

**ESTADO DE METILACIÓN DEL GEN LDOC1 EN LAS PERSONAS
FUMADORAS SEVERAS**

INVESTIGADORES

LUIS FELIPE PEDRAZA MELO

KHATERINE XIOMARA RUIZ PINTO

WENDY LORAIN VERDUGO ACOSTA

UNIVERSIDAD COOPERATIVA DE COLOMBIA

PROGRAMA DE ODONTOLOGÍA

BOGOTA, D.C.

2020

**ESTADO DE METILACIÓN DEL GEN LDOC1 EN LAS PERSONAS
FUMADORAS SEVERAS**

INVESTIGADORES

LUIS FELIPE PEDRAZA MELO

KHATERINE XIOMARA RUIZ PINTO

WENDY LORAIN VERDUGO ACOSTA

ASESOR

ERLINTO ALVEIRO TUPAZ ERIRA

DMD, MsC, PhD ©

UNIVERSIDAD COOPERATIVA DE COLOMBIA

PROGRAMA DE ODONTOLOGÍA

BOGOTA, D.C.

2020



**ESTADO DE METILACIÓN DEL GEN LDOC1 EN LAS PERSONAS
FUMADORAS SEVERAS**

INVESTIGADORES

LUIS FELIPE PEDRAZA MELO

KHATERINE XIOMARA RUIZ PINTO

WENDY LORAIN VERDUGO ACOSTA

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR EL
TÍTULO DE ODONTOLOGO

ASESOR

ERLINTO ALVEIRO TUPAZ ERIRA

DMD, MsC, PhD ©

UNIVERSIDAD COOPERATIVA DE COLOMBIA

PROGRAMA DE ODONTOLOGÍA

BOGOTA, D.C.

2020

El trabajo de Grado ESTADO DE METILACIÓN DEL GEN LDOC1 EN LAS PERSONAS FUMADORAS SEVERAS, elaborado por LUIS FELIPE PEDRAZA MELO, KHATERINE XIOMARA RUIZ PINTO, WENDY LORAINÉ VERDUGO ACOSTA, ha sido aprobado como requisito parcial para optar el Título de odontólogo.



Martha López
coordinadora del programa



Alejandra González
Coordinador de Investigación



Alveiro Erira.

Bogotá, D.C, febrero de 2020

DEDICATORIA

Este trabajo de grado lo queremos dedicar la primera instancia a Dios por habernos permitido llegar hasta este punto y cumplir nuestros sueños, por haber estado con nosotros en cada paso que damos, cuidándonos y dándonos fortaleza para continuar. A nuestra familia por haber creído en nosotros durante todo nuestro proceso de formación. A nuestros padres quienes a lo largo de nuestras vidas han velado por nuestro bienestar y educación siendo nuestro apoyo en todo momento, depositando su entera confianza en cada reto que se nos presentaba, por habernos forjado como las personas que somos en la actualidad. A nuestros amigos con los que compartimos las más grandes experiencias a lo largo de estos cinco años.

AGRADECIMIENTOS

Los resultados de este proyecto están dedicados a todas aquellas personas que, de alguna forma, son parte de su culminación. Nuestros sinceros agradecimientos están dirigidos hacia nuestro tutor Aveiro Tupaz Ereira, quien, con su ayuda desinteresada, nos brindó todo su conocimiento científico y profesional, sin el cual no hubiésemos podido salir adelante. A nuestros padres por siempre brindarnos su apoyo incondicional, tanto sentimental, como económico y a los demás que creyeron en nosotros y aportaron a que fuera posible este logro.

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	11
1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACION	12
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	15
1.3. MARCO TEÓRICO.....	18
1.4. OBJETIVOS	30
1.4.1. OBJETIVO GENERAL.....	30
1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
2. MÉTODO.....	31
2.1. TIPO DE ESTUDIO:	31
2.2. POBLACIÓN:	31
2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN:	31
2.4. MUESTRA.....	32
2.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	32
2.6. HIPÓTESIS	36
2.7. PROCEDIMIENTO:	37
2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
2.9. ASPECTOS ÉTICOS.....	42

3. RESULTADOS	44
4. DISCUSIÓN	49
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	52
6. BIBLIOGRAFIA.....	52

LISTA DE GRÁFICAS

GRAFICA 1: FRECUENCIA DEL CONSUMO DE CIGARRILLO SEGÚN EL SEXO

GRAFICA 2: FRECUENCIA DE EDAD

GRAFICA 3: FRECUENCIA DE CONSUMO DE FUMADORES SEVEROS

GRAFICA 4: NIVEL DE ESCOLARIDAD

GRAFICA 5: ESTRATO SOCIOECONÓMICO PARA POBLACIÓN FUMADORA Y
NO FUMADORA

GRAFICA 6: ESTADO CIVIL EN POBLACIÓN FUMADORA Y NO FUMADORA

GRAFICA 7: OCUPACIÓN

GRAFICA 8: ANTECEDENTES FAMILIARES EN POBLACIÓN FUMADORA Y
NO FUMADORA

GRAFICA 9: FRECUENCIA DE METILACIÓN.

GLOSARIO

BIOMARCADORES: Molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros líquidos o tejidos del cuerpo y es un signo de un proceso normal o anormal, o de una afección o enfermedad. Un marcador biológico se utiliza a veces para determinar la respuesta del cuerpo a un tratamiento para una enfermedad o afección. También se llama biomarcador, marcador molecular y molécula distintiva (1).

GRUPO METILO: Molécula pequeña compuesta por un átomo de carbono y tres átomos de hidrógeno. Los grupos metilos se agregan a las proteínas o los ácidos nucleicos, o se extraen de estos y pueden cambiar la forma en que estos actúan en el cuerpo (2).

METILACIÓN: Reacción química por la cual una molécula pequeña que se llama grupo metilo se agrega a otras moléculas. La metilación de las proteínas o los ácidos nucleicos puede afectar la forma en que estos actúan en el cuerpo (3).

TRANSCRIPCIÓN GENÉTICA: es el proceso mediante el cual una célula elabora una copia de ARN de una pieza de ADN. Esta copia de ARN, que se llama ARN mensajero (ARNm), transporta la información genética que se necesita para elaborar las proteínas en una célula (4).

ARN: es un ácido nucleico formado por una cadena de ribonucleótidos (5).

ARNm: tiene la información genética que se necesita para elaborar las proteínas y lleva esta información desde el ADN en el núcleo de la célula al citoplasma donde se elaboran las proteínas. También se llama ARN mensajero (6).

INTRODUCCIÓN

Según la organización mundial de la salud (OMS) el cáncer es un grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Los estudios epidemiológicos en Colombia han indicado que se presentan nuevos casos de cáncer oral con mayor frecuencia en hombres. Estudios anteriores han indicado que el principal factor etiológico responsable de la muerte por cáncer oral es fumar atribuible al consumo de tabaco y alcohol y de otras enfermedades no transmisibles. La mayoría de las personas con cáncer oral y oro faríngeo consumen tabaco, y su riesgo de padecer estos tipos de cáncer está relacionado con la cantidad y el tiempo lo han fumado o masticado; debido a que este contiene altas concentraciones de nitrosaminas que causan cáncer, y además contiene otros aditivos, entre otras que de cierta manera se consideran venenos silenciosos.

Resulta importante que las personas que han recibido tratamiento para el cáncer de cavidad oral o de oro faringe detengan el consumo de tabaco.

La saliva es un biomarcador importante para la ayuda e identificación de distintas alteraciones, como la metilación del material genético en la cavidad oral, que podían indicar que algo no está bien; uno de estos es el gen supresor de tumor (LDOC1); que posiblemente es silenciado por el grupo metilo a causa del humo de cigarrillo condensado, siendo este uno de los factores más prevalentes para desarrollar

alteraciones en la cavidad oral, que se abordará en el transcurso de esta investigación.

1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACION

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la organización mundial de la salud (OMS) el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células y este puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo, en donde el tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo de tabaco (7).

El cáncer se puede originar en cualquier parte del cuerpo. Comienza cuando las células crecen descontroladamente sobrepasando a las células normales, lo cual dificulta que el cuerpo funcione de la manera que debería (8).

Los cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar tres tipos principales de genes proto-oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN. Los proto-oncogenes se dedican al crecimiento y división celular normal; sin embargo, cuando estos genes se alteran pueden convertirse en genes causantes de cáncer (u oncogenes), al permitir que las células crezcan y

sobrevivan cuando no deberían, los genes reparadores del ADN se dedican a arreglarlo cuando existe un daño (8).

Los genes supresores de tumores se dedican también a controlar el crecimiento y la división celular, en donde las células con algunas alteraciones en los genes supresores de tumores pueden dividirse en una forma sin control (9).

Según la organización Mundial de la Salud (OMS) el tabaco mata hasta a la mitad de sus consumidores, en promedio cada año a más de 7 millones de personas, de las que más de 6 millones son consumidores del producto y alrededor de 890 000 son no fumadores expuestos al humo de tabaco ajeno y casi el 80% de los más de mil millones de fumadores que hay en el mundo viven en países de ingresos bajos o medios, donde es mayor la carga de morbilidad y mortalidad asociada al tabaco (10).

Los fumadores se clasifican en leves (si consumen menos de 5 cigarrillos diarios), moderados (si fuman un promedio de 6 a 15 cigarrillos diarios), y severos (cuando fuman más de 16 cigarrillos por día en promedio).

Los fabricantes de cigarrillos añaden a los mismos un gran número de aditivos, según la Unión Europea, unos seiscientos. Al fumar, el cigarrillo desprende unos cuatro mil componentes químicos, de los cuales unos cuarenta pueden provocar cáncer. Algunas de estas sustancias son nicotina, monóxido de carbono, alquitrán, Gas cianhídrico, amonio, azúcar, cacao, piridina, chocolate y miel, menta regaliz, papel, filtros y otros componentes que ponen en alto riesgo la vida del fumador (11).

El gen se ha propuesto como un gen supresor de tumores cuyo producto proteico puede tener un papel importante en el desarrollo y/o la progresión de algunos cánceres. La proteína codificada por este gen es de tipo cremallera de leucina y una región rica en prolina que comparte similitud marcada con un dominio de unión a SH3. La proteína se localiza en el núcleo y está regulada negativamente en algunas líneas celulares de cáncer. Se piensa que para regular la respuesta transcripcional mediada por el factor nuclear kappa B (NF-kappaB) (12).

El humo condensado de cigarrillo cambia significativamente el contenido genómico de 5-metildeoxycytidine y la acumulación nuclear de ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) y DNMT3A en células humanas no transformadas oral.

Se ha identificado al gen LDOC1 que puede ser silenciado por el cigarrillo por análisis de PCR LDOC1 knockdown condujo a una respuesta proliferativa y adquirida clonogenicity de células orales no transformadas. Se consideró LDOC1 como candidato gen supresor de tumores implicado en la transformación oral maligna y potencialmente silenciados por la exposición al cigarrillo.

También mostraron que la metilación del promotor de LDOC1 era más sensible a la exposición a CSC que la de otros genes, LDOC1 como un gen X-vinculado supresor de tumores epigenéticamente silenciado en fumadores asociados a los casos OSCC el aumento de la metilación del promotor fue acompañada por la regulación por disminución progresiva de LDOC1 expresión de ARNm tras la exposición a CSC durante 3 semanas y 6 semanas demostró que la expresión de LDOC1 se localizó principalmente en el citoplasma y el 76,5% de los tejidos bucales normales mostraron LDOC1 de alta expresión, en comparación con 53,3% de

lesiones pre malignas orales (OPML, incluyendo hiperplasia epitelial escamosa y tumores benignos) mostrando ninguna o baja expresión de LDOC1 (13).

En conjunto, estos resultados sugieren que LDOC1 la regulación negativa puede promover la tumorigénesis en la carcinogénesis oral temprana.

1.1.2 Pregunta de investigación

¿Cuál es el estado de metilación del gen LDOC1 en saliva de fumadores severos?

1.2. JUSTIFICACIÓN.

Según el instituto nacional de cancerología (INC) en Colombia, el cáncer o tumor maligno de labios, cavidad oral y faringe es uno de los más comunes en el país, presentando una incidencia anual para el 2013, en hombres de un 2.3 % y en mujeres un 1.2 %, debido a estos resultados arrojados se logra determinar, que existe mayor prevalencia en el sexo masculino, dejando un 40% de muertes en hombres y un 22.22% de muertes en mujeres para un total de 32.72 % de muertes anuales, es importante resaltar y tener en cuenta estas cifras tan altas, puesto que estos resultados ayudan a determinar la gravedad del problema, debido al incremento anual (14).

Según la organización mundial de la salud (OMS) el cáncer de labios, cavidad oral y faringe está altamente relacionado con el consumo de alcohol y tabaco, esto debido a los componentes principales con los que se elaboran estos productos, la

mayoría son carcinógenos, que de cierta manera inducen daños en las células. Las grandes empresas tabaqueras de Colombia se han puesto en la tarea de realizar campañas o propagandas en las cajetillas de cigarrillos, advirtiendo al consumidor de los daños que este ocasiona. Sin embargo, las cifras de consumo no han bajado y las personas siguen consumiendo cigarrillos de una manera muy elevada (15).

Por consiguiente se debe resaltar la importancia del estudio debido a que el cáncer presenta una evolución a lesiones pre malignas, por lo tanto el cáncer podría iniciar con daños genéticos en genes que controlan procesos como proliferación y apoptosis, generando un daño en la célula y causar allí la lesión pre maligna, que se puede presentar de bajo o alto grado, si tenemos en cuenta que la persona se sigue exponiendo al humo del cigarrillo estos daños podrían causar un impacto y multiplicarse produciendo así una lesión pre maligna que posteriormente podría terminar en un cáncer oral, según lo anterior es pertinente resaltar la importancia del estudio ya que se pretende ayudar a identificar posibles alteraciones en estadios tempranos o iniciales para prevenir el estado maligno. Existen métodos que hoy por hoy se usan como los biomarcadores o marcador biológico que es aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico, debe permitir medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico (16).

Uno de los más usados para la detección temprana de cáncer en cavidad oral es la saliva, debido a que es un fluido corporal de la cavidad oral formado por una mezcla compleja de proteínas y otras moléculas que son claves para determinar posibles anomalías que ocasiona el alcohol y el tabaco, ya que la saliva permite

estudiar el ADN donde se podría identificar que estructuras celulares o cuáles genes se encuentran afectados por la exposición a algún factor de riesgo, de allí es probable que se logre hallar información genética que ayudaría a detectar defectos o alteraciones en los genes como el LDOC1 que es un gen tipo cremallera de leucina, es un gen significativo debido a que varias investigaciones determinan que este gen es silenciado cuando se expone al humo del cigarrillo condensado, además de ser un gen supresor de tumor cuyo producto proteico puede tener un papel importante en el desarrollo y la progresión de algunos cánceres (17).

Este gen está presente en la saliva, donde se puede estudiar su metilación que es cuando ocurre la transferencia de grupos metilos a algunas de las bases citosinas del ADN, al verse afectado esto también afecta la regulación del silenciamiento genético y por consiguiente puede provocar alteraciones en la transcripción genética (18).

Teniendo en cuenta los altos índices de prevalencia, los factores de riesgo y las afecciones que estas pueden causar en pacientes, se estima que trabajadores de la salud como odontólogos se involucren causando así un impacto en la población, logrando la detección temprana del cáncer, teniendo claro que no se efectúa sino hasta los estadios tardíos de este, por lo tanto, el odontólogo deberá desarrollar técnicas moleculares que permitan diagnosticar el proceso de malignidad en los estadios tempranos, y posiblemente detectar a tiempo o disminuir estas afecciones (19).

1.3. MARCO TEÓRICO

CÁNCER A NIVEL MUNDIAL.

Según la organización mundial de la salud (OMS) el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células y este puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo, en donde el tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo.

Estos cambios que causan cáncer pueden ser hereditarios así como también se puede presentar en la vida de una persona como resultado de errores que ocurren al dividirse las células o por el daño del ADN causado por algunas exposiciones ambientales tales como son las sustancias de los compuestos químicos en el humo de tabaco y la radiación, como los rayos ultravioleta del sol (20).

Esta enfermedad es considerada una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Siendo esta la segunda causa de muerte a nivel mundial, el cáncer afecta a todos jóvenes y viejos, ricos, pobres, hombres, mujeres y niños y representa una carga enorme para el paciente, la familia y la sociedad.

Más de 60 % de los nuevos casos de cáncer en el mundo tienen lugar en países de ingresos medios o bajos como en África, Asia, Sudamérica y Centroamérica; 70 % de las muertes por cáncer en el mundo también ocurren en estas regiones.

En 2012, se reportaron 14 millones de casos nuevos y 8,2 muertes relacionadas con el cáncer, se ha proyectado que el número de nuevos casos se incremente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años. En 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad (21).

La incidencia del cáncer podría aumentar en un 50% hasta el año 2020, en el que habría 15 millones de nuevos casos. Sin embargo, el informe también demuestra que los modos de vida saludables y las actuaciones de los gobiernos y de los profesionales sanitarios en el campo de la salud pública pueden frenar esa tendencia y evitar hasta un tercio de los cánceres en todo el mundo (22).

La mortalidad se registra en Norteamérica, Europa, Oceanía, en Sudamérica se señalan países tales como Argentina, Cuba y Colombia con una mortalidad de 37.894 casos, en Estados Unidos el número de casos nuevos de cáncer (incidencia del cáncer) es de 454,8 por cada 100 000 hombres y mujeres por año (con base en casos de 2008 a 2012). El número de muertes por cáncer (mortalidad por cáncer) es de 171,2 por cada 100 000 hombres y mujeres por año (con base en datos de muertes de 2008 a 2012). El número de personas que están viviendo más allá de un diagnóstico de cáncer llegó a casi 14,5 millones en 2014 esto puede aumentar a cerca de 19 millones para 2024 (23).

La mortalidad por cáncer se puede reducir si los casos se detectan y se tratan a tiempo. Si el cáncer se diagnostica tempranamente, es más probable que el tratamiento sea eficaz. La probabilidad de supervivencia aumenta, la morbilidad se reduce y el tratamiento es más económico. El diagnóstico y tratamiento precoces comportan mejoras notables en la vida de los pacientes. Muchas de esas muertes se pueden evitar. Entre el 30% y el 50% de los cánceres se pueden prevenir adoptando hábitos saludables, como evitar el consumo de tabaco, o adoptando medidas de salud pública, como la inmunización contra las infecciones que los causan (24).

Para esto es importante crear conciencia del posible problema de salud y acceso a la atención médica, realizar una evaluación clínica para obtener un diagnóstico para apreciar su estado y claramente tener acceso al tratamiento.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER EN COLOMBIA

Tomando como referencia los registros del instituto nacional de cancerología (INC), para el año 2013 en Colombia los casos nuevos por cáncer en lengua, encía, piso de boca, paladar, glándulas salivales, amígdala, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, para hombres fue de 2.3 % siendo el más común en amígdalas, en un rango de edades entre 0 a 75 años, y para mujeres del 1.2%¹ con mayor frecuencia en otras partes de la lengua (25).

Para el año 2012 la distribución de casos nuevos de cáncer en hombres fue de 3.4% y en mujeres de 1.6%. Para el año 2011 la distribución de casos nuevos de cáncer en hombres fue de 3.1% y en mujeres 1.5%. Tanto para el 2011 y 2012 el cáncer más común fue en otras partes de la lengua para hombres y mujeres (26).

Según la organización mundial de la salud (OMS) las lesiones precancerosas o premalignas son cambios anormales que se producen en los tejidos en una etapa temprana del desarrollo del cáncer y que tienen el potencial de progresar a cáncer invasivo si no son tratadas. El tamizaje del cáncer de cuello uterino tiene como objetivo detectar el cáncer en esta fase.

Una lesión premaligna según el Ministerio de Salud y Protección Social es un tejido morfológicamente alterado en el que el cáncer bucal puede aparecer más fácilmente que en el tejido equivalente de apariencia normal, independientemente de sus características clínicas o histológicas (27).

Para el año 2013 y 2014 en Colombia la prevalencia de lesiones premalignas leucoplasia fue de 0.10%, Eritroplasia 0.14%, queratosis actínica 0.18% y lesiones palatinas de un fumador invertido 0.25% (27).

La localización más frecuente de la leucoplasia en la mucosa bucal se presenta en la comisura y zona de la retro comisura labial con 36,31%, seguido del surco vestibular con 20.24%, la cara ventral de lengua y el piso de boca con un 12.5 %, mientras que, en el dorso lingual, que comprende base y bordes de lengua, se presenta en el 11.56%; el reborde alveolar edéntulo con un 9.51%, la mucosa labial con 5.96%, y el paladar con 2.78% (28).

Según informe estadístico de Globocan la prevalencia de cáncer de labio en cavidad oral en mujeres es de 16.44% y en hombres 15.39%, la mortalidad a causa de tumores malignos de labio, boca y faringe de 15 años en adelante para el año 2011 fue de 33, 2012 fue de 20, y 2013 en donde el rango de edades en el que se

presentaron mayor número de muertes fue de 65 años en adelante, para el año 2011, 2012 y 2013 fue de 23,11 y 18 (29).

FACTORES DE RIESGO

Se sabe que el cáncer oral, es una de las patologías más frecuentes en la actualidad, no solo en Colombia sino a nivel mundial. Varias organizaciones a nivel nacional y mundial se han puesto en la tarea de investigar y hallar las principales causas de su aparición, que se sabe pueden deberse a condiciones genéticas o a distintos factores a los que el hombre está expuesto día a día (30). En la actualidad el cáncer oral, está presente en personas que se han expuesto a distintos factores, durante varios años, lo que conlleva a la posibilidad de presentar cáncer.

El instituto nacional de cancerología (INC) dice que la mayoría de estos factores, se identificaron e estudios epidemiológicos, en donde se estudian grandes grupos de personas, sin embargo, estos estudios no comprueban que algún componente o sustancia sea el principal responsable para que se desarrolle el cáncer, ya que en algunos casos podría deberse a otros elementos (31).

Varios estudios han descrito que los factores tales como alcohol, que contienen gran variedad de sustancias químicas como el etanol, acetaldehído, que son sustancias que pueden dañar el ADN mientras que el cuerpo las está metabolizando, varias investigaciones arrojan que las bebidas alcohólicas pueden contener gran variedad de carcinógenos que son añadidos durante su preparación en los que se encuentran nitrosaminas, fenoles e hidrocarburos (32).

La dieta, está contemplada como otro factor de riesgo, ya que hoy en día muchos de los productos que sacan al mercado, contienen gran variedad de ingredientes artificiales, que ayudan a bloquear funciones normales en el cuerpo como lo son los edulcorantes artificiales como ciclamato y sacarina.

La edad, influye como factor de riesgo para desarrollar el cáncer, ya que las encuestas dicen que varios de los canceres se desarrollan en los adultos mayores de 66 años, que por ejemplo muchos años estuvieron expuestos a químicos como el asbesto, lo que provocó graves consecuencias años después para su salud (33).

Los gérmenes infecciosos, se han descrito en varios estudios como un factor predisponente para desarrollar cáncer, como por ejemplo los virus que puede que interrumpen las señales que controlan normalmente el crecimiento y la proliferación de las células (34).

Las hormonas, como los estrógenos que son producidas por las mujeres se han descrito como carcinógenos humanos. La radiación, ya que, por sus grandes longitudes de onda, llamada radiación ionizante, tiene el suficiente potencial de energía para atacar a las células y dañar la estructura del ADN y posiblemente causar el cáncer; estos anteriores, entre otros son los principales factores que han estado involucrados en la aparición de tumores malignos como el cáncer. El tabaco es uno de los factores más relevante, para que se desarrollen distintas patologías orales. Personas en las que prevalece el consumo de estos productos son más propensas a desarrollar cáncer, debido a que se describen cientos de aditivos que le agregan al cigarrillo, que muy probablemente están dañando la

estructura del ADN, o algunos genes supresores de tumores que se encuentran contenidos allí (35).

No solo los fumadores activos son los que se exponen a desarrollar cáncer, se describe de una u otra manera que los fumadores pasivos también, ya que el humo del cigarrillo contiene sustancias químicas, tóxicas y carcinógenas, que se sabe podrían ser muy perjudiciales para todo tipo de fumador. Como bien se describe anteriormente el cigarrillo presenta concentraciones altas de sustancias carcinógenas, ya que en su proceso de elaboración se originan altas concentraciones de nitrosaminas (son sustancias cancerígenas presentes en los alimentos que se forman a partir de los nitratos o nitritos) que causan cáncer, y además contiene otros aditivos como los son: acetona, metanol, nicotina, polonio, fenol, entre otras que de cierta manera se consideran venenos silenciosos. El fumar cigarrillo puede contribuir con la aparición de cáncer de cavidad oral, laringe, esófago y además de pulmón (36).

La organización mundial de la salud (OMS) clasifica a los fumadores en: leves (si consumen menos de 5 cigarrillos diarios), moderados (si fuman un promedio de 6 a 15 cigarrillos diarios), a esto se le suman los fumadores severos, como los describe la organización mundial de la salud (OMS) que consumen en promedio más de 16 cigarrillos al día; este tipo de consumidores son los que más tienen riesgo de padecer algún tipo de patología no solo en la cavidad oral sino en otras partes del cuerpo, como las enfermedades cardíacas (37).

Con todo este proceso de exposición a este principal factor, se sabe que las principales células afectadas son las escamosas o epidermoides. En cáncer

epidermoide afecta la mucosa bucal, encía, paladar y demás estructuras de la cavidad oral, se dice que este tipo de cáncer es uno de los que peor pronóstico tiene y una alta tasa de mortalidad, debido a la alta vascularización de esta zona, que ayuda a favorecer la diseminación de las células, existen factores que están altamente relacionados con el estilo de vida, y que son muy frecuentes en la predisposición para que se desarrolle el cáncer, también están los factores de tipo genético y ambiental, que juegan un papel variable (38). El tabaco proporciona un efecto dañino a la mucosa de la cavidad oral, ya que contiene demasiadas sustancias cancerígenas, que hacen un proceso en el cuerpo convirtiéndose en metabolitos activos capaces de interactuar con el ADN, debido a sus componentes dañinos como lo son la nicotina, arsénico y amonio, además se tiene en cuenta la exposición a las altas temperaturas que se generan de la combustión del tabaco, lo que podría ayudar a que estas lesiones se agraven. Varios estudios nos demuestran que el riesgo a desarrollar cáncer, varía en función de las dosis, de la duración del consumo y de la calidad y la técnica de consumo (39).

BIOLOGÍA DEL CÁNCER.

El cuerpo humano está compuesto por millones de células que varían en tamaño, forma y función, estas constituyen todos los tejidos del cuerpo. En un tejido sano nuevas células se crean durante la división celular en un proceso llamado mitosis; Un proceso que ocurre por división celular, el proceso consistente en repartir equitativamente el material genético (ADN), mediante cuatro etapas que son profase, metafase, anafase y telofase, normalmente este proceso concluye con la

formación de dos núcleos separados, posterior a ello la separación del citoplasma, y por último dar origen a la formación de dos células hijas (40).

Durante la vida, muchas de las células que componen el cuerpo envejecen y mueren; éstas células deben ser reemplazadas para que el cuerpo pueda seguir funcionando de forma óptima, este reemplazo se da a través de un proceso llamado apoptosis que es la muerte celular programada, un proceso altamente regulado; normalmente, cuando algo va mal en una célula, ésta es rápidamente destruida por apoptosis donde el contenido celular se empaca en pequeños paquetes membranosos para que las células inmunitarias recojan los desperdicios, la apoptosis es importante durante el desarrollo embrionario, elimina las células infectadas por algún virus y las potencialmente cancerosas, y así mantiene el equilibrio en el organismo (41).

Las células se dividen en respuesta a señales externas que le indican en qué momento entrar al ciclo celular. Estas señales pueden ser emitidas por estrógenos quienes son los que promueven o limitan la proliferación celular dependiendo del receptor activado (42).

Esta división celular puede ser alterada por las condiciones ambientales o entre otros factores, que no les favorece a las células para su división, las células presentan un crecimiento descontrolado y acelerado impidiendo el funcionamiento normal de los órganos vitales (43).

En efecto el cáncer es una enfermedad que puede ocurrir casi en cualquier lugar del cuerpo, debido a una afectación de genes encargados del funcionamiento de las

células, principalmente en el crecimiento y en su división, pero ocurren cambios que pueden causar que las células no funcionan normalmente. El cáncer es el resultado de un largo proceso, este comienza cuando una de las células en un órgano o tejido se daña o se altera de tal manera que causa que se escape de los controles normales, son estos controles normales los que permiten que las células trabajen juntas en armonía. Una célula anormal pierde el equilibrio entre la división y la muerte celular, es decir que de manera independiente se divide, pero descontroladamente sin necesidad de recibir una señal (44).

Además, existen señales que indican que deben dejar de dividirse, así evitaría que se produzcan demasiadas células, esta es una alteración crítica debido a que las células cancerosas no obedecen ni reciben señales normales para dividirse, normalmente las células envejecen y pasan por un proceso de autodestrucción llamado apoptosis, las células cancerosas son capaces de evadir la apoptosis y dividirse continuamente. Lo que sucede es que ellas ignoran esta comunicación y continúan su reproducción lo que conlleva a crear una masa de células que se agrupan y pueden formar un tumor gracias a su división indefinida (45).

El núcleo es el organelo más importante de la célula donde contiene el ADN y los genes, que presentan una información genética, cuando ocurre el cáncer se afectan los genes generando así una mutación que puede ser por factores químicos ingeridos o inhalados tales como el humo del cigarrillo, la radiación solar entre otros.

Se sabe que los genes que son responsables de hacer que las células se dividan se conocen como proto-oncogenes, los cambios en estos genes normales llevan a la producción de oncogenes quienes son los que cambian la secuencia de

aminoácidos de la proteína, alterando su forma; otros promueven el aumento de copias extra de un gen y por lo tanto comienza a producir demasiada proteína, y el resultado podría ser la división de la célula sin control. También existen genes que ocasionan una interrupción celular los cuales son llamados supresores de tumores, los humanos poseen dos copias, y su función está implicada en diversos procesos de la división celular como la regulación de la expresión génica, control del ciclo celular y programación de la muerte celular, algunos de ellos son: Gen Rb, Gen p73 y Gen p53, al perder la actividad de estos genes induce la incapacidad de respuesta a los mecanismos de control que regulan la división celular; de modo que se produce una proliferación más o menos incontrolada de la célula, lo cual conduce, en ocasiones, al desarrollo de neoplasias y a la evolución de las mismas hacia procesos tumorales más agresivos (46).

Con relación a lo anterior, destacamos el gen LDOC1 que de igual manera pertenece a los genes supresores de tumor que contiene una la proteína codificada que presenta un motivo similar a una cremallera de leucina y una región rica en prolina que comparte una marcada similitud con un dominio de unión a SH3. La proteína se localiza en el núcleo y está regulada negativamente en algunas líneas celulares de cáncer. Se piensa que regula la respuesta transcripcional mediada por el factor nuclear kappa B (NF-kappaB). El gen ha sido propuesto como un gen supresor tumoral cuyo producto de proteína puede tener un papel importante en el desarrollo y / o progresión de algunos cánceres (47).

Algunos factores externos como el cigarrillo y sus cientos de aditivos, incluso el humo de cigarrillo condensado, podrían estar alterando la estructura de este gen

(LDOC1), añadiendo gran variedad de afecciones, que alteran su función principal como gen supresor de tumor, varios estudios indican que este factor tan importante podría estar metilando el gen. Se sabe que la metilación del ADN es un proceso por el cual se añaden grupos metilo al ADN. La metilación modifica la función del ADN cuando se encuentra en el promotor del gen. La metilación del ADN generalmente actúa para reprimir la transcripción génica, lo cual indicaría que el gen no está realizando su principal función que en este caso es supresor de tumor, lo cual permitiría que el cáncer o la lesión avanzara, permitiendo así que el cuerpo no se pueda defender dado que el cáncer es una enfermedad de gran potencia; es pertinente identificar y eliminar los agentes ambientales que actúan inhibiendo los puntos de control o reparación del ADN, esto podría ser una estrategia de prevención efectiva contra el cáncer, ya que si tenemos en cuenta los cánceres de cabeza, cuello, orales, orofaríngeos y de la piel presentan mutaciones o alteraciones en sus células afectando genes de gran importancia como los supresores de tumores, que son los que logran detener el incremento de estas células (48).

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el estado de metilación en el Gen LDOC1 en personas fumadoras severas

1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de personas fumadoras y no fumadoras
- Determinar el estado de metilación del gen LDOC1 de personas fumadoras y no fumadoras.

2. MÉTODO

2.1. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional descriptivo de corte transversal.

2.2. POBLACIÓN:

Fumadores severos

2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

2.3.1 Criterios de inclusión

- Fumadores severos
- Personas que fumen mínimo desde hace 2 años
- Personas sistémicamente sanas
- Personas que no ingieren medicamentos
- Personas que oscilan entre los 25-50 años

2.3.2 Criterios de exclusión

- Fumadores leves o moderados
- Personas que fuman desde hace 1 año
- Mujeres embarazadas.
- Personas con lesiones premalignas

2.4. MUESTRA

Muestreo no probabilístico. Se tomó la muestra de la saliva de 20 personas fumadoras severas y 20 personas no fumadores (de acuerdo con los criterios de inclusión).

2.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION	ESCALA DE MEDICION cualitativa nominal, cualitativa ordinal, cuantitativa de intervalo o	INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

			cuantitativa de razón	
Metilación.	Adición de grupos metilo. En histoquímica, la metilación se usa para esterificar grupos sulfato tratando cortes de tejido con metanol caliente en presencia de ácido clorhídrico.	Metilación del gen LDOC1 Presente = 1 Ausente=2	Cualitativo nominal	Informe recolectado por PCR (MSP) específica y los resultados obtenidos se almacenarán en una base de datos en Excel.
Sexo	La totalidad de las características de las estructuras reproductivas y	Masculino=1 Femenino=2	Cualitativa nominal	Se tomará de la historia clínica propuesta para esta investigación.

	<p>sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino.</p>			
Edad	<p>La edad está referida al tiempo de existencia de alguna persona, o cualquier otro ser animado o inanimado, desde su creación o nacimiento, hasta la actualidad.</p>	<p>Años cumplidos</p>	<p>Razón Discreta</p>	<p>Se tomará de la historia clínica propuesta para esta investigación.</p>

Hábito de fumar (hábito tabáquico)	Acto voluntario o deliberado de inhalar y exhalar humo a partir de sustancias o agentes encendidos y sostenidos a mano.	No fumador = 1 Fumador severo = 2	Cualitativa Discreta	Se tomará de la historia clínica propuesta para esta investigación.
Frecuencia del hábito de fumar en fumadores severos	Numero de cigarrillos que se fuma al día.	15 cigarrillos diarios = 1 Mayor de 15 cigarrillos = 2	Cualitativa nominal	Se tomará de la historia clínica propuesta para esta investigación.
Años del hábito de fumar (tiempo de consumo tabáquico)	Tiempo expresado en años desde que la persona se inició en el hábito tabáquico hasta que lo dejó o	1 año = Entre 1 y 5 años Entre 5 y 10 años Entre 10 y 15 años	Cualitativa nominal, discreta	Se tomará de la historia clínica propuesta para esta investigación.

	hasta momento actual.	el	Mayor de 15 años		
--	-----------------------------	----	---------------------	--	--

2.6. HIPÓTESIS

2.6.1. Hipótesis Nula: Fumar más de 15 cigarrillos al día, NO se relaciona con la metilación del Gen LDOC1.

2.6.2. Hipótesis Alternativa: Fumar más de 15 cigarrillos al día, SI se relaciona con la metilación del Gen LDOC1.

2.7. PROCEDIMIENTO:

2.7.1 Fuentes de información:

2.7.1.1 Primarias: Elsevier, Revista Colombiana de Cancerología, Scielo, informes e investigaciones recientes publicadas en Pubmed, que son utilizadas para investigación científica y para darle veracidad a la investigación, así como para ayudarnos a comprender diferentes temas

2.7.1.2 Secundarias: Anuarios que son publicados por el instituto nacional de cancerología (INC) para revisión de incidencia y prevalencia, resúmenes de algunos proyectos, que sirven como guía para la elaboración del proyecto de investigación.

2.7.1.3 Terciarias: Bases de datos como Scopus, Springer, bibliografías de artículos investigados anteriormente, indagando sobre terminología específica.

2.7.2 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

Observación: como instrumento de recolección guías de procedimiento.

Documentación: como instrumento de recolección una ficha de recolección de datos.

2.7.3 CONTROL DE SESGOS:

2.7.3.1 Sesgo de selección.

Para minimizar este sesgo, se obtuvo la muestra siguiendo estrictamente los criterios de inclusión y se planificó sistemáticamente el estudio siguiendo los pasos del método científico.

2.7.3.2 Sesgo de clasificación o información

Se presentó un sesgo a la hora de determinar las variantes genéticas presentes en el Gen LDOC1 la cual fue controlada por medio de la supervisión de la información por un experto (Asesor).

2.7.3.3 Sesgo del observador

Se minimizó este sesgo estandarizando los criterios de evaluación de la muestra según los criterios de inclusión.

2.7.3.4 Sesgo de confusión.

Se buscó la manera que el participante informe al estudiante de manera precisa su historial médico y no oculte información que pueda ser relevante para el proyecto de investigación y esto conlleva a que los resultados finales se vean alterados

2.7.4 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:

2.7.4.1 Fase 1: Estandarización de criterios

Historia clínica, firma de consentimiento y toma de muestra utilizando barreras de bioseguridad, se recolectara con un cepillo de citología (citobrush) de tamaño medio, se realiza un frotis en los carrillos con el fin de desprender las células endoteliales que se van descamando y así obtener mayor información genética posterior a esto se le pide al paciente que escupa, recolectando 5 mililitros de saliva en un tubo falcón estéril para su posterior estudio y esta se conservara en el laboratorio de investigación de la universidad cooperativa de Colombia.

Extracción de ADN: la extracción de ADN es un método por el cual se obtiene el ADN, a partir de un material biológico como la saliva (células epiteliales de la cavidad oral), esto se hace por medio de técnicas físicas y/o químicas para separar y purificar el ADN. Brevemente consiste en realizar una lisis celular por el cual se rompen las membranas para liberar sus componentes celulares, lisis nuclear y degradación de proteínas que retienen al ADN.

Conversión con bisulfito: Identifica las zonas metiladas en las islas CpG, el bisulfito actúa diseminando las Citosinas en el ADN y experimenta la conversión de citosina en uracilo.

MS-PCR: Método utilizado para la detección específica de genes metilados, por medio de una enzima polimerasa, dNTPS, Primers específicos para el gen LDOC1, ADN muestra, agua. posteriormente esta reacción es llevada a un termociclador para amplificar el gen y evaluar su estado.

Secuenciación: observa las zonas metiladas mediante un mapeo de islas CpG que son regiones del ADN ricas en citosinas y guaninas.

2.7.4.2 Fase 2: permisos administrativos de la institución donde se llevará a cabo el procedimiento

Préstamo del laboratorio de bioquímica y equipos para llevar a cabo el análisis de las muestras.

2.7.4.3 Fase 3: Recolección de la información:

Procesamiento de la información: la Información recolectada fue almacenada en una base de datos en Excel para su análisis.

Análisis estadístico: la información obtenida se analizó por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, para analizar la posible relación entre el estado de metilación del LDOC1 y el hábito de fumar se realizó un análisis bivariado.

2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

OBJETIVO ESPECIFICO	VARIABLES	MEDIDAS	ANALISIS
Generar amplimeros del gen LDOC1 de personas fumadoras.	Amplimeros Personas fumadoras	Medidas de tendencia Central y de dispersión.	Para analizar la posible relación entre el estado de metilación del LDOC1 y el hábito de fumar se realizará un análisis bivariado.
Determinar las variantes genéticas del gen LDOC1 de personas fumadoras.	Variantes Genéticas Personas Fumadoras	Medidas de tendencia Central y de dispersión.	Para analizar la posible relación entre el estado de metilación del LDOC1 y el hábito de

			fumar se realizará un análisis bivariado.
--	--	--	---

2.9. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los principios establecidos en Resolución 008430 de octubre 4 de 1993: y con base a esta investigación, no se consideró ningún problema para los individuos a tratar, ya que no se realizó ningún tipo de intervención en ellos, y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

Esta investigación se realizó con la saliva de los seres humanos y estuvimos dispuestos a prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar, cuidando su salud y evitando posibles enfermedades, dadas por algún tipo de contaminación cruzada.

El tema principal de esta investigación, no se puede obtener por otro medio idóneo, por lo cual es necesario tomar muestras de saliva en seres humanos, sin embargo,

no se tuvo ningún tipo de exposición directa, ya que no se hicieron intervención en ellos.

Para la presente investigación no se estimó un riesgo mínimo, y sin embargo, prevaleció la seguridad de los individuos a estudiar, que por ningún motivo se expusieron directamente a un riesgo, no necesario.

Conforme al artículo 6 de la resolución 8430 1993 Los investigadores, se comprometieron a socializar un consentimiento informado y por escrito, del sujeto de investigación o su representante legal con las excepciones dispuestas en la presente resolución.

Se emplearon todas las normas de bioseguridad, en cuanto al tratamiento que requieren las muestras biológicas, tomadas de los seres humanos.

Se garantizó que la investigación se llevó a cabo junto a profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano bajo la responsabilidad de una entidad de investigadores profesionales del área de la salud, supervisada por las autoridades de salud, siempre contando con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

Se certificó que la presente investigación solo se llevó a cabo cuando se obtuvieron las autorizaciones: del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realizó la investigación; el Consentimiento Informado de los participantes; y la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en

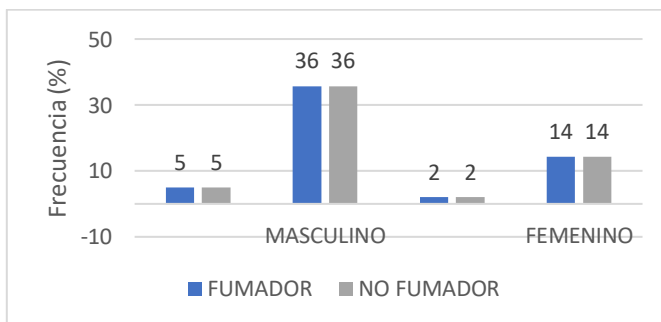
Investigación de la universidad cooperativa de Colombia- sede Bogotá, facultad de odontología.

3. RESULTADOS

3.1 Caracterización sociodemográfica de la población.

Se analizaron muestras de saliva, para 7 fumadores severos y 7 no fumadores para un total de 14 muestras, de las cuales se pudo observar que fue más frecuente en personas fumadoras y no fumadoras en el sexo masculino con un 36% y femenino con un 14% del total de la población (ver gráfica 1).

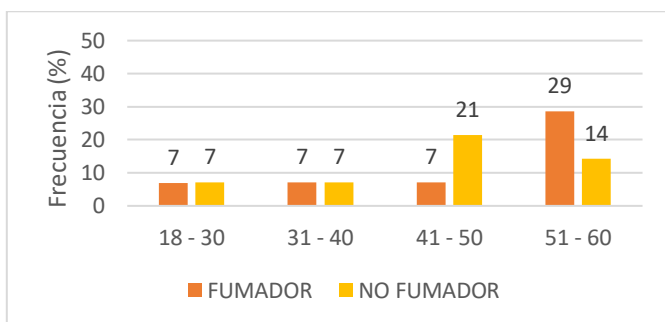
Gráfica 1. Frecuencia del consumo de cigarrillo según el sexo.



Fuente: elaboración propia.

El grupo etario más representativo del total de la población fumadora pertenece al rango de 51-60 años con un 29%, seguido por un menor porcentaje en los rangos de 41-50 ,19-30 y 31-40 años con un 7% (ver gráfica 2).

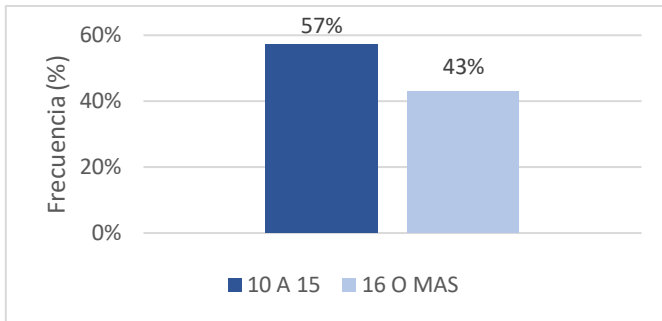
Gráfica 2. *Frecuencia de edad.*



Fuente: elaboración propia.

En el presente estudio se evidenció que el 57% de los fumadores refiere que su frecuencia de consumo en promedio es de 10-15 cigarrillos al día, sin embargo, el 43% refiere fumar 16 o más cigarrillos por día (ver gráfica 3).

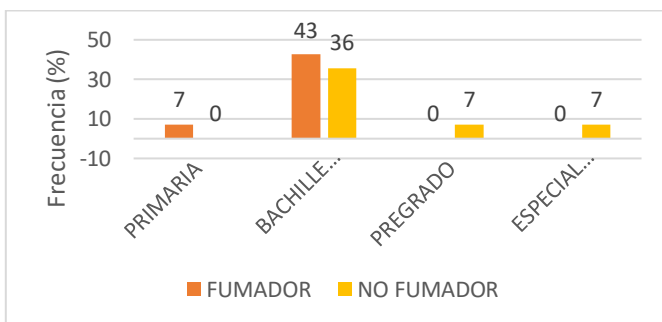
Gráfica 3: *Frecuencia de consumo de fumadores severos.*



Fuente: elaboración propia.

En cuanto al nivel de escolaridad, se pudo observar que la mayor parte de la población estudiantil fumadora completó sus estudios hasta el bachillerato con un 43%, y en menor proporción se encuentran Primaria, Pregrado y Especialización con un 7% tanto para la población fumadora como no fumadora (ver gráfica 4).

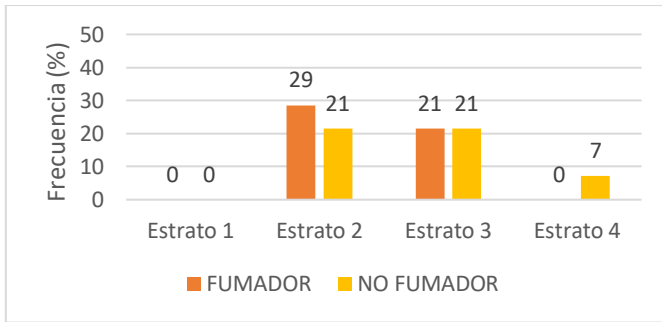
Gráfica 4. Nivel de escolaridad.



Fuente: elaboración propia.

En cuanto al estrato socio económico se logró observar que el 29% de la población perteneciente al estrato 2 es fumadora, seguido por el estrato 3 con un 21% población fumadora y no fumadora y en menor porcentaje el estrato 4 con un 7% no fumador (ver gráfica 5).

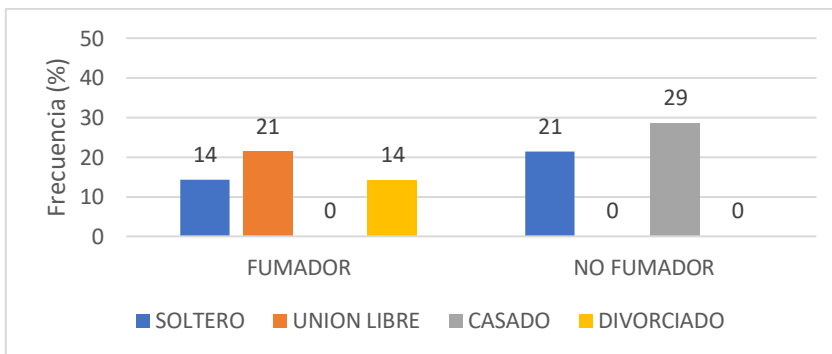
Gráfica 5. Estrato socioeconómico de la población fumadora y no fumadora.



Fuente: elaboración propia.

En cuanto al estado civil, el 29% y 21% del total de la población participante casados y solteros respectivamente no fuman, mientras que un 21% pertenecientes a la población en unión libre fuman, seguido por los divorciados y solteros con un porcentaje del 14% (ver gráfica 6).

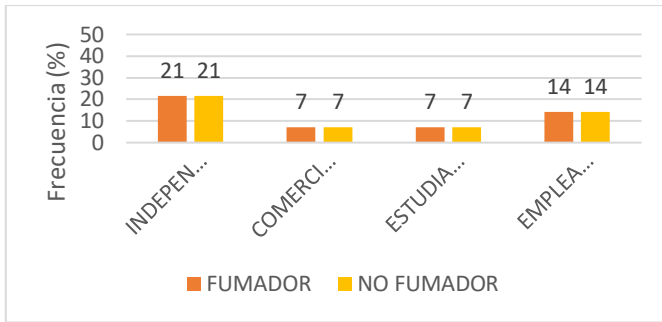
Gráfica 6. Estado civil en población fumadora y no fumadora.



Fuente: elaboración propia.

El mayor porcentaje de participantes fumadores y no fumadores se encuentran dentro del grupo de ocupación independiente con un 21%, seguido por los empleados con un 14%, y en menor porcentaje a los estudiantes y comerciantes con un 7% (ver gráfica 7).

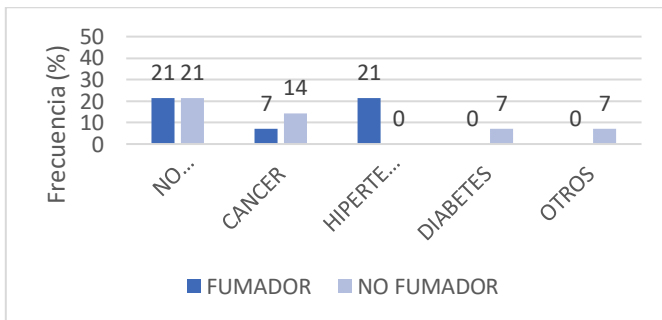
Gráfica 7. Ocupación de la población fumadora y no fumadora.



Fuente: elaboración propia.

Con respecto a la información suministrada por los participantes, el 21% de esta no refirieron tener antecedentes patológicos familiares, sin embargo, un 21% y 7% de la población fumadora refiere antecedentes de hipertensión y cáncer respectivamente, seguido por un 7% con diabetes y otros antecedentes familiares de la población no fumadora. (ver grafica 8).

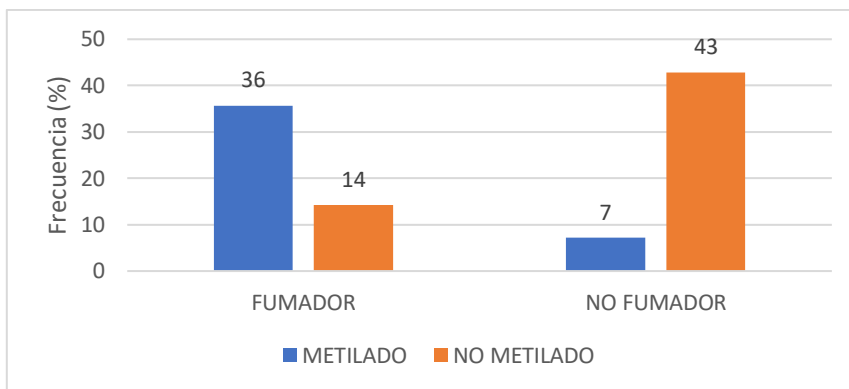
Gráfica 8. Antecedentes familiares en población fumadora y no fumadora.



Fuente: elaboración propia.

Se evaluó el estado de metilación del gen LDOC1, donde se encontró que el 36% de los participantes presentaban metilado el Gen y el 43% no presentó ningún cambio significativo (ver gráfica 9).

Gráfica 9. Frecuencia de metilación en población fumadora y no fumadora.



Fuente: elaboración propia.

4. DISCUSIÓN

Respecto a las características sociodemográficas de la muestra, los datos son similares a los de otras investigaciones realizadas en población fumadora. Al igual que otros estudios según lo reportado por Adriana Marqueta y cols en el 2013 en Barcelona, se encontró que la mayor parte de la población fumadora pertenece al sexo masculino con respecto a las mujeres en un 52,1% (49). El grupo etario más representativo de la población fumadora de la investigación pertenece al rango de 51-60 años con un 29%, mientras que en otros estudios publicados por la revista cubana Granma en el 2014 muestra que por grupos de edades el mayor número está entre los 40 y 50 años (48). Lo reportado por la secretaría de políticas integrales

sobre drogas de la nación argentina en el 2017 se encontró que en un estudio realizado en argentina donde se halló la frecuencia del consumo de fumadores, en un 80% los fumadores actuales fuma al menos 20 días al mes y 3 cigarrillos diarios como mínimo. Aproximadamente la mitad de esta población, tanto hombres como mujeres, fuma 10 cigarrillos todos los días y un 25% consume a diario, cada día del mes. y a su vez demuestran que las mujeres son fumadoras leves en mayor proporción que los varones y, contrariamente, los fumadores severos son más frecuentes entre los varones (50). Sin embargo, en este estudio se evidenció que el 57% de los fumadores refiere que su frecuencia de consumo en promedio es de 10-15 cigarrillos al día, sin embargo, el 43% refiere fumar 16 o más cigarrillos por día.

Lo reportado por la encuesta global de tabaquismo en adultos en el 2009 se encontró que, en un estudio realizado en México, se halló que no se observan diferencias en el grupo de fumadores diarios y ocasionales entre hombres y mujeres por nivel educativo (51). Mientras que en este estudio se observar que la mayor parte de la población completó sus estudios de escolaridad hasta el bachillerato con un 79%. Lo reportado por la encuesta global de tabaquismo en adultos en el 2009 se encontró que, en un estudio realizado en México, se localizó que, en la encuesta realizada en hogares en población mayor de 15 años, fue en los tres dominios que se definieron por el tamaño de la localidad de acuerdo con el siguiente criterio: dominios por tamaño de localidad. Urbano, suburbano, y rural (52). Mientras que en este estudio se clasifico por estrato socioeconómico el cual la mayoría de las participantes pertenecían al estrato 2.

En cuanto al estado civil, de la investigación muestra datos similares a los realizados por Campo et al, en donde no se encontró asociación entre el consumo de cigarrillo y tener pareja estable, encontrarse en unión libre, estar soltero o viudo en edad adulta, pero en otros estudios arrojaron que en edades entre 18 y 65 años el consumo de cigarrillo se asoció con ser soltero, en este estudio se observó mayor grado de consumo en personas fumadoras en estado de unión libre con un 21% por ciento seguido en menor proporción personas casadas y solteras con un 14% (53).

En cuanto a la ocupación según Campo et al, esta no tiene grado de asociación con el consumo de cigarrillo, perspectiva que comparte el estudio de Singh et al, en el que no se encuentra asociación entre ser independiente o ama de casa, para efectos de este estudio se encontró que los fumadores pertenecían en una mayor proporción a la ocupación de independientes con un 21% seguido por los empleados con un 14% (53).

Los antecedentes familiares juegan un papel importante con respecto al inicio y sostenimiento del hábito, ya que los miembros de un hogar ejercen un modelo directo y el contexto social en el que la persona crece influye sobre la conducta de la personas presentando un mayor grado de probabilidad de ser fumador, según Sargent y Dalton las familias que poseen una actitud firme frente al no consumo de cigarrillo presentaban menor probabilidad de tener un hijo fumador, el estudio que encuentra asociación entre hipertensión y el consumo de cigarrillo presentando mayor riesgo de metilación del gen (54).

De acuerdo con la sensibilidad o exposición uso frecuente del tabaco este estudio arrojó datos similares a los reportados por Chia-Huei Lee y colaboradores donde

explica que la exposición al humo condensado de cigarrillo desencadena cambios epigenéticos en las células orales, en este caso metilando el Gen supresor de tumor LDOC1 (46). Alterando su funcionamiento como lo menciona Tobar, M, quien refiere que las alteraciones en los patrones de metilación inducen cambios en la respuesta inmune, regulación crecimiento y ciclo celular (55). Teniendo un gran un gran impacto en la maquinaria molecular que puede durar hasta más de 30 años incluso después de dejar de fumar según Tolosa y col. en el 2016 (56). En este estudio se evidencio que a mayor frecuencia de consumo de tabaco aumenta la posibilidad de metilación del Gen LDOC 1 en un 36%.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El hábito de fumar es más frecuente en las edades de 51-60 años, y este a su vez predomina en el sexo masculino, ocasionando una mayor frecuencia de metilación del gen LDOC1 en personas fumadoras severos.

Se sugiere incrementar el número de muestras y a su vez estudiar otras regiones del gen que posiblemente puedan estar metilados.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Madera M. Biomarcadores de cáncer oral en saliva. *Odontoestomatol* [internet]. 2013 [consultado 17 sep 2017]; 29(6):293–302. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v29n6/original2.pdf>

2. Thomas M. Lanigan, Huiru C, Kopera, Thomas L. Saunders. principles of genetic engineering. *Genes* [internet]. 2020; [consultado 17 sep 2017];11, 291. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/3/291/pdf>

3. Mesa V, Barros P, Medina C. Metilación del ADN marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer. *Scielo* [internet].2006 [consultado 17 sep 2017]; 006;142(1):81–2. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132006000100015

4. Monod J, Pribnow C. Procesos genéticos de la síntesis de proteínas la transcripción. UniCent Mex [internet]. 2012 [consultado 17 sep 2017]; 004;12(1):61–

3. Disponible en: <https://www.ucm.es/data/cont/media/www/pag-56185/09>

5. American cancer society. Aspectos básicos sobre el cáncer [internet]. EE.UU; 2017. [consultado 11 noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer.html>

6. De Necochea R. Secuenciación de ácidos nucleicos. instituto de biotecnología-UNAM [internet]. 2004 [consultado 11 noviembre 2017]. Disponible en: http://www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/secuenciacion_acidos_nucleicos.pdf

7. American cáncer society. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la sociedad americana contra el cáncer [internet]. EE.UU; 2016. [consultado 11 noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>

8. INC. Cáncer de cabeza y cuello [internet]. EE. UU; 2015. [[consultado 11 noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello>

9. OMS. Tabaco datos y cifras [internet]. EE. UU; 2019. [consultado 14 agosto 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/es/>

10. Antilla J. Tabaquismo un enemigo consentido. profeco [internet]. 2002. [consultado 18 agosto 2017]; 14(6). Disponible en:

http://www.profeco.gob.mx/revista/publicaciones/adelantos_04/taquismo_may04.pdf

11. NCBI. LDOC1 regulador de señalización nfkb [internet].EE.UU: pubmed; [actualizado 08 octubre 2017; [consultado 03 sep 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23641>

12. Balada E, Ordi-ros J, Serrano S, Martinez L, Leyva M, Vilardell V. Niveles de transcripciones de ADN metiltransferasas dnmt1, dnmt3a y dnmt3b en células T cd4 + de pacientes con lupus eritematoso sistémico [internet]. 2008 [consultado 08 Jul 2017]; 124(3): 339–347. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2440828/>

13. Chia-Huei L y col. LDOC1 silenciado por exposición al cigarrillo e involucrado en la transformación neoplásica oral. Oncotarget. [internet] 2015 [consultado 08 Jul 2017]; 6(28). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694824/>

14. OMS. Prevención del cáncer [internet]. EE. UU: organización mundial de la salud [consultado 10 sep 2017]. Disponible en: <http://who.int/cancer/prevention/es/>

15.Khanacademy. El cáncer y el ciclo celular [internet]. Colombia. [consultado 11 julio 2017]. Disponible en: <https://es.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/stem-cells-and-cancer/a/cancer>

16. Arango S. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. Scielo [internet]. 2011 [consultado 10 sep 2017]; 30(1): 75-82. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>

17. OMS. Instrumento de autoevaluación de las capacidades básicas de los programas nacionales de control del cáncer [internet]. EE.UU: organización mundial de la salud. [consultado 13 julio 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77765/1/9789243502380_spa.pdf?ua=1
18. OMS. Causas del cáncer [internet]. EE.UU: organización mundial de la salud. [consultado 10 oct 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
19. Instituto nacional de cancerología. Genética del cáncer. [internet]. EE. UU: INC. [consultado 18 octubre 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica>.
20. OMS. Incidencia del cáncer oral [internet]. EE. UU: organización mundial de la Salud; 2003 [citado 12 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2003/chapter1/es/index3.html>
21. OMS. La incidencia mundial del cáncer podría aumentar en un 50% [internet]. EE.UU: organización mundial de la salud [consultado el 12 de octubre 2017] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/es/>.
22. INC. Estadísticas de cáncer [internet]. EE.UU: instituto nacional de cancerología [consultado el 12 de octubre 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
23. OMS. Factores de riesgo de cáncer [internet]. EE.UU: organización mundial de la salud [consultado el 12 de octubre 2017] Disponible en:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

24. INC. Anuario estadístico [internet]. Colombia: instituto nacional de cancerología; 2016 [consultado 11 julio 2017]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/anuarioestadistico2013>

25. Gaviria A, Murillo R, Wiesner C, Vries E, Acosta J, Perez J. Anuario estadístico [internet]. Colombia: instituto nacional de cancerología; 2015. [consultado 11 julio 2017]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/ANUARIO>

26. Alwan A, Mendis S, Sepulveda C, Salas I, Villanueva M, Stanley K. Instrumento de autoevaluación de las capacidades básicas de los programas nacionales de control del cáncer [internet]. EE. UU: organización mundial de la salud. [consultado 11 julio 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77765/1/9789243502380_spa.pdf?ua=1

27. Minsalud. IV estudio nacional de salud bucal [internet]. Colombia: ensab IV; 2014 [consultado 11 oct 2017]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>

28. International agency for research on cáncer. Observatorio global del cáncer [internet]. Colombia: world health organization; 2012 [consultado 11 octubre 2017]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>

29. Santelices M, Cárcamo M, Brenner C, Montes R. Cáncer oral en Chile. Revisión de la literatura, Scielo [Internet]. 2016 [citado 18 oct 2017]; 144(6):766-770 Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S003498872016000600011&script=sci_arttext

30. García C, Salas M, Gil J. Algunas consideraciones sobre etiología y fisiopatogenia del carcinoma epidermoide bucal. Scielo [Internet]. 2018 [citado 18 oct 2018];16(1):1-13.Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v16n1/ms10116.pdf>

31. Nubia D, Ruty A, Ivonne O. Análisis de resultados de las políticas públicas en salud oral en Bogotá en el periodo comprendido entre 1999- 2014 [Internet] 2016 [citado 18 oct 2017].Disponible en: <https://repository.usta.edu.co/bitstream/handle/11634/2644/duartenubia2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

32. Martin G. Dieta y cáncer. Soporte nutricional en el paciente oncológico [Internet]. 2015 [citado 18 oct 2017]; 9(1)17.Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_09.pdf

33. American cancer society. Factores de riesgo para los tipos de cáncer de orofaringe y de cavidad oral [Internet] ACS; 2018[citado 18 oct 2018]. Disponible en:<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>

34. Küstner E. Aspectos prácticos en la prevención del cáncer oral, Scielo [Internet] 2008 [citado 18 oct 2017];24(1):1-7.Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100006

35. Miguel P, Niño A, Batista K, Soca P. factores de riesgo de cáncer bucal, Scielo [Internet] 2016 [citado 18 oct 2017]; 53(3):128-145.Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000300006
36. Antón M, Pérez S. Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura, Scielo [Internet].2015 [citado el 18 de oct 2017]; 31(4):1-13. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000400002
37. WHO. Global cancer observatory. Cancer mortality database [Internet] Francia: WHO;2010 [citado 9 oct 2016].Disponible en: <https://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>
38. Cruz A, Peña A, Batista K. risk factors for oral cancer. scielo [Internet]. 2016 [citado 9 oct 2017]; 53(3):1-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000300006
39. Jiménez A. El maravilloso y sorprendente proceso del ciclo celular. Universitas Miguel Hernández. [Internet] [citado 09 oct 2017]. Disponible en: <https://sites.google.com/a/goumh.umh.es/la-division-celular/>
40. Rodríguez A, Vásquez S. La mitosis y su regulación. scielo [Internet]. 2014 [citado 09 oct 2017];35(1):1-14.Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912014000100009

41. Espinoza J, Hernández M, Aranda G, Durán F, Denes J. El papel de los estrógenos y sus receptores en la prevención y promoción de enfermedades proliferativas de la glándula prostática. Neurobiología [Internet]. 2007 [citado 09 oct 2017]. Disponible en: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2013/8/Locia/HTML.html>
42. Instituto nacional de cancerología, ¿qué es el cáncer? [Internet] EE.UU: national cancer institute [actualizado 09 feb 2015; citado el 09 de oct 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
43. Cancerquest. División de la célula. EWCI [Internet]. Cancerquest. EWCI; 2017 [citado 22 Nov 2018] Disponible en: <https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/division-de-la-celula>
44. García V, González M, Bascones A. Bases moleculares del cáncer oral revisión bibliográfica. Scielo [Internet]. 2005 [citado 09 oct 2017]; 21(6):1-5. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852005000600002
45. Antón M, Pérez S. Cancer oral genética, prevención, diagnóstico y tratamiento, revisión de la literatura [internet]. 2015 [citado 09 oct 2017]; 31(4): 247-259 Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000400002
46. Chia-Huei y col. LDOC1 silenced by cigarette exposurer and involved oral neoplastic transformation. Oncotarget [Internet].2015 [citado 09 oct 2017];6(28):1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23641>

47 López L. La regulación del factor de transcripción nf-kb un mediador molecular en el proceso inflamatorio. scielo [Internet]. 2004 [citado 20 oct 2017]; 56(1):83-92. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000100012

48. Instituto nacional de cancerología the genetics of cáncer [internet].EE. UU: national cáncer instituto; [actualizado 12 oct 2017; citado 20 oct 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics>

49. Marqueta A, Nerín I, Jiménez A, Gargallo P, Beamonte A. Factores predictores de éxito según género en el tratamiento del tabaquismo. Scielo [Internet]. 2013 [citado 21 de may 2020];27(1):26-31. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112013000100005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2011.12.011.4>

50. Padrino I. En Cuba casi la cuarta parte de la población fuma. Granma [Internet]. 2014 [actualizado 15 de agosto 2014; citado 21 de may 2020]. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba/2014-08-15/en-cuba-casi-la-cuarta-parte-de-la-poblacion-fuma?page=6>

51. Secretaria de políticas integrales sobre drogas de la nación argentina (sedronar); tabaco - alcohol. intensidad del consumo, estudio nacional en población de 12 a 65 años sobre consumo de sustancias psicoactivas. [internet]. 2017[citado el 21 de may de 2020]1–42. Disponible en:http://www.observatorio.gov.ar/media/k2/attachments/informezconsumozdeztabaco_1.pdf

52. Hernández M. Encuesta global de tabaquismo en adultos. México. [internet] 2009; [citado 21 de may de 2020]25. Disponible en: https://www.who.int/tobacco/surveillance/gats_rep_mexico.pdf

53 Gómez L. Protocolo de investigación: factores sociodemográficos asociados al inicio y cesación del consumo diario de cigarrillo en adultos de estrato dos y tres de Bucaramanga, Santander. [Internet]. 2018 [citado 21 de may de 2020]. Disponible en: <http://noesis.uis.edu.co/jspui/bitstream/123456789/35240/1/173971.pdf>

54 Ruiz F, Folgar M, Risueño J, Vaquero C. consumo de tabaco en adultos de Monterrey: relación con actividad físico-deportiva y familia. [Internet]. 2015 [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v32n2/43originaldeporteyejercicio03.pdf>

55 Tobar M. Modulación de la metilación del ADN en lesiones precancerosas asociadas al virus del papiloma humano en cavidad oral [Internet]. 2018 [Citado 27 de may de 2020]. Disponible en: https://repositorio.unbosque.edu.co/bitstream/handle/20.500.12495/1782/Buenaha_Tobar_Maria_Rosa_2018.pdf?sequence=5&isAllowed=y

56 Tolosa y col. Fumar tabaco deja huella en el ADN. [Internet]. 2016 octubre 11, [Citado 27 de mayo de 202]. Disponible en: https://genotipia.com/genetica_medica_news/tabaco-y-adn-huella/