporary Oral Oncology*: Springer; 2017. p. 103-153. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-14911-0_4
10. Ng JH, Iyer NG, Tan MH, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head & Neck.* 2017;39(2):297-304. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27696557>
11. Radoi L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013;41(2):97-109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882534>
12. Prince VM, Papagerakis S, Prince ME. Oral Cancer and Cancer Stem Cells: Relevance to Oral Cancer Risk Factors, Premalignant Lesions, and Treatment. *Curr Oral Health Rep.* 2016;3(2):65-73. https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S40496-016-0081-3
13. Ernani V, Saba NF. Oral Cavity Cancer: Risk Factors, Pathology, and Management. *Oncology.* 2015;89(4):187-195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088938>
14. Vargas-Ferreira F, Nedel F, Etges A, Gomes AP, Furuse C, Tarquinio SB. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach. *Braz Dent J.* 2012;23(5):586-590. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306239>
15. Ford PJ, Farah CS. Early detection and diagnosis of oral cancer: strategies for improvement. *J Cancer Policy.* 2013;1(1):e2-7. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213538313000039>

16. Iyer S, Thankappan K, Balasubramanian D. Early detection of oral cancers: current status and future prospects. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(2):110-114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26963670>
17. Güneri P, Epstein JB. Late stage diagnosis of oral cancer: components and possible solutions. *Oral Oncol*. 2014;50(12):1131-1136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25255960>
18. Katakura A, Yamamoto N, Sakuma T, Sugahara K, Onda T, Noguchi S, et al. A screening test for oral cancer using saliva samples: Proteomic analysis of biomarkers in whole saliva. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2015;27(1):1-5. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212555813000823>
19. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, Tran SD. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2016;6(1):67-76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26937373>
20. Cheng YS, Rees T, Wright J. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection. *Clin Transl Med*. 2014;3(1):3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564868>
21. Yakob M, Fuentes L, Wang MB, Abemayor E, Wong DT. Salivary biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma - current state and recent advances. *Curr Oral Health Rep*. 2014;1(2):133-141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24883261>
22. Radhika T, Jeddy N, Nithya S, Muthumeenakshi RM. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma - An insight. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2016;6(1):S51-S54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122805/>
23. Panta P, Venna VR. Salivary RNA Signatures in Oral Cancer Detection. *Anal Cell Pathol*. 2014; 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333915/>
24. Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, Knudsen TB, Lacapere JJ, Lindemann P, et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(8):402-409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822554>
25. Papadopoulos V, Lecanu L. Translocator protein (18 kDa) TSP0: an emerging therapeutic target in neurotrauma. *Exp Neurol*. 2009;219(1):53-57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409385>
26. Chen MK, Guilarte TR. Translocator protein 18 kDa (TSP0): molecular sensor of brain injury and repair. *Pharmacol Ther*. 2008;118(1):1-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374421>
27. Taliani S, Pugliesi I, Da Settimo F. Structural requirements to obtain highly potent and selective 18 kDa Translocator Protein (TSP0) Ligands. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(7):860-886. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21291396>

28. Scarf AM, Ittner LM, Kassiou M. The translocator protein (18 kDa): central nervous system disease and drug design. *J Med Chem.* 2009;52(3):581-592. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133775>
29. Cosenza-Nashat M, Zhao ML, Suh HS, Morgan J, Natividad R, Morgello S, et al. Expression of the translocator protein of 18 kDa by microglia, macrophages and astrocytes based on immunohistochemical localization in abnormal human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2009;35(3):306-328. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19077109>
30. Veenman L, Papadopoulos V, Gavish M. Channel-like functions of the 18-kDa translocator protein (TSPO): regulation of apoptosis and steroidogenesis as part of the host-defense response. *Curr Pharm Des.* 2007;13(23):2385-2405. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692008>
31. Šileikytė J, Blachly-Dyson E, Sewell R, Carpi A, Menabò R, Di Lisa F, et al. Regulation of the mitochondrial permeability transition pore by the outer membrane does not involve the peripheral benzodiazepine receptor (translocator protein of 18 kDa (TSPO)). *JBC.* 2014;289(20):13769-13781. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692541>
32. Scarf A, Auman K, Kassiou M. Is there any correlation between binding and functional effects at the translocator protein (TSPO)(18 kDa)?. *Curr Mol Med.* 2012;12(4):387-397. https://www.researchgate.net/publication/314745716_Is_there_Any_Correlation_Between_Binding_and_Functional_Effects_at_the_Translocator_Protein_TSPO_18_kDa
33. Fan J, Lindemann P, Feuilloley MG, Papadopoulos V. Structural and functional evolution of the translocator protein (18 kDa). *Curr Mol Med.* 2012;12(4):369-386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364126>
34. Campanella M, Turkheimer FE. TSPO: functions and applications of a mitochondrial stress response pathway. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(4):593-594. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551698>
35. Batoko H, Veljanovski V, Jurkiewicz P. Enigmatic Translocator protein (TSPO) and cellular stress regulation. *Trends Biochem Sci.* 2015;40(9):497-503. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228316>
36. Caballero B, Veenman L, Gavish M. Role of mitochondrial translocator protein (18 kDa) on mitochondrial- related cell death processes. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2013;7(2):86-101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368281>
37. Veenman L, Gavish M. The role of 18 kDa mitochondrial translocator protein (TSPO) in programmed cell death, and effects of steroids on TSPO expression. *Curr Mol Med.* 2012;12(4):398-412. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348610>
38. Batarseh A, Papadopoulos V. Regulation of translocator protein 18 kDa (TSPO) expression in health and disease states. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;327(1):1-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20600583>

39. Apel K, Hirt H. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. *Annu Rev Plant Biol.* 2004;55:373-399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15377225>
40. Wu X, Gallo KA. The 18-kDa translocator protein (TSPO) disrupts mammary epithelial morphogenesis and promotes breast cancer cell migration. *PLoS One.* 2013;8(8):e71258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23967175>
41. Austin CJ, Kahlert J, Kassiou M, Rendina LM. The translocator protein (TSPO): a novel target for cancer chemotherapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(7):1212-1216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23518318>
42. Avezov K, Reznick AZ, Aizenbud D. Oxidative stress in the oral cavity: sources and pathological outcomes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;209:91-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25461624>
43. Choudhari SK, Chaudhary M, Gadbail AR, Sharma A, Tekade S. Oxidative and antioxidative mechanisms in oral cancer and precancer: a review. *Oral Oncol.* 2014;50(1):10-18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126222>
44. Wang J, Schipper HM, Velly AM, Mohit S, Gornitsky M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radic Biol Med.* 2015;85:95-104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25889823>
45. Gatliff J, East D, Crosby J, Abeti R, Harvey R, Craigen W, et al. TSPO interacts with VDAC1 and triggers a ROS-mediated inhibition of mitochondrial quality control. *Autophagy.* 2014;10(12):2279-2296. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470454>
46. Veenman L, Shandalov Y, Gavish M. VDAC activation by the 18 kDa translocator protein (TSPO), implications for apoptosis. *J Bioenerg Biomembr.* 2008 ;40(3):199-205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670869>
47. Gatliff J, Campanella M. The 18 kDa translocator protein (TSPO): a new perspective in mitochondrial biology. *Curr Mol Med.* 2012;12(4):356-368. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364127>
48. Buczko P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and Oxidative Stress In Oral Cavity And In Some Systemic Disorders. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(1):3-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25716960>
49. Bahar G, Feinmesser R, Shpitzer T, Popovtzer A, Nagler RM. Salivary analysis in oral cancer patients: DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile. *Cancer.* 2007;109(1):54-59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17099862>
50. Nagler R, Ben-Izhak O, Savulescu D, Krayzler E, Akrish S, Leschiner S, et al. Oral cancer, cigarette smoke and mitochondrial 18kDa translocator protein (TSPO) - In vitro, in vivo, salivary analysis. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1802(5):454-461. https://www.researchgate.net/publication/41087912_Oral_cancer_cigarette_smoke_and_mitochondrial_18kDa_translocator_protein_TSPO_-_In_vitro_in_vivo_salivary_analysis

51. Gavish A, Krayzler E, Nagler R. Two populations of TSP0 binding sites in oral cancer SCC-15 cells. *Exp Cell Res.* 2017;350(1):279-283. <http://europepmc.org/abstract/med/27939322>
52. Nagler R, Savulescu D, Gavish M. Cigarette smoke-induced reduction in binding of the salivary translocator protein is not mediated by free radicals. *Biochimie.* 2016;121:1-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582415>
53. [ed/26582415](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582415)
54. Jiang Q, Yu Y-C, Ding X-J, Luo Y, Ruan H. Bioinformatics Analysis Reveals Significant Genes and Pathways to Target for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(5):2273-2278. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716969>