

Estado de la publicación: No informado por el autor que envía

ROL DE LA AUTOFAGIA EN LA ETIOPATOGENESIS DEL CÁNCER ORAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA

Francisca López, Arelys Moreno, Silvana Reyes, Marcelo Sánchez

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.5094>

Enviado en: 2022-11-16

Postado en: 2022-11-18 (versión 1)

(AAAA-MM-DD)

TÍTULO: ROL DE LA AUTOFAGIA EN LA ETIOPATOGÉNESIS DEL CÁNCER ORAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA

TITLE: ROLE OF AUTOPHAGY IN THE ETIOPATHOGENESIS OF ORAL CANCER. SCOPING REVIEW

Francisca J. Lopez¹, Arellys J. Moreno², Silvana B. Reyes³& Marcelo R. Sánchez⁴

¹Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca. Email flopez16@alumnos.otalca.cl. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8156-1667>

²Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca. Email a.moreno.cofre@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3266-1976>

³Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca. Email sreyes16@alumnos.otalca.cl. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1910-8938>

Escuela de Odontología, Departamento de Estomatología, Unidad de Patología y Medicina Oral, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca. Email marsanchez@otalca.cl. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3731-499X>

RESUMEN

En esta revisión sistemática exploratoria, presentamos la evidencia registrada en la literatura, de que la autofagia puede generar una acción tanto procáncer como anticáncer, actuando a través de diversos mecanismos en los cuales el proceso de autofagia puede estar aumentado, disminuido o alterado, mediante la activación de vías de señalización intracelular. En la actualidad, hay evidencia suficiente que avala la asociación entre autofagia y distintos tipos de cáncer, sin embargo, no hay una revisión que reúna los diversos mecanismos por los cuales el proceso autofágico participa en su desarrollo y/o supresión. Se logra evidenciar que existen variados mecanismos por los cuales la autofagia participa en el desarrollo de la carcinogénesis oral, influyendo tanto en la inhibición como en la producción de cáncer. Es de gran importancia aumentar el conocimiento acerca de este proceso, debido a que podría ser utilizado como una herramienta valiosa en el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Autofagia, Neoplasias de la boca, Carcinogénesis, Carcinoma Escamo Celular de Cabeza y Cuello.

ABSTRACT

In this exploratory systematic review, we present the evidence recorded in the literature, that autophagy can generate both a procancer and anticancer action, acting through various mechanisms in which the autophagy process can be increased, decreased, or altered, through the activation of intracellular signaling pathways. Currently, there is sufficient evidence to support the association between autophagy and different types of cancer, however, there is no review that brings together the various mechanisms by

which the autophagic process participates in its development and/or suppression. It was possible to show that there are various mechanisms by which autophagy participates in the development of oral carcinogenesis, influencing both the inhibition and the production of cancer. It is of great importance to increase the knowledge about this process because it could be used as a valuable tool in the treatment of this disease.

Keywords: Autophagy, Neoplasms of the mouth, Carcinogenesis, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.

INTRODUCCIÓN

Se describe la autofagia como un proceso de degradación lisosomal esencial para la fisiología celular y la salud humana, que si bien inicialmente se conoció como un proceso degradativo tras la falta de nutrientes (Lapaquette et al., 2021), actualmente, se sabe que está implicado en el reciclaje del material citosólico (Tan et al., 2016). Esto hace que la autofagia sea un proceso que manipula la supervivencia y muerte celular (Wang et al., 2016), y si bien, es un mecanismo esencial para las células, se ha demostrado que anomalías en este proceso podrían ser el inicio de algunas enfermedades humanas críticas, como el cáncer (Talebi et al., 2022).

La relación entre la autofagia y el cáncer presenta resultados contradictorios. Diversos estudios han clasificado la autofagia como un proceso beneficioso para las células, permitiendo la supervivencia de estas, actuando como modulador de la patogénesis y manteniendo la homeostasis y su desarrollo en condiciones normales (Tan et al., 2016), sin embargo, al momento de hablar de cáncer el panorama cambia; se cree que la autofagia desempeña un papel doble en el desarrollo y la progresión del tumor, pues suprime el inicio del crecimiento tumoral en las primeras etapas del cáncer (Salazar-Ramírez et al., 2016), pero mejora la supervivencia de los tumores en las últimas etapas debido al estrés metabólico. Por otro lado, estudios recientes han descubierto que la autofagia defectuosa se relaciona con una mayor tumorigénesis (Wang et al., 2016), incluso podría desempeñar un papel fundamental en la evolución del cáncer oral.

Por lo tanto, nuestro objetivo principal es describir los diversos mecanismos por los cuales la autofagia participa en el desarrollo y evolución del cáncer oral. Esto se llevó a cabo mediante la revisión completa de la literatura desde el año 2016 hasta 2021.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño de Estudio: Realizamos un estudio descriptivo de la literatura, tipo Revisión Sistemática Exploratoria (Scoping Review) en base al protocolo PRISMA Scr (Tricco et al, 2018).

Base de datos: Se usaron las bases de datos Pubmed, Scopus y Web of Science.

Búsqueda electrónica: Efectuamos una búsqueda avanzada de la literatura que incluyó artículos publicados desde el año 2016 hasta el año 2021. Nuestra estrategia de búsqueda para la investigación fue: ("Autophagy"[Mesh]) AND "Mouth Neoplasms"[Mesh] (TITLE-ABS-KEY ("autophagy") AND TITLE-

ABS-KEY ("oral cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("squamous cell carcinoma")) "autophagy" (All Fields) AND "squamous cell carcinoma" (All Fields).

Criterios de Inclusión: Artículos científicos con fecha de publicación entre 2016-2021, sin restricción de idiomas, estudios de revista Q1 y Q2, estudios experimentales, observacionales de tipo caso y control, realizados en cultivos celulares de humanos y animales, siempre y cuando relacione autofagia con cáncer oral o explique su rol en su patogenia.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron todas las revisiones tipo review y estudios de asociación entre autofagia y cáncer que no fueran estrictamente cáncer oral. Estudios que estén involucradas moléculas o fármacos pro o anticáncer.

Selección y clasificación de los artículos: La selección de artículos científicos la realizamos en base al diagrama de flujo PRISMA Scr (Tricco et al, 2018) con el fin de sistematizarla y evitar sesgo de selección. La revisión la realizaron 3 investigadores que seleccionaron los artículos científicos, previa calibración entre los investigadores. Esta selección se hizo según título, resumen y texto completo. Frente a diferencias, se llegó a acuerdo con el cuarto investigador.

Análisis de validez interna para cada artículo seleccionado: Se utilizó una simplificación de la “Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología”, corresponde a un instrumento validado para evaluación de validez interna de cada artículo seleccionado. Para lograr la categorización final, obtuvimos el número y porcentajes de artículos con calidad alta, media y baja.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda: Obtuvimos un total de 1367 artículos, de los cuales 186 cumplieron con los criterios de búsqueda. Una vez eliminados los duplicados, quedaron 73 artículos. Posteriormente evaluamos el contenido según título, resumen y texto completo, y seleccionamos 14 artículos para ser analizados(**Figura 1.**).

Análisis bibliométrico: Entre los años 2016-2019 se seleccionaron 4 artículos (29%) y entre 2020-2021 10 artículos (71%). El principal país que publicó fue China. La calidad de los artículos seleccionados fue Q1 (64%) y Q2 (36%).

Análisis del objetivo de los artículos científicos: Los estudios tenían como objetivo conocer los mecanismos generales por los cuales la autofagia participa en el desarrollo y progresión del cáncer oral.

Calidad metodológica en base a instrumento validado: Luego de analizar los artículos encontramos que el total de artículos poseen calidad alta (100%).

Análisis de resultados de los artículos de calidad metodológica alta: A continuación, se analizan los resultados obtenidos en los artículos de calidad alta. Según la información obtenida, determinamos dos mecanismos de actividad de cáncer: mecanismos pro-cáncer y anticáncer, junto a los mecanismos por los

cuales la autofagia incide en el desarrollo del cáncer. **(Figura 2)** Del total de los artículos seleccionados, cuatro informaron mecanismos de acción anticáncer: Los cuatro estudios informaron que al aumentar la autofagia se disminuye el desarrollo del cáncer en cavidad oral. **(tabla 1)** Mientras que los otros diez informaban mecanismos de acción procáncer. Sin embargo, la relación es diversa debido a que cinco de ellos indican que el aumento de la autofagia favorece el cáncer y, por el contrario, cuatro indican que su disminución es la que lo favorece. **(tabla 2)**

DISCUSIÓN

Existen variados mecanismos por los cuales la autofagia participa en el desarrollo de la carcinogénesis oral, influyendo tanto en la inhibición como en la producción de cáncer (acción procáncer y anticáncer). De los catorce artículos seleccionados, diez se referían a mecanismos activadores de la carcinogénesis (acción procáncer) y cuatro a una acción contraria (acción anticáncer). De los diez mecanismos procáncer, cinco de ellos refieren un aumento de la autofagia, cuatro una disminución y uno declara autofagia defectuosa. Los mecanismos por los cuales aumenta la autofagia son: activación de oncogenes (rp1), activadores del NF- κ B, aumento de hipoxia en el microambiente tumoral y factores de diferenciación celular, como RANKL. Cuando la autofagia esta disminuida, principalmente se debe a la activación de oncogenes. Por otra parte, de los cuatro mecanismos anticáncer analizados, dos están relacionados con un aumento de la autofagia y otros dos, con una disminución de ella. Los mecanismos involucrados en este caso son: aumento de la apoptosis por estimulación de genes reguladores del ciclo circadiano (per2), alteraciones epigenéticas como la disminución de la HDAC8 y estimulación de receptores tipo Toll4 en las células epiteliales que a su vez modifican la acción de NF- κ B.

Dentro de las vías de señalización estudiadas en el proceso autofágico, particularmente se menciona la vía AKT/mTOR que es crucial para la regulación de la autofagia, la proliferación y la apoptosis (Kong et al., 2020). Los principales marcadores autofágicos encontrados fueron LC3-I, LC3-II, Beclin-1 y p62. LC3-II promueve la degradación autofagosómica (Ahn & Yoon, 2016), siendo el marcador más estudiado. El marcador Beclin-1, juega un papel fundamental en la progresión tumoral (Abe et al., 2021). El marcador p62, es considerado un adaptador del proceso de autofagia cuyo rol sería una guía clave para definir la actividad del cáncer, debido a que un aumento de los niveles de p62 en las células epiteliales pueden inducir la transformación oncogénica y promover la tumorigénesis (Gao et al., 2020). A pesar de toda la evidencia declarada anteriormente, sobre autofagia y cáncer oral, el tema aún se mantiene controversial, no obstante, con la información obtenida se puede aseverar que la autofagia es un proceso importante en el desarrollo, progresión o inhibición de cáncer oral.

TABLAS Y FIGURAS

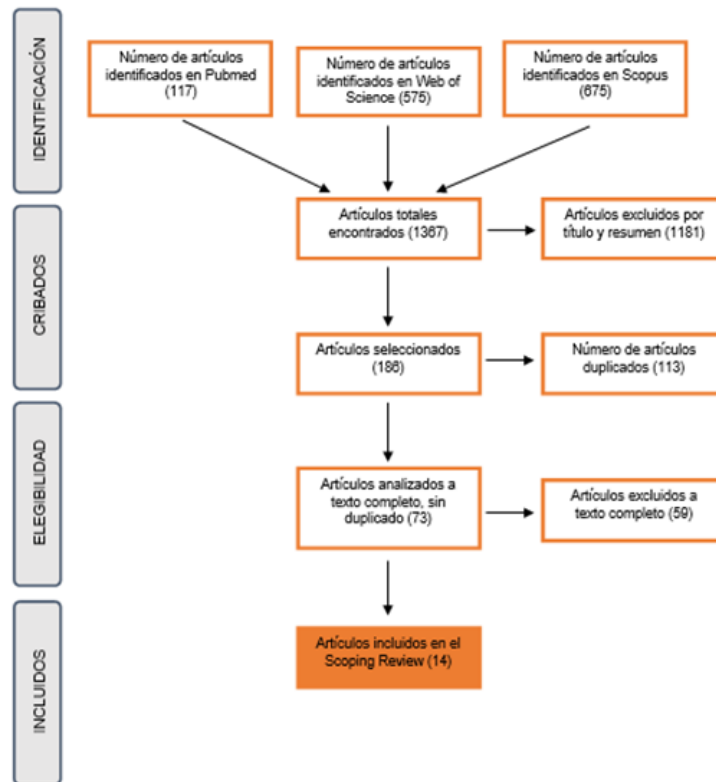


Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA Scr. Para la selección de artículos de forma sistematizada y libre de sesgos.

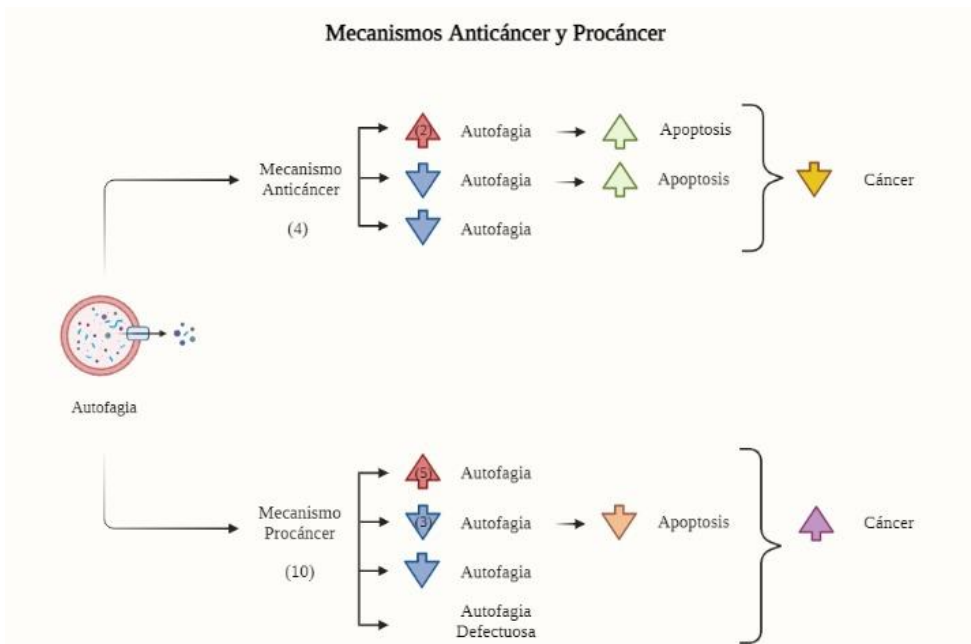


Figura 2. Esquema resumen de resultados obtenidos dividido de acuerdo con mecanismos anticáncer y procáncer.

MECANISMO ANTICÁNCER		
ARTÍCULO	MECANISMO	
Effect of Streptococcus anginosus on the biological response of squamous cell carcinoma cells of the tongue	Sube autofagia / baja cáncer. (Sube apoptosis)	La presencia de Streptococcus Anginosus aumento la autofagia (aumento de Beclin-1 y de LC3-BII) produjo disminución de la proliferación, migración e invasión tumoral . Además, aumenta la región BH3 de Beclin-1 estimulando la apoptosis.
Overexpression of the Per2 clock gene suppresses the progression of oral squamous cell carcinoma by activating autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathway.	Sube autofagia / baja cáncer. (Sube apoptosis)	Per2 aumenta la autofagia, promueve la apoptosis y suprime la progresión del cáncer a través de la inhibición de la proliferación celular de manera dependiente de la vía PI3K/AKT/Mtor.
Histone deacetylase 8 as a new therapeutic target in oral squamous cell carcinoma.	Baja autofagia / baja cáncer. (Sube apoptosis)	La caída de HDAC8 indujo una disminución en la proliferación tumoral, debido al aumento de la apoptosis (activación de las caspasas) de la célula tumoral y disminución de la autofagia de supervivencia.
Autophagy inhibits TLR4-mediated invasiveness of oral cancer cells via the NF-κB pathway	Baja autofagia / Baja cáncer.	La inhibición de TLR4 produce la inactivación de la autofagia (disminución de LC3-B Y aumento de p62) activando a NF-κB, el cual inhibe la invasión tumoral, por intermedio de p62.

Tabla 1. Resultados de los mecanismos de actividad anticáncer oral.

MECANISMO PROCÁNCER		
ARTÍCULO	MACANISMO	
RBP1-CKAP4 axis activates oncogenic autophagy and promotes cancer progression in oral squamous cell carcinoma	Sube autofagia / sube cáncer	RBP1 induce la vía CKAP4 aumentando la autofagia a través de LC3-II. Promoviendo el crecimiento, invasión y migración de la célula tumoral.
RANKL triggers resistance to TRAIL-induced cell death in oral squamous cell carcinoma.	Sube autofagia / sube cáncer	El ligando RANK aumenta la autofagia mediante expresión LC3-B y Beclin-1 lo que promueve crecimiento tumoral al inhibir inductores de la apoptosis (BAD y BAX), esto provoca resistencia a la muerte por apoptosis que induce TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor necrosis tumoral).

<p>Association of ATG4B and Phosphorylated Proteins with Tumorigenesis and Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma</p>	<p>Sube autofagia /sube cáncer</p>	<p>La proteasa ATG4B induce autofagia mediante expresión de MAP1/LC3-II. Aumentando la proliferación, migración e invasión de células tumorales, generando mal pronóstico en pacientes con TSCC.</p>
<p>The tumor protein D52 is positively regulated in oral squamous cell cells under hypoxia in a manner independent of hypoxia-inducible factor and is involved in resistance to cell death.</p>	<p>Sube autofagia / sube cáncer</p>	<p>Al aumentar la proteína D52 por hipoxia en el interior del tumor, produce resistencia de la muerte celular tumoral por un aumento exagerado de la autofagia.</p>
<p>RANK Ligand Modulation of autophagy in oral squamous cell carcinoma tumor cells.</p>	<p>Sube autofagia /Sube cáncer</p>	<p>El ligando RANK sube los niveles de LC3, ATG5, Beclin-1, PI3KC3. Por lo que aumenta la autofagia. Promoviendo la proliferación, la invasión y metástasis.</p>
<p>The loss of the Per1 clock gene promotes the progression of oral squamous cell carcinoma through the AKT/mTOR pathway</p>	<p>Baja autofagia / sube cáncer (baja apoptosis)</p>	<p>La baja expresión de Per1 inhibe la apoptosis mediada por autofagia y aumenta la proliferación celular de manera dependiente de la vía AKT/mTOR.</p>
<p>TAF1L promotes the development of oral squamous cell carcinoma by decreasing autophagy-dependent apoptosis.</p>	<p>Baja autofagia / sube cáncer (baja apoptosis)</p>	<p>La sobreexpresión de TAF1L cuando esta alterado (oncogén) promueve el desarrollo del carcinoma oral mediante la disminución de la apoptosis, la cual es dependiente de la autofagia.</p>
<p>LncRNA GACAT1 targeting miRNA-149 regulates the molecular mechanism of proliferation, apoptosis, and autophagy of oral squamous cell carcinoma cells.</p>	<p>Baja autofagia / sube cáncer (baja apoptosis)</p>	<p>GACAT1 en condición de oncogén promueve el desarrollo del carcinoma de células escamosas mediante la inhibición de la apoptosis y la autofagia, asociado a la inhibición de miR-149 (en su rol de supresor de tumores).</p>
<p>The SRSF3 oncogene suppresses autophagy by inhibiting BECN1 expression.</p>	<p>Baja autofagia / Sube cáncer</p>	<p>La sobreexpresión de SRSF3 inhibe la autofagia en células sometidas a ambiente de hipoxia, por lo que disminuyo LC3B-II/LC3B-I y aumentó los niveles p62, facilitando la carcinogénesis.</p>
<p>Effect of EGFR on SQSTM1 expression on malignancy and tumor progression of oral</p>	<p>Autofagia defectuosa/sube cáncer</p>	<p>Aumento de EGFR se correlaciona con el incremento de la proteína SQSTM1 (p62), debido a la inactivación de Beclin-1, resultando una autofagia defectuosa, lo que</p>

squamous carcinoma cell		lleva a un aumento de la viabilidad tumoral y malignidad .
-------------------------	--	---

Tabla 2. Resultados de los mecanismos de actividad procáncer oral.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Marcelo Sánchez por todo el apoyo brindado durante este proceso, por guiar nuestro trabajo, orientarnos y aconsejarnos con su experiencia educativa y profesional. A nuestras familias por hacer esto posible.

Muchas gracias.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Conceptualización, F.L., A.M., S.R. y M.S.; metodología, F.L., A.M., S.R. y M.S.; validación, F.L., A.M., S.R. y M.S.; investigación, F.L., A.M., S.R. y M.S.; recuperación de datos, F.L., A.M., S.R. y M.S.; redacción-preparación del borrador original, F.L., A.M., S.R. y M.S.; redacción, revisión y edición, F.L., A.M., S.R. y M.S.; supervisión M.S. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Todos los conjuntos de datos generados o analizados durante el estudio se incluyen en el preprint publicado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abe, Y., Mukudai, Y., Kurihara, M., Hour, A., Chikuda, J., Yaso, A., Kato, K., Shimane, T. & Shirota, T. (2021, 3 julio). Tumor protein D52 is upregulated in oral squamous carcinoma cells under hypoxia in a hypoxia-inducible-factor-independent manner and is involved in cell death resistance. *Cell & Bioscience*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00634-0>
2. Ahn, M. Y. & Yoon, J. H. (2016, 29 noviembre). Histone deacetylase 8 as a novel therapeutic target in oral squamous cell carcinoma. *Oncology Reports*, 37(1), 540-546. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5280>
3. Chen, J., Chen, X., Fu, L., Chen, J., Chen, Y. & Liu, F. (2021, 30 agosto). LncRNA GACAT1 targeting miRNA-149 regulates the molecular mechanism of proliferation, apoptosis and autophagy of oral squamous cell carcinoma cells. *Aging*, 13(16), 20359-20371. <https://doi.org/10.18632/aging.203416>

4. Ethiraj, P., Sambandam, Y., Hathaway-Schrader, J. D., Haque, A., Novince, C. M. & Reddy, S. V. (2019, 15 julio). RANKL triggers resistance to TRAIL-induced cell death in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cellular Physiology*, 235(2), 1663-1673. <https://doi.org/10.1002/jcp.29086>
5. Gao, L., Wang, Q., Ren, W., Zheng, J., Li, S., Dou, Z., Kong, X., Liang, X. & Zhi, K. (2020, junio). The RBP1–CKAP4 axis activates oncogenic autophagy and promotes cancer progression in oral squamous cell carcinoma. *Cell Death & Disease*, 11(6). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2693-8>
6. Kong, Q., Liang, Y., He, Q., You, Y., Wu, L., Liang, L. & Liang, J. (2020, 4 junio). Autophagy inhibits TLR4-mediated invasiveness of oral cancer cells via the NF-κB pathway. *Oral Diseases*, 26(6), 1165-1174. <https://doi.org/10.1111/odi.13355>
7. Lapaquette, P., Bizeau, J. B., Acar, N. & Bringer, M. A. (2021b, diciembre 28). Reciprocal interactions between gut microbiota and autophagy. *World Journal of Gastroenterology*, 27(48), 8283-8301. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i48.8283>
8. Liu, H., Gong, X. & Yang, K. (2020). Overexpression of the clock gene Per2 suppresses oral squamous cell carcinoma progression by activating autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Journal of Cancer*, 11(12), 3655-3666. <https://doi.org/10.7150/jca.42771>
9. Liu, P. F., Chen, H. C., Cheng, J. S., Tsai, W. L., Lee, H. P., Wang, S. C., Peng, W. H., Lee, C. H., Ger, L. P. & Shu, C. W. (2019, 23 noviembre). Association of ATG4B and Phosphorylated ATG4B Proteins with Tumorigenesis and Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, 11(12), 1854. <https://doi.org/10.3390/cancers11121854>
10. Salazar-Ramírez, K., Molinares-Rodríguez, J. & Bolívar-González, S. (2016, 1 julio). Molecular mechanisms of autophagy and its role in cancer development. *Revista de la Facultad de Medicina*, 64(3), 529. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n3.54152>
11. Sambandam, Y., Sakamuri, S., Balasubramanian, S. & Haque, A. (2015, 19 noviembre). RANK Ligand Modulation of Autophagy in Oral Squamous Cell Carcinoma Tumor Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 117(1), 118-125. <https://doi.org/10.1002/jcb.25255>
12. Talebi, M., Mohammadi Vadoud, S. A., Haratian, A., Talebi, M., Farkhondeh, T., Pourbagher-Shahri, A. M. & Samarghandian, S. (2022, 29 enero). The interplay between oxidative stress and autophagy: focus on the development of neurological diseases. *Behavioral and Brain Functions*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12993-022-00187-3>
13. Tan, Y. Q., Zhang, J. & Zhou, G. (2016, 11 noviembre). Autophagy and its implication in human oral diseases. *Autophagy*, 13(2), 225-236. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1234563>
14. Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., . . . Straus, S. E. (2018, 2 octubre). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467-473. <https://doi.org/10.7326/m18-0850>

15. Tseng, Y. K., Chen, C. F., Shu, C. W., Lee, C. H., Chou, Y. T., Li, Y. J., Liou, H. H., Cheng, J. T., Chen, C. L., Ger, L. P. & Liu, P. F. (2021, 12 noviembre). Effect of EGFR on SQSTM1 Expression in Malignancy and Tumor Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12226. <https://doi.org/10.3390/ijms222212226>
16. Wang, D., Qi, H., Zhang, H., Zhou, W., Li, Y., Li, A., Liu, Q. & Wang, Y. (2020). TAF1L promotes development of oral squamous cell carcinoma via decreasing autophagy-dependent apoptosis. *International Journal of Biological Sciences*, 16(7), 1180-1193. <https://doi.org/10.7150/ijbs.41148>
17. Wang, S. S., Cen, X., Liang, X. H. & Tang, Y. L. (2016, 25 octubre). Macrophage migration inhibitory factor: a potential driver and biomarker for head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 8(6), 10650-10661. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12890>
18. Xu, Y., Jia, Y., Chen, L., Gao, J. & Yang, D. (2021, 20 marzo). Effect of Streptococcus anginosus on biological response of tongue squamous cell carcinoma cells. *BMC Oral Health*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01505-3>
19. Yang, G., Yang, Y., Tang, H. & Yang, K. (2020, 18 marzo). Loss of the clock gene Per1 promotes oral squamous cell carcinoma progression via the AKT/mTOR pathway. *Cancer Science*, 111(5), 1542-1554. <https://doi.org/10.1111/cas.14362>
20. Zhou, L., Guo, J. & Jia, R. (2019, febrero). Oncogene SRSF3 suppresses autophagy via inhibiting BECN1 expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 509(4), 966-972. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.01.048>

Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- Los autores declaran que los datos, las aplicaciones y otros contenidos subyacentes al manuscrito están referenciados.
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación, cuando corresponda, se describen en el manuscrito.
- Los autores declaran que una vez que un manuscrito es postado en el servidor SciELO Preprints, sólo puede ser retirado mediante solicitud a la Secretaría Editorial deSciELO Preprints, que publicará un aviso de retracción en su lugar.
- Los autores aceptan que el manuscrito aprobado esté disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- El autor que presenta el manuscrito declara que las contribuciones de todos los autores y la declaración de conflicto de intereses se incluyen explícitamente y en secciones específicas del manuscrito.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.
- El autor que envía el manuscrito declara que todos los autores del mismo están de acuerdo con el envío a SciELO Preprints.