

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	3
3. OBJETIVOS	4
3.1 OBJETIVO GENERAL	4
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	5
4.1 CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CAVIDAD ORAL	5
4.1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	5
4.1.2 FACTORES DE RIESGO.....	6
4.2 CARCINOGENESIS	7
4.3 LA INFLAMACIÓN EN EL CÁNCER.....	9
4.4 MICROAMBIENTE TUMORAL DEL CÁNCER	11
4.4.1 COMPONENTES DEL MICROAMBIENTE TUMORAL	11
4.4.1.1 ORIGEN Y FUNCIÓN DE LOS MACRÓFAGOS	13
4.4.2 MEDIADORES QUÍMICOS INFLAMATORIOS INVOLUCRADOS EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL.....	15
4.4.3 IMPORTANCIA DE LOS MACRÓFAGOS EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL.....	17
4.4.4 EFECTOS DEL MICROAMBIENTE TUMORAL SOBRE LA ACCIÓN DE LOS MACRÓFAGOS.....	18
4.5 MACRÓFAGOS ASOCIADOS A TUMORES	20
4.5.1 FENOTIPOS DE LOS MAT.....	20
4.5.2 MARCADORES DE LOS MAT	22
4.5.3 FUNCIONES DE LOS MAT Y SUS MEDIADORES QUÍMICOS	23
4.5.3.1 M1	23
4.5.3.2 M2	23

5. METODOLOGÍA	24
5.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	24
5.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	24
5.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA	25
5.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	25
5.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	25
5.4 MUESTRAS DE ESTUDIO.....	27
5.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	28
6. RESULTADOS	29
6.1 ROL DE LOS MAT EN LA PROGRESIÓN TUMORAL.....	30
6.1.1 RECLUTAMIENTO DE LOS MAT EN EL SITIO TUMORAL.....	31
6.1.2 PARTICIPACIÓN DE LOS MAT EN LA ANGIOGÉNESIS TUMORAL	31
6.1.3 PARTICIPACIÓN DE LOS MAT EN LA INMUNOSUPRESIÓN.....	33
6.2 PARTICIPACIÓN DE LOS MAT EN LA METÁSTASIS TUMORAL.....	35
6.2.1 TRANSICIÓN EPITELIO MESENQUIMÁTICA.....	38
6.3 PARTICIPACIÓN DE LOS MAT EN LA RECURRENCIA DEL CECCO	40
6.4 MAT Y PRONÓSTICO	42
6.4.1 ANGIOGÉNESIS.....	42
6.4.2 GRADO HISTOLÓGICO	43
6.4.3 METÁSTASIS	44
6.4.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	44
7. DISCUSIÓN	46
8. CONCLUSIÓN	55
9. RESUMEN	56
10. ABSTRACT	58
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

ÍNDICE DE FIGURAS.

FIGURA 1: DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MIELOIDES ASOCIADAS A TUMORES A PARTIR DE CÉLULAS MIELOIDES INMADURAS EN LA MÉDULA ÓSEA.....	2
FIGURA 2: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LAS MUESTRA DEL ESTUDIO.....	26
FIGURA 3: DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS.....	27
FIGURA 4: DIAGRAMA DE FLUJO CON RESULTADOS DE LA SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS.....	29
FIGURA 5: MECANISMO DE LOS MAT PARA PROMOVER LA METÁSTASIS.....	37
FIGURA 6: TRANSICIÓN EPITELIO MESENQUIMÁTICA.....	39

ÍNDICE DE CUADROS.

CUADRO 1: MOLÉCULAS PRODUCIDAS POR LAS CÉLULAS TUMORALES CON EFECTO POTENCIALMENTE INHIBIDOR SOBRE LOS MACRÓFAGOS ACTIVADOS.....	18
CUADRO 2: PRINCIPALES MARCADORES UTILIZADOS EN ESTUDIOS EXPERIMENTALES PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS DISTINTOS FENOTIPOS DE LOS MAT.....	22
CUADRO 3: NÚMERO DE ESTUDIOS SEGÚN AÑO DE PUBLICACIÓN.....	47
CUADRO 4: NÚMERO DE PUBLICACIONES SEGÚN DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN..	47
CUADRO 5: NÚMERO DE PUBLICACIONES DE INVESTIGACIÓN SEGÚN MODELO DE ESTUDIO.....	47
CUADRO 6: RECUENTO DE MAT EN MUESTRAS DE MON, DEO Y CECCO, ADEMÁS DE PUNTAJES DE CORTE PARA GRUPOS DE ALTO Y BAJO RECUENTO DE MAT, REGISTRADOS SEGÚN LOS DIFERENTES AUTORES PRESENTADOS EN ESTA REVISIÓN.....	53

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

- **bFGF:** Factor de crecimiento de fibroblastos básico.
- **BMDCs:** Células progenitoras endoteliales circulantes.
- **CCL:** Quimioquina Ligando.
- **CDKN2A:** Inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina.
- **CECCO:** Carcinoma Espinocelular de Cavidad Oral.
- **c-FLIP:** Inhibidor celular proteico de FLICE.
- **CMP:** Progenitores mieloides comunes.
- **COX-2:** Ciclooxygenasa 2.
- **CSF-1:** Factor estimulante de colonias 1.
- **EGF:** Factor de crecimiento epidérmico.
- **EMT:** Transición epitelio mesenquimática.
- **FAC:** Fibroblastos asociados al cáncer.
- **GM-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos.
- **H₂O₂:** Peróxido de hidrógeno.
- **HGF:** Factor de crecimiento de hepatocitos.
- **HIF-1/ HIF-2:** Factor inducible por hipoxia 1 o 2.
- **IDO:** Indoleamina 2,3 dioxigenasa.
- **IFN:** Interferón.
- **IL:** Interleuquina.
- **IMC:** Células mieloides inmaduras.
- **iNOS:** Óxido nítrico sintetasa inducible.
- **LOX:** Lisil oxidasa.
- **MAT:** Macrófagos asociados a Tumores.
- **M-CSF-1:** Factor estimulante de colonias de macrófagos tipo 1.
- **MDF:** Factor de diferenciación de macrófagos.
- **MDSC:** Células supresoras derivadas de mieloides.
- **MEC:** Matriz extracelular.
- **MHC:** Complejo mayor de Histocompatibilidad.
- **MIF:** Factor de inhibición de la migración de macrófagos.
- **MMP:** Metaloproteinasas de la matriz.
- **MT:** Microambiente tumoral.
- **MTM:** Microambiente Tumoral de Metástasis.

- **NAT:** Neutrófilos asociados a Tumores.
- **NF- κ B:** Factor nuclear Kappa Beta.
- **NK:** “Natural Killer” o Asesinas Naturales.
- **NO:** Óxido nítrico.
- **PDGF:** Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- **PD-L1:** Ligando de la proteína de muerte programada.
- **PGE-2:** Prostaglandina E2.
- **PGHS-2:** Prostaglandina endoperóxido sintasa 2.
- **RANKL:** Ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B.
- **RNS:** Especies reactivas de nitrógeno.
- **ROS:** Especies reactivas de oxígeno.
- **STAT-1/ STAT-3:** Transductor de señal y activador de la transcripción 1 o 3.
- **TADC:** Células dendríticas asociadas a tumores.
- **TEMs:** Monocitos que expresan Tie-2.
- **TGF:** Factor de crecimiento transformante.
- **Th1/Th2:** T helper 1 o 2.
- **Tie-2:** Receptor de angiopoyetina 2.
- **TLR/4:** Receptor tipo Toll 4.
- **TNF:** Factor de necrosis tumoral.
- **TP:** Timidina Fosforilasa.
- **Treg:** Linfocitos T reguladores.
- **uPA:** Activador del plasminógeno tipo uroquinasa.
- **VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular.
- **VEGF-C:** Factor de crecimiento endotelial linfático.
- **VPH:** Virus del Papiloma Humano.