

Artículo de Revisión

Dos eventos genéticos sobresalientes en carcinoma oral de células escamosas: Variante c.-93 G>A y metilación del promotor de *MLH1*

Two genetic events present in oral squamous cell carcinoma: c.-93 G>A variant and *MLH1* promoter methylation

Anna Guadalupe López Ceballos¹, José Miguel Moreno Ortiz¹, Manuel Alejandro Rico Méndez¹, Saúl Armando Beltrán Ontiveros², Héctor Melesio Cuén Díaz², Erik Lizárraga Verdugo², Sofía Esmeralda Madueña Angulo², Víctor Alfredo Contreras Rodríguez³, Perla Yareli Gutiérrez Arzapalo^{2*}

¹ Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”. Departamento de Biología Molecular y Genómica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México

² Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán Rosales 80030, Sinaloa, México.

³ Unidad Académica de Criminalística, Criminología y Ciencias Forenses, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán Rosales 80040, Sinaloa, México.

*Correspondencia: perla.gutierrez@uas.edu.mx (Perla Yareli Gutiérrez Arzapalo)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v17i2.1194>

Recibido: 01 de abril de 2023; Aceptado: 22 de junio de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado

Resumen

El cáncer oral en México, se ubica en el lugar 21 en incidencia y 24 en mortalidad, sin embargo, cada década su incidencia aumenta debido a la exposición a factores de riesgo que han sido asociados a esta neoplasia: consumo de tabaco y alcohol, exposiciones virales y eventos genéticos específicos dentro de los que destacan la presencia de la variante c.-93G>A y la metilación del gen *MLH1*, por lo que el objetivo de la presente revisión se centra en describir el impacto de estos dos eventos en el desarrollo de cáncer oral de células escamosas (COCE). Se ha propuesto que la SNV c.-93G>A en el gen *MLH1* puede estar relacionada con alteraciones en la tasa transcripcional, además de asociarse con el riesgo y pronóstico del COCE, mientras que la metilación se ha asociado con una disminución e incluso supresión de la expresión proteica. Ambas alteraciones repercuten sobre la expresión de la proteína, afectado el proceso de reparación del DNA y al ser parte esencial de fisiopatología es relevante realizar el análisis de la variante c.-93 G>A y la metilación del gen *MLH1* en pacientes con carcinoma oral de células escamosas.

Palabras clave: cáncer oral, metilación, *MLH1*, c.-93G>A.

Abstract

Oral cancer in Mexico ranks 21st in incidence and 24th in mortality, however, its incidence increases every decade due to exposure to risk factors that have been associated with this neoplasm, among the most relevant are: tobacco and alcohol consumption, viral exposures and specific genetic events, among which the methylation of the promoter of the *MLH1* gene and the presence of the c.-93G>A variant stand out, for which the objective of this review is focused on describing the impact of these two events on the development of oral squamous cell cancer. In this review it becomes evident that *MLH1* methylation is an epigenetic event involved in gene silencing, on the other hand the presence of the c.-93G>A variant is associated with alterations in the transcriptional rate of the gene, so both events affect the expression of the protein, affected the repair process and therefore a participant in the development of squamous cell oral cancer. As it is an essential part of pathophysiology, it is relevant to analyze the c.-93 G>A variant and the methylation of the *MLH1* gene in patients with oral squamous cell carcinoma.

Keywords: oral cancer, methylation, *MLH1*, c.-93G>A.

1. Introducción

El Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) es la neoplasia maligna de la cavidad oral que incluye algunas estructuras tales como: mucosa bucal, piso de la lengua, lengua anterior, crestas alveolares, trigono retromolar, paladar duro y parte interna de los labios (Chamoli, *et al.*, 2021), siendo la lengua el sitio donde se desarrolla con mayor frecuencia y asociándose con mayor mortalidad en comparación con otros sitios de la cavidad oral (Almangush *et al.*, 2020).

En el año 2020, GLOBOCAN reportó que los cánceres de labio y la cavidad oral representaron el décimo-séptimo lugar tanto en incidencia como en mortalidad en el mundo, mientras que en México, para el mismo año, los cánceres de la cavidad oral se posicionaron en el lugar veintiuno de incidencia y veinticuatro en mortalidad (Ferlay *et al.*, 2019; Sung *et al.*, 2020), estimándose además, que su incidencia varía entre el 1 % y 5 % de todos los cánceres (De la Fuente-Hernández *et al.*, 2014) aumentando cada década, en parte, a la exposición a factores de riesgo tales como: consumo de alcohol y tabaco, presencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) y el Virus de Epstein-Barr (VEB), de hecho, en países de Sudamérica y de Europa central y oriental, el VPH es responsable de un porcentaje elevado de esta neoplasia en jóvenes (Chamoli, *et al.*, 2021; Ali, 2022). Antecedentes familiares de cáncer, exposición a rayos ultravioleta, dietas bajas en antioxidantes, inmunosupresión y lesiones orales son desencadenantes de esta neoplasia maligna (Tenore *et al.*, 2020).

Por otro lado, algunos estudios genéticos asocian el desarrollo de COCE con alteraciones genéticas específicas, dentro de las que se encuentra la presencia de variantes de un solo nucleótido (SNV por sus siglas en inglés), metilación e incluso deleciones en el cromosoma 3 (González-Ramírez *et al.*, 2011; Senghore *et al.*, 2019; Chamoli *et al.*, 2021). En esta región se localiza el gen *MLH1*, el cual,

participa en el Sistema de Reparación de Malos Apareamientos del DNA (MMR). Se ha reportado que la reducción de la expresión de *MLH1* podría estar relacionada al desarrollo de COCE, específicamente la presencia de la variante c.-93G>A de *MLH1* se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar COCE y un peor pronóstico (Jha *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2014; Senghore *et al.*, 2019), además, la metilación de la región promotora de *MLH1* conllevaría una posible inactivación del gen, y la disminución o ausencia de la expresión de la proteína con implicaciones en la reparación del DNA y el desarrollo del cáncer (Czerninski *et al.*, 2009; González-Ramírez *et al.*, 2011).

MLH1 como parte del sistema de reparación de malos apareamientos

La proteína MutL, homólogo 1 (MLH1) es un componente fundamental del sistema MMR, responsable de corregir los apareamientos de bases erróneos en el DNA cometidos de manera natural durante la replicación por las DNA polimerasas, manteniendo así, la estabilidad del genoma (Liu *et al.*, 2017). El sistema MMR en eucariotas actúa mediante heterodímeros. Las proteínas MutS, homólogo 6 (MSH6) y MutS, homólogo 3 (MSH3) forman heterodímeros con la proteína MutS, homólogo 2 (MSH2); el primer complejo está conformado por MSH2 y MSH6 denominado "MutS α " que, reconoce variantes de un solo nucleótido (SNV) e inserciones-delecciones (INDELS) de 1-2 bases. Por otra parte, MSH2 y MSH3 forman el segundo complejo, "MutS β " que reconoce SNV e INDELS de mayor tamaño. Por otro lado, la proteína MLH1 y la proteína de segregación posmeiótica aumentada de tipo 2 (PMS2) forman el heterodímero "MutL α " que regula la escisión del fragmento mal apareado (Gupta y Heinen 2019).

El mecanismo de acción del sistema MMR (Kunkel y Erie, 2015; Traver *et al.*, 2015; Kadyrova & Kadyrov 2016; Li & Martin, 2016; Gupta y Heinen 2019; Tamura *et al.*, 2019) se describe a continuación, ilustrándose en la Fig. 1:

1. La reparación inicia cuando MutS identifica y se une al apareamiento erróneo, posteriormente se desliza por el DNA y trae consigo el reclutamiento de MutL α (el cual contiene a MLH1) uniéndose a la doble cadena de DNA, junto con MutS α reclutan a PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación) quien activa a MutL α y promueve que PMS2 ejerza una actividad endonucleasa, generando sitios de entrada potenciales para la exonucleasa 1 (EXO1) para regular la escisión de la cadena con el error. Posteriormente, MSH2 recluta a la helicasa MCM9 quien elimina la cadena alterada.
2. Una vez conjuntado el complejo proteico (MutS α / MutL α / EXO1/ MCM9), comienza la escisión por MutS α , partiendo del apareamiento erróneo y se disocia una vez cumplida su función. Para finalizar la reparación, la polimerasa δ se encargará de la resíntesis correcta de DNA, seguido de una ligadura por la enzima DNA ligasa 1.

De manera normal, el sistema MMR trabaja constitutivamente y con una alta regulación, sin embargo, fallas en su funcionamiento pueden dar lugar a mutaciones e inestabilidad genómica, lo que a su vez puede conducir a la aparición del cáncer. En este sentido, se ha informado que los tumores desarrollados por pacientes con deficiencias en las vías de reparación del sistema MMR (dMMR) pueden llegar a tener una tasa de mutabilidad aproximadamente 1000 veces mayor que aquellos desarrollados por individuos con las vías del sistema intactas, además, se ha demostrado que las células deficientes en MMR suelen ser resistentes a la muerte inducida por varios agentes quimioterápicos importantes (Sedhome, 2019).

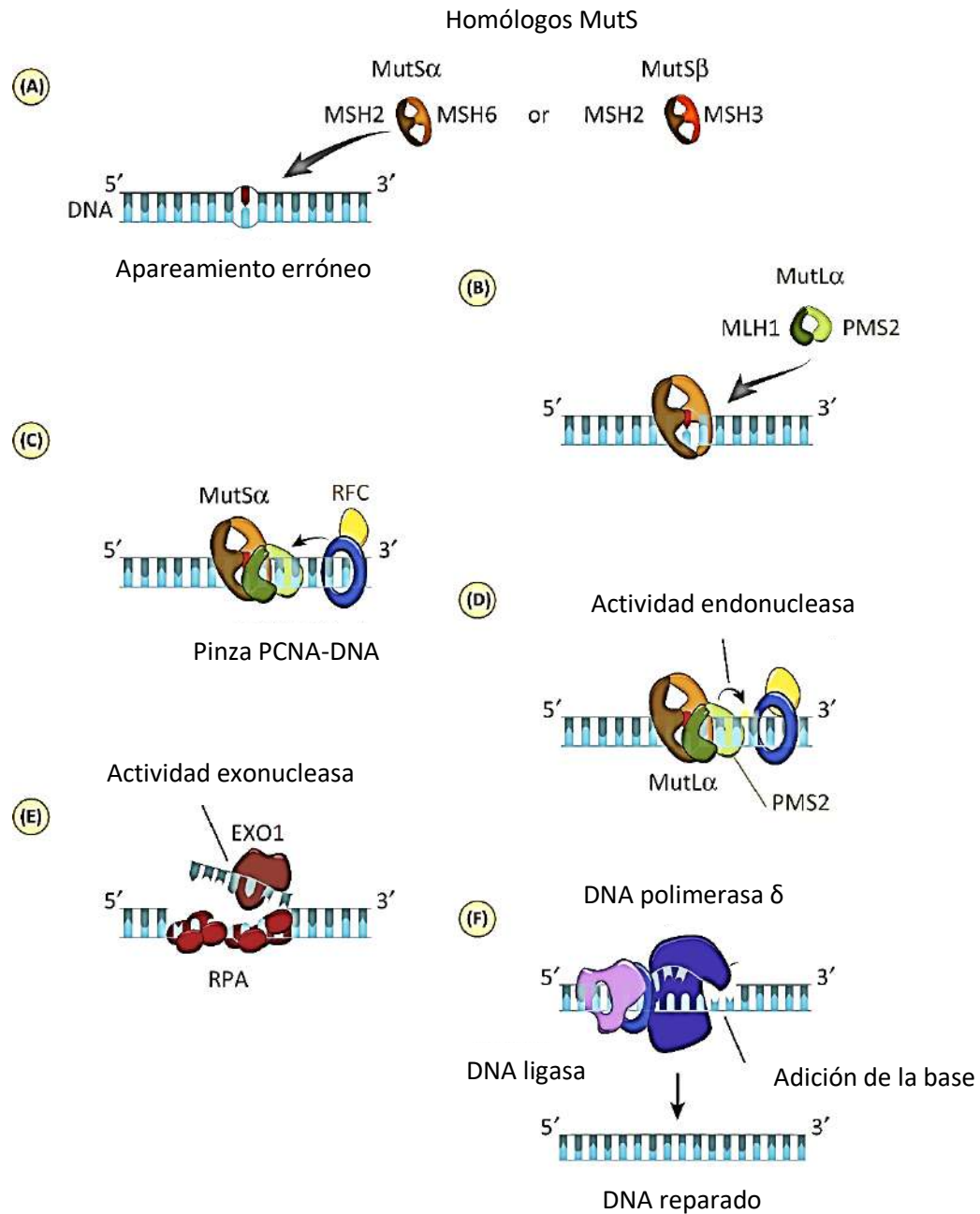


Figura 1. Participación de MLH1 como parte del mecanismo de reparación del sistema MMR.

A) Identificación de un mal apareamiento por MutS α , **B)** Reclutamiento de MutL α , **C)** Formación del complejo entre MutS α y MutL α e interacción con PCNA, **D)** Acción endonucleasa de PMS2, **E)** Entrada de EXO1 y escisión de la cadena, **F)** Síntesis de la nueva cadena. (Adaptado de Li & Martin, 2016)

Figure 1. Involvement of MLH1 as part of the repair mechanism of the MMR system.

A) Identification of mispairing by MutS α , **B)** MutL α recruitment, **C)** Complex formation between MutS α and MutL α and interaction with PCNA, **D)** Endonuclease action of PMS2, **E)** EXO1 entry and chain scission, **F)** Synthesis of the new chain. (Adapted from Li & Martin, 2016).

MLH1

La proteína MLH1 (mutL homólogo 1) localizada en el núcleo, con una masa de 84.6 KDa y 756 aminoácidos, está conformada por tres dominios: un dominio ATPasa y dos dominios para la interacción con MutS homólogo y con la proteína PMS2. Es codificada por el gen *MLH1*, localizado en 3p22.2, contiene 19 exones y comprende una región de 57,360 pb, generando además un transcrito de 2,524 pb (Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Hematology, 2023).

La región promotora de este gen está conformada por 1,787 pb (Ito, 1999) y cuenta con secuencias de control transcripcional importantes situadas entre -300 y -220 pb del codón de inicio de la transcripción (ATG). En primera instancia se destaca una caja CCAAT, ubicada específicamente en -282, misma que se ha reportado como el principal mediador de la tasa transcripcional del gen, con aproximadamente un 60 % de la fuerza total del promotor y es reconocida por el factor nuclear NF-Y. Por otra parte, se ha propuesto que el 40 % restante de la actividad transcripcional de este gen corresponde a la secuencia ubicada entre -273_-222 y otras secuencias localizadas a lo largo del promotor. Similarmente, se han descrito elementos *cis* y sitios de unión a proteínas esenciales de c.-301_c.-76, y adicionalmente, las regiones de -250_-151 y de -273_-4 se describen como críticos para la regulación de la transcripción de *MLH1*. Este gen, cuenta también con una isla CpG de gran tamaño en su promotor, el cual comparte de manera bidireccional con EPM2A/P1 (Quaresima *et al.*, 2001; Morak, *et al.*, 2018).

Estudios en diferentes poblaciones han reportado que la metilación del promotor del gen *MLH1* está asociada con diversos factores de riesgo clínico-patológicos del cáncer, como la edad avanzada, el sexo femenino y la ubicación proximal del tumor (Levine *et al.*, 2016). Además, se ha propuesto que las variantes en los genes MMR son étnico específicas, lo que resalta la necesidad de su estudio en distintas poblaciones (Zhang *et al.*, 2020).

Participación de MLH1 en cáncer

Tanto la metilación como la expresión de los genes del sistema MMR, especialmente *MLH1*, han sido estudiados en múltiples tipos de tumores malignos (Lima *et al.*, 2022), incluyendo variantes genéticas con potencial de generar alteraciones transcripcionales que pueden conducir a dMMR, mismas que han sido descritas en algunos tipos de cáncer como: colorrectal, de próstata, gastrointestinal, de endometrio y de ovario (Lynch, 2015; Sedhome, 2019).

Específicamente en cáncer colorrectal, se ha reportado que de 8-21 % de los casos pueden estar asociados con la pérdida de la expresión de *MLH1*, misma que puede ser consecuencia de metilación del promotor de dicho gen o la presencia de variantes (Rashid *et al.*, 2019). En este sentido, dentro de las pocas investigaciones al respecto que se han realizado en México, Moreno-Ortiz *et al.*, (2021) analizaron la metilación del promotor de *MLH1* en tumores colorrectales de pacientes mexicanos, encontrando una frecuencia de metilación del 25 %, siendo, además, pacientes de sexo femenino mayores de 45 años quienes mostraron una mayor frecuencia de metilación. Mientras que, en lo concerniente a variantes en este gen, se han descrito en individuos con CCR esporádico y hereditario, tanto en regiones codificantes como en zonas reguladoras (Nassiri *et al.*, 2013), sin embargo, la más estudiada hasta el momento es la variante c.-93G>A, la cual ha sido reportada como un factor de riesgo para desarrollar CCR (Muñiz-Mendoza *et al.*, 2012) además de estar relacionada con la

hipermetilación del promotor (Miyakura, 2014) y la pérdida de expresión de la proteína (Fennell *et al.*, 2018) e la inestabilidad de microsatélites (MSI) tanto en CCR como cáncer de endometrio (Russell *et al.*, 2021).

Por otro lado, en cáncer de ovario se ha reportado que el porcentaje de casos con inestabilidad de microsatélites va de 2-10 %, llegando a alcanzar hasta el 20 % en el subgrupo endometriode y en su mayoría, suele estar relacionado con la metilación del promotor *MLH1* (Fraune, 2020; Evrard, 2021). De manera similar, Shilpa *et al.* (2014) estudiaron la relación de la MSI, la metilación del promotor y la expresión de proteínas de los genes MMR en el carcinoma epitelial de ovario. Encontrando MSI en >60 % de las muestras tumorales, con metilación de *MLH1* en 37.5 % de estas, pero sin pérdida total de la expresión de los genes MMR. Debido a que no hubo correlación entre MSI, metilación del promotor y expresión de proteínas de los genes MMR, se sugiere que cada uno puede funcionar de forma independiente y contribuir a la aparición y/o desarrollo del cáncer (Shilpa *et al.*, 2014). Adicionalmente, en cuanto las variantes génicas en *MLH1* y su relación con este tipo de cáncer, han sido hasta el momento, poco estudiadas. Destacando un análisis de casos y controles realizado en China en el que se evaluó la asociación entre la variante c.-93 G>A (rs1800734) y el riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Encontrando que el alelo A (alterno o variante) puede afectar la susceptibilidad al cáncer ovario en la población estudiada, al aumentar el riesgo de padecerlo (Niu *et al.*, 2015).

Participación de *MLH1* en carcinoma oral de células escamosas

La metilación y la presencia de SNV, específicamente la c.-93 G>A, son eventos moleculares estudiados ampliamente en diferentes tipos de cáncer debido a la importancia que tienen en los procesos carcinogénicos (Lynch, 2015; Sedhome, 2019; Lima *et al.*, 2022), sin embargo, a pesar de su relevancia y estar bien caracterizados en algunas neoplasias, en COCE, desafortunadamente la situación es totalmente contraria. El COCE es un cáncer pobremente estudiado tanto a nivel nacional como internacional, aun cuando es una patología agresiva (De la Fuente-Hernández *et al.*, 2014; Chamoli, *et al.*, 2021), y con grandes repercusiones para la calidad de vida de los pacientes que la padecen (Almangush *et al.*, 2020).

En este sentido, se describen las investigaciones reportadas hasta el momento que buscan elucidar la relación de estos fenómenos de regulación molecular (metilación y SNV c.-93 G>A en *MLH1*) con el COCE.

Variante c.-93 G>A de *MHL1* en carcinoma oral de células escamosas

En 2019, Senghore y su equipo de colaboradores reportaron una asociación entre la SNV c.-93 G>A (rs1800734) con una mayor tasa de supervivencia general y supervivencia libre de la enfermedad en portadores del genotipo GG para pacientes con COCE que recibieron quimiorradioterapia concurrente adyuvante, en este estudio se incluyeron 319 individuos, concluyendo que la variante podría servir como biomarcador predictor en pacientes con esta enfermedad (Senghore *et al.*, 2019). De manera similar, otro estudio realizado con 185 pacientes concluyó que el genotipo AA tuvo un mal pronóstico, tanto en la tasa de supervivencia general,

como en la supervivencia libre de la enfermedad de pacientes varones con COCE, especialmente en aquellos con estadio avanzado (Lin *et al.*, 2014).

En contraste, en un estudio de casos y controles realizado en pacientes indios asiáticos, en el que se genotipificaron 242 pacientes con COCE fumadores de tabaco y 205 controles sanos, se encontró que la frecuencia del genotipo AA (c.-93 G>A) fue significativamente menor en pacientes en comparación con los controles (21.49 % vs. 47.8 %), mientras que el genotipo GG tuvo una prevalencia significativamente mayor en pacientes en comparación con controles sanos (41.32 % vs. 13.66 %), por otro lado, según la misma investigación, el genotipo AG y el genotipo GG parecen ser de riesgo para COCE en comparación con el genotipo AA en la población estudiada. En relación con la distribución alélica, se mostró que el alelo G es significativamente mayor en los pacientes, estando asociado con un mayor riesgo de padecer este tipo de cáncer en comparación con el alelo A. En conjunto, los mencionados resultados sugieren que la variante rs1800734 se asocia con un mayor riesgo de COCE relacionado con el consumo de tabaco en indios asiáticos y podría ser útil para detectar poblaciones susceptibles, lo que pone de manifiesto la naturaleza étnico-específica de las variantes en genes MMR (Jha *et al.*, 2013).

Metilación de *MLH1* en carcinoma oral de células escamosas

Por otro lado, respecto a la De la Fuente-Hernández *et al.*, 2014, cuando se presenta en regiones promotoras, puede conducir a la inactivación de la expresión de cualquier gen (Tse, *et al.*, 2017), como es el caso en *MLH1*. En 2011, González-Ramírez analizó el perfil de metilación de *MLH1* y la expresión proteica en COCE, se trató de un estudio de casos y controles que incluyó 50 casos y 200 controles, detectando metilación en el promotor de *MLH1* en 38 (76 %) casos, pero en ninguna de las muestras control. De las 38 muestras de COCE con metilación del promotor, 12 (32 %) no mostraron expresión para la proteína y corresponden a estadios clínicos tempranos (10 en estadio II y 2 en estadio I). Mientras que las muestras no metiladas sí expresaron *MLH1*. El análisis de regresión logística múltiple mostró un OR de 16,54 para la metilación del gen *MLH1* y estadios tempranos de COCE. Lo que condujo a la propuesta de que la metilación de *MLH1* es un evento temprano que se mantiene durante la progresión tumoral en este tipo de neoplasia (González-Ramírez *et al.*, 2011).

Del mismo modo, en otro estudio en que se analizaron 28 muestras de pacientes con COCE y 6 muestras de pacientes sanos se reportó hipermetilación del promotor de *MLH1* en el 50 % (14/28) de los casos, destacándose que el 100 % de los pacientes con neoplasias malignas orales múltiples presentaron hipermetilación en comparación con el 31,5 % de los pacientes con tumor único (Czerninski *et al.*, 2009).

Adicionalmente, se ha postulado que *MLH1* puede estar asociado con la resistencia a los tratamientos de quimioterapia por regulación epigenética (Adachi *et al.*, 2010). Sin embargo, los estudios aún no son concluyentes para demostrar los efectos de la terapia combinada con un fármaco epigenético (5-aza-2CdR) y cisplatino (CDDP) en COCE. Por lo que recientemente, Lima *et al.*, 2022, realizaron un estudio con el objetivo de investigar los efectos de CDDP en combinación con 5-aza-2CdR en la metilación de los genes *MGMT* y *MLH1* en células de cáncer oral, en donde líneas celulares de COCE (SCC-9, SCC-15 y SCC-25) se sometieron a 72 horas de tratamiento: CDDP 0,1 μM (o 4,44 μM SCC-9), 0,1 μM y 0,3 μM 5-aza-2CdR (o 1 μM y 3 μM SCC-9), y los fármacos en combinación, para posteriormente evaluar metilación del ADN de los genes mediante Methylation Sensitivity High-Resolution Melting (MS-HRM), evidenciando que todos los tratamientos redujeron la viabilidad

celular. En el caso particular del gen *MLH1*, se observó una desmetilación, además, en el análisis de los tratamientos con dosis bajas y fármacos combinados se presentó una disminución de la expresión proteica en SCC-9 y SCC-25; sin embargo, con las dosis altas de 5-aza-2CdR y combinación de fármacos con CDDP aumentó la expresión de *MLH1* en SCC-9, estos resultados que sugieren que los fármacos epigenéticos empleados en el estudio, asociados con la quimioterapia pueden tener potencial clínico traslacional como estrategia terapéutica para prevenir o contrarrestar la resistencia del cáncer, sin embargo, es indispensable llevar a cabo más investigaciones al respecto para poder comprobar esta teoría (Lima *et al*, 2022).

Conclusiones

La presencia de variantes y/o metilación en regiones promotoras de genes importantes para procesos carcinogénicos, como *MLH1*, puede impactar considerablemente en el riesgo de desarrollo y progresión de tumores. Particularmente en COCE, se ha postulado que la SNV c.-93G>A en el gen *MLH1* puede relacionarse con el riesgo y pronóstico de la enfermedad, teniendo una naturaleza étnico-específica, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar investigaciones centradas en esta y otras variantes de MMR en diversos grupos poblacionales, con el objetivo de identificar las características genotípicas de cada uno de ellos, y con base en esto determinar mejores estrategias en beneficio para los pacientes. Respecto a la metilación del promotor de este gen, se ha demostrado su presencia en una proporción importante de pacientes con COCE y suele asociarse con una disminución e incluso supresión de la expresión proteica. Sin dejar de lado el hecho de que podría tener implicaciones en la resistencia a agentes quimioterapéuticos o respuesta a tratamientos, sin embargo, aún no existen datos concluyentes al respecto, por lo que es importante continuar investigando.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Referencias

- Adachi, M., Ijichi, K., Hasegawa, Y., Nakamura, H., Ogawa, T. & Kanematsu, N. (2010). Human *MLH1* status can potentially predict cisplatin sensitivity but not microsatellite instability in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 1(1): 93-96. https://doi.org/10.3892/etm_00000017
- Ali, K. (2022). Oral cancer - the fight must go on against all odds. *Evid Based Dent* 23, 4-5. <https://doi.org/10.1038/s41432-022-0243-1>
- Almangush, A., Mäkitie, AA., Triantafyllou, A., de Bree, R., Strojan, P., Rinaldo, A., Hernandez-Prera, JC., Suárez, C., Kowalski, LP., Ferlito, A. & Leivo, I. (2020). Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncol.*, 104799. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104799>

- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Hematology. (2023). <https://atlasgeneticsoncology.org/>
- Chamoli, A., Gosavi, AS., Shirwadkar, UP., Wangdale, KV., Behera, SK., Kurrey, NK., Kalia, K. & Mandoli, A. (2021). Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol*;121:105451. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105451>
- Czerninski, R., Krichevsky, S., Ashhab, Y., Gazit, D., Patel, V. & Ben-Yehuda, D. (2009). Promoter hypermethylation of mismatch repair genes, hMLH1 and hMSH2 in oral squamous cell carcinoma. *Oral diseases* 15(3): 206-213. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01510.x>
- De la Fuente Hernández, J., Muñoz Mújica, P., Patrón Bolaños, CE., Ramírez Trujillo, MA., Rojas Mercado, HJ. & Acosta Torres, LS. (2014). Aumento de la incidencia de carcinoma oral de células escamosas. *Salud (i) Ciencia* 20(6):636-642. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-796464>
- Evrard, C. & Alexandre, J. (2021). Predictive and Prognostic Value of Microsatellite Instability in Gynecologic Cancer (Endometrial and Ovarian). *Cancers (Basel)* 13(10): 2434. <https://doi.org/10.3390/cancers13102434>
- Fennell, L. J., Jamieson, S., McKeone, D., Corish, T., Rohdmann, M., Furner, T., Bettington, M., Liu, C., Kawamata, F., Bond, C., Van De Pols, J., Leggett, B. & Whitehall, V. (2018). *MLH1*-93 G/a polymorphism is associated with *MLH1* promoter methylation and protein loss in dysplastic sessile serrated adenomas with BRAF^{V600E} mutation. *BMC cancer* 18: 35. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3946-5>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, DM., Piñeros, M., Znaor, A. & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 144(8):1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- Fraune, C., Rosebrock, J., Simon, R., Hube-Magg, C., Makrypidi-Fraune, G., Kluth, M., ... & Burandt, E. (2020). High homogeneity of MMR deficiency in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 156(3): 669-675. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.031>
- Gonzalez-Ramirez, I., Ramirez-Amador, V., Irigoyen-Camacho, M. E., Sánchez-Pérez, Y., Anaya-Saavedra, G., Granados-Garcia, M., García-Vázquez, M. & Garcia-Cuellar, C. M. (2011). hMLH1 promoter methylation is an early event in oral cancer. *Oral oncology* 47(1): 22-26. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.10.002>
- Gupta, D. & Heinen, C. D. (2019). The mismatch repair-dependent DNA damage response: Mechanisms and implications. *DNA repair (Amst)* 78: 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.03.009>
- Ito, E., Yanagisawa, Y., Iwahashi, Y., Suzuki, Y., Nagasaki, H., Akiyama, Y., Sugano, S., Yuasa, Y. & Maruyama, K. (1999). A Core Promoter and a Frequent Single-Nucleotide Polymorphism of the Mismatch Repair Gene hMLH1. *Biochemical and biophysical research communications* 256(3): 488-494. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0368>
- Jha, R., Gaur, P., Sharma, S. C. & Das, S. N. (2013). Single nucleotide polymorphism in hMLH1 promoter and risk of tobacco-related oral carcinoma in high-risk Asian Indians. *Gene* 526(2): 223-227. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.05.014>

- Kadyrova, L. Y. & Kadyrov, F. A. (2016). Endonuclease activities of MutL α and its homologs in DNA mismatch repair. *DNA repair (Amst)* 38: 42–49. <https://doi.org/10.1016%2Fj.dnarep.2015.11.023>
- Kunkel, T. A. & Erie, D. A. (2015). Eukaryotic Mismatch Repair in Relation to DNA Replication. *Annual review of genetics* 49: 291–313. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-112414-054722>
- Levine, A. J., Phipps, A. I., Baron, J. A., Buchanan, D. D., Ahnen, D. J., Cohen, S. A., ... & Weisenberger, D. J. (2016). Clinicopathologic risk factor distributions for MLH1 promoter region methylation in CIMP-positive tumors. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 25(1): 68–75. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0935>
- Li SKH. & Martin A. (2016). Mismatch Repair and Colon Cancer: Mechanisms and Therapies Explored. *Trends Mol Med.* 22(4):274-289. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.02.003>
- Lima, D. G., do Amaral, G. C. L. S., Planello, A. C., Borgato, G. B., Guimarães, G. N. & de Souza, A. P. (2022). Combined therapy with cisplatin and 5-AZA-2CdR modifies methylation and expression of DNA repair genes in oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 15(3): 131-144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8986466/>
- Lin, L.H., Lin, M.W., Mar, K., Lin, C.S., Ji, D.D., Lee, W.P., Lee, H.S., Cheng, M.F. & Hsia, K. T. (2014). The hMLH1– 93G> A Promoter Polymorphism is Associates with Outcomes in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *Annals of surgical oncology* 21(13): 4270-4277. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3897-x>
- Liu, D., Keijzers, G. & Rasmussen, L. J. (2017). DNA mismatch repair and its many roles in eukaryotic cells. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 773: 174–187. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.07.001>
- Lynch, H. T., Snyder, C. L., Shaw, T. G., Heinen, C. D. & Hitchins, M. P. (2015). Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nature Reviews Cancer* 15(3): 181-194. <https://doi.org/10.1038/nrc3878>
- Miyakura, Y., Tahara, M., Lefor, A. T., Yasuda, Y. & Sugano, K. (2014). Haplotype defined by the MLH1-93G/A polymorphism is associated with MLH1 promoter hypermethylation in sporadic colorectal cancers. *BMC Research Notes* 7: 835. <https://doi.org/10.1186%2F1756-0500-7-835>
- Morak, M., Ibisler, A., Keller, G., Jesjusen, E., Laner, A., Gonzales-Fassrainer, D., ... & Holinski-Feder, E. (2018). Comprehensive analysis of the MLH1 promoter region in 480 patients with colorectal cancer and 1150 controls reveals new variants including one with a heritable constitutional MLH1 epimutation. *Journal of Medical Genetics* 55(4): 240-248. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104744>
- Moreno-Ortiz, J. M., Jiménez-García, J., Gutiérrez-Angulo, M., Ayala-Madrigal, M.L, González-Mercado, A., González-Villaseñor, C. O., Flores-López, B. A., Alvizo-Rodríguez, C., Hernández-Sandoval, J. A., Fernández-Galindo, M. A., Maciel-Gutiérrez, V., Ramírez-Plascencia, H. & Ramírez-Ramírez, R. (2021). Elevada frecuencia de metilación del promotor de MLH1 mediada por sexo y edad en tumores colorrectales de pacientes mexicanos. *Gaceta Médica de México* 157(6): 638-644. <https://doi.org/10.24875/gmm.21000293>
- Muniz-Mendoza, R., Ayala-Madrigal, M. L., Partida-Perez, M., Peregrina-Sandoval, J., Leal-Ugarte, E., Macias-Gomez, N., ... & Gutierrez-Angulo, M. (2012). MLH1 and XRCC1 polymorphisms in Mexican patients with colorectal cancer. *Genet. Mol. Res.* 11(3): 2315-2320. <https://doi.org/10.4238/2012.june.27.6>

- Nassiri, M., Kooshyar, M. M., Roudbar, Z., Mahdavi, M. & Doosti, M. (2013). Genes and SNPs associated with non-hereditary and hereditary colorectal cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 14(10): 5609-5614. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.10.5609>
- Niu, L., Li, S., Liang, H. & Li, H. (2015). The hMLH1- 93G> A polymorphism and risk of ovarian cancer in the chinese population. *PloS One* 14(5): e0218032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218032>
- Quaresima, B., Faniello, M. C., Baudi, F., Cuda, G., Grandinetti, C., Tassone, P., Costanzo, F. & Venuta, S. (2001). Transcriptional regulation of the mismatch repair gene hMLH1. *Gene* 275(2): 261–265. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(01\)00656-4](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(01)00656-4)
- Rashid, S., Freitas, M. O., Cucchi, D., Bridge, G., Yao, Z., Gay, L., Williams, M., Wang, J., Suraweera, N., Silver, A., McDonald, S., Chelala, C., Szabadkai, G. & Martin, S. A. (2019). *MLH1* deficiency leads to deregulated mitochondrial metabolism. *Cell death & disease* 10: 795. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2018-y>
- Russell, H., Kedzierska, K., Buchanan, D. D., Thomas, R., Tham, E., Mints, M., Keränen, A., Giles, G. G., Southey, M. C., Milne, R. L., Tomlinson, I., Church, D., Spurdle, A. B., O'Mara, T. A. & Lewis, A. (2020). The *MLH1* polymorphism rs1800734 and risk of endometrial cancer with microsatellite instability. *Clinical epigenetics*, 12(1):102. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01058-w>
- Sedhom, R., & Antonarakis, E. S. (2019). Clinical implications of mismatch repair deficiency in prostate cancer. *Future Oncology* 15(20): 2395-2411. <https://doi.org/10.2217%2Ffon-2019-0068>
- Senghore, T., Wang, W. C., Chien, H. T., Chen, Y. X., Young, C. K., Huang, S. F. & Yeh, C. C. (2019). Polymorphisms of mismatch repair pathway genes predict clinical outcomes in oral squamous cell carcinoma patients receiving adjuvant concurrent chemoradiotherapy. *Cancers (Basel)* 11(5): 598. <https://doi.org/10.3390/cancers11050598>
- Shilpa, V., Bhagat, R., Premalata, C. S., Pallavi, V. R. & Krishnamoorthy, L. (2014). Microsatellite instability, promoter methylation and protein expression of the DNA mismatch repair genes in epithelial ovarian cancer. *Genomics* 104(4): 257-263. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2014.08.016>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, RL., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tamura, K., Kaneda, M., Futagawa, M., Takeshita, M., Kim, S., Nakama, M., Kawashita, N. & Tatsumi-Miyajima, J. (2019). Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. *International journal of clinical oncology* 24(9): 999–1011. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01494-y>
- Tenore, G., Nuvoli, A., Mohsen, A., Cassoni, A., Battisti, A., Terenzi, V., ... & Romeo, U. (2020). Tobacco, alcohol and family history of cancer as risk factors of Oral Squamous Cell Carcinoma: Case-control retrospective study. *Applied Sciences* 10(11): 3896. <https://doi.org/10.3390/app10113896>
- Traver, S., Coulombe, P., Peiffer, I., Hutchins, J. R., Kitzmann, M., Latreille, D. & Méchali, M. (2015). MCM9 Is Required for Mammalian DNA Mismatch Repair. *Molecular cell* 59(5): 831–839. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.07.010>

Tse, JW., Jenkins, LJ., Chionh, F. & Mariadason, JM. (2017). Aberrant DNA methylation in colorectal cancer: What should we target? *Trends Cancer* 3(10):698-712. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.08.003>

Zhang, L., Bhaskaran, S. P., Huang, T., Dong, H., Chandratre, K., Wu, X., ... & Wang, S. M. (2020). Variants of DNA mismatch repair genes derived from 33,998 Chinese individuals with and without cancer reveal their highly ethnic-specific nature. *European Journal of Cancer* 125: 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.004>

2023 TECNOCENCIA CHIHUAHUA

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>