



UNIVERSIDAD
DE CHILE

Vol. 3 — N° 1
Enero 2024

ROCC

Revista
Odontológica
Científica Chilena



Autoría imagen: Romina Valdenegro Ibarra
y Camila Corral Núñez



@uchileodonto

odontologia.uchile.cl



Revisión de la Literatura

Rol de la Autofagia en la Patogenia del Liquen Plano Oral Scoping Review

Role of Autophagy in the Pathogenesis of Oral Lichen Planus Scoping Review

Autores

Rodrigo Córdova¹
Felipe Flores²
Marcelo Sánchez³

1. Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca. Talca, Chile

2. Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca. Talca, Chile

3. Escuela de Odontología, Departamento de Estomatología, Unidad de Patología y Medicina Oral, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca. Talca, Chile

Autor de correspondencia: Marcelo Sánchez

Email: marsanchez@utalca.cl.

RESUMEN

El Liquen Plano Oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica que provoca lesiones en la piel, cuero cabelludo y la cavidad oral. Su patogenia abarca desde el sistema inmune, estrés y la ansiedad como los causantes que desencadenan esta enfermedad. Pero aún se desconoce el factor etiológico que la inicia, lo que puede deberse a la falta de conocimiento sobre elementos que influyen en la respuesta inmune de las personas susceptibles a la enfermedad. Por otro lado, la autofagia corresponde a un mecanismo el cual se enfoca en el reciclaje de todo material celular (organelos, proteínas, ribosomas, entre otros). También desempeñando un rol relevante en la apoptosis, generando respuestas a patógenos y contribuyendo a la renovación, diferenciación y supervivencia celular. Las investigaciones asocian la autofagia con múltiples enfermedades de tipo inmunológica, encontrando alteraciones autofágicas en enfermedades como Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad de Graves, Artritis Reumatoide, entre otras. Particularmente en el LPO, la autofagia presentaría una disfunción en tejidos de LPO; encontrándose variados complejos que estarían regulando la autofagia de manera aberrante. Si bien la literatura permite otorgarle a la autofagia un rol como mecanismo inmuno-regulador en el Liquen Plano Oral, aún mantiene muchos aspectos desconocidos e intrincados. En esta revisión de tipo Scoping Review, recopilamos toda la información que presenta la literatura actual sobre los mecanismos de la autofagia que tendrían repercusión en la respuesta inmune del LPO.

Palabras Claves: Autofagia – Liquen Plano Oral (LPO) – Patogenia



ABSTRACT

Oral Lichen Planus (OLP) is a chronic inflammatory disease that causes lesions on the skin, scalp, and oral cavity. Its pathogenesis ranges from the immune system, stress and anxiety as the causes that trigger this disease. But the etiological factor that initiates it is still unknown, which may be due to the lack of knowledge about elements that influence the immune response of people susceptible to the disease. On the other hand, autophagy corresponds to a mechanism which focuses on the recycling of all cellular material (organelles, proteins, ribosomes, among others). Also playing a relevant role in apoptosis, generating responses to pathogens, and contributing to cell renewal, differentiation and survival. Research associate's autophagy with multiple immunological diseases, finding autophagic alterations in diseases such as Systemic Lupus Erythematosus, Graves' Disease, Rheumatoid Arthritis, among others. Particularly in OLP, autophagy would present a dysfunction in OLP tissues; Various complexes were found that would regulate autophagy in an aberrant way. Although the literature allows autophagy to be given a role as an immuno-regulatory mechanism in Oral Lichen Planus, it still maintains many unknown and intricate aspects. In this Scoping Review, we compiled all the information presented in the current literature on the mechanisms of autophagy that would have an impact on the immune response of OLP.

Keywords: Autophagy –Oral Lichen Planus (LPO) – Pathogeny

INTRODUCCIÓN

La autofagia es un proceso esencial de degradación lisosomal que conserva la fisiología celular y la salud humana ⁽¹⁾. Su mecanismo comprende la formación de autofagosomas, los que se fusionan con los lisosomas para formar autofagolisosomas y, así, degradar el contenido celular defectuoso ⁽²⁾. En la actualidad se sabe que presenta un rol relevante en la apoptosis, generando respuestas a patógenos y contribuyendo a la renovación, diferenciación y supervivencia celular ⁽³⁾.

A pesar de ser un mecanismo esencial para la existencia celular, no es un proceso perfecto. Existe evidencia que relaciona la disfunción autofágica con numerosas enfermedades, infecciones y procesos inflamatorios ⁽⁴⁾.

Investigaciones más actuales han permitido incluir la autofagia en el ámbito odontológico, relacionándola como modulador de patogenias en enfermedades como periodontitis, síndrome de Sjögren, lesiones apicales y liquen de plano oral ⁽⁵⁾. Esta última ha sido asociada a la

disfunción autofágica, que contribuye a la aparición clínica e histológica del LPO, alterando la respuesta inmune e inflamatoria del huésped.

Si bien la autofagia actúa como factor protector, también se ha identificado que puede actuar como factor condicionante, produciendo una desregulación de todas las cascadas de señalización posterior a esta. Incluso, se ha reportado que la sobreexpresión autofágica conlleva a dificultades en la regulación de la inflamación y una mayor incidencia en ataques autoinmunes ⁽⁶⁾. Un ejemplo de esto es el caso del liquen de plano oral (LPO), el cual es una enfermedad inflamatoria crónica que tiene efectos en la piel, cuero cabelludo y la cavidad oral, específicamente, en el epitelio escamoso estratificado y lámina basal subyacente de los tejidos. Las causas que producen o perpetúan esta enfermedad aún no son claras, siendo así de etiología desconocida. La teoría más aceptada menciona al sistema inmune, el estrés y la ansiedad como los principales causantes que desencadenan esta enfermedad ⁽⁷⁾.



El objetivo de esta exploración bibliográfica es determinar el rol de la autofagia en la patogenia del LPO, resumiendo y describiendo los mecanismos involucrados en este proceso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Se realizó una revisión descriptiva de la literatura, tipo revisión sistemática exploratoria (Scoping Review). Utilizando el protocolo PRISMA-ScR, para la presentación de informes transparentes.

Fuentes de información: Las bases de datos utilizadas para la obtención de artículos fueron PubMed, Scopus y Web of Science.

Estrategia de Búsqueda: Se ingresó a través del buscador metacatálogo PRIMO del sistema de bibliotecas en la página web de la Universidad de Talca. La búsqueda se inició el día 16/01/2023 y se actualizó el día 2/05/2023, siendo esta realizada por sus autores (R.C-F. F) Las estrategias de búsqueda en los tres metabuscadores utilizados. Estas fueron: **PubMed:** ("Autophagy"[Mesh]) AND "Oral Lichen Planus"[Mesh], **Scopus:** (TITLE-ABS-KEY ("autophagy") AND TITLE-ABS-KEY ("Oral Lichen Planus")) y **Web of Science:** "Autophagy" (All Fields) AND "Oral Lichen Planus" (All Fields).

Criterios de inclusión: Se incluyeron artículos desde el año 2016, sin restricción de idioma, estudios experimentales, estudios observacionales, realizados en cultivos celulares de humanos y animales, siempre y cuando relacione autofagia en pacientes con LPO y describa sus mecanismos.

Criterios de exclusión: Se excluyeron todos los estudios tipo review y aquellos que describieron LPO y Autofagia sin describir procesos moleculares.

Selección de artículos: Los resultados de búsqueda recopilados de las bases de datos electrónicas se exportaron a Endnote donde se eliminaron los estudios

duplicados. La selección de artículos fue realizada de forma independiente por los investigadores, mediante un proceso de dos pasos, en primera instancia mediante selección según título y resumen. En caso de desacuerdo, se discutió entre los investigadores para llegar a acuerdo, de no lograrlo se incluyó a un tercer investigador, para llegar a consenso. Este paso se documentó en el diagrama de flujo **PRISMA-ScR** descrito en el proceso de selección.

Recolección de datos: Tras el proceso de selección, los datos descriptivos se recopilaron en hoja de cálculo Excel, según los criterios principales. Los revisores completaron de forma independiente la extracción de los datos de un tercio de los artículos seleccionados cada uno, mediante un formulario de extracción personalizado. Con esto se calibró a los investigadores para garantizar la coherencia en el proceso de extracción siguiente.

Registro de artículos incluidos: Se registrarán los datos más relevantes de cada artículo en una tabla para posteriormente ser analizados. (Título, Autor, Año, País y Quartil).

Análisis de variables en estudio: Dentro de cada tabla se registraron los mecanismos por los cuales la autofagia incide en el desarrollo del Liqueen Plano Oral, detallando sus mecanismos de manera general y más específico.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda: Obtuvimos un total de 30 artículos, de los cuales 24 cumplieron con los criterios de búsqueda. Una vez eliminados los duplicados, quedaron 11 artículos. Posteriormente evaluamos el contenido según título, resumen y texto completo; seleccionamos 8 artículos para ser analizados (**Figura 1**).

Análisis bibliométrico: Se seleccionaron artículos desde el año 2016 hasta 2022, el único país en publicar respecto al tema fue China y la calidad de los artículos



seleccionados corresponden a Q1 (25%), Q2 (62.5%) y Q3 (12.5%).

Análisis de resultados de los artículos seleccionados: Según la información obtenida, determinamos campos de estudio:

- I.- Relación IGF1 y autofagia,
- II.- Mecanismos autofágicos alterados (o aberrantes),
- III.- Patrones clínicos,
- IV.- Objetivo terapéutico,
- V.- Células en estudio.

I.- Relación IGF1 y autofagia:

Si bien se describen varios moduladores que inducen la autofagia en el LPO, IGF1 sería el modulador más descrito y mencionado en la literatura hasta el momento. Particularmente en dos estudios, se explica una asociación inversa entre este y ATG9B, mostrando patrones distintivos según sexo y edad y además, varía según si es una variedad erosiva o no ^(1,8). Además, activa la vía de señalización PI3K/AKT/MTOR que regula la inmunidad local en la enfermedad, esto se ratifica conjuntamente con aumento drástico de los niveles de TRB3, ⁽⁵⁾. **(tabla 2)**

II.- Mecanismos autofágicos alterados (o aberrantes):

Existen diversos mecanismos autofágicos alterados (o aberrantes) en el LPO, los cuales se presentan aumentados o disminuidos, con respecto a un proceso autofágico normal, los cuales podría ser utilizados como marcadores de gravedad. En concreto se encuentran complejos aumentados tales como IGF1 ⁽¹⁾⁽⁵⁾, Akt/mTOR/LC3B ⁽²⁾⁽⁴⁾, IFN- γ /IRGM ⁽⁶⁾, ATG9B ⁽⁷⁾, IGF1/TRB3 ⁽⁸⁾ y también se encuentran complejos disminuidos tales como ATG9B ⁽¹⁾, mTOR, 4E-BP1, PLD2 y Hif-1 α ⁽³⁾, miARN-122 y miARN-199 ⁽⁴⁾. **(tabla 2)**

III.- Patrones clínicos:

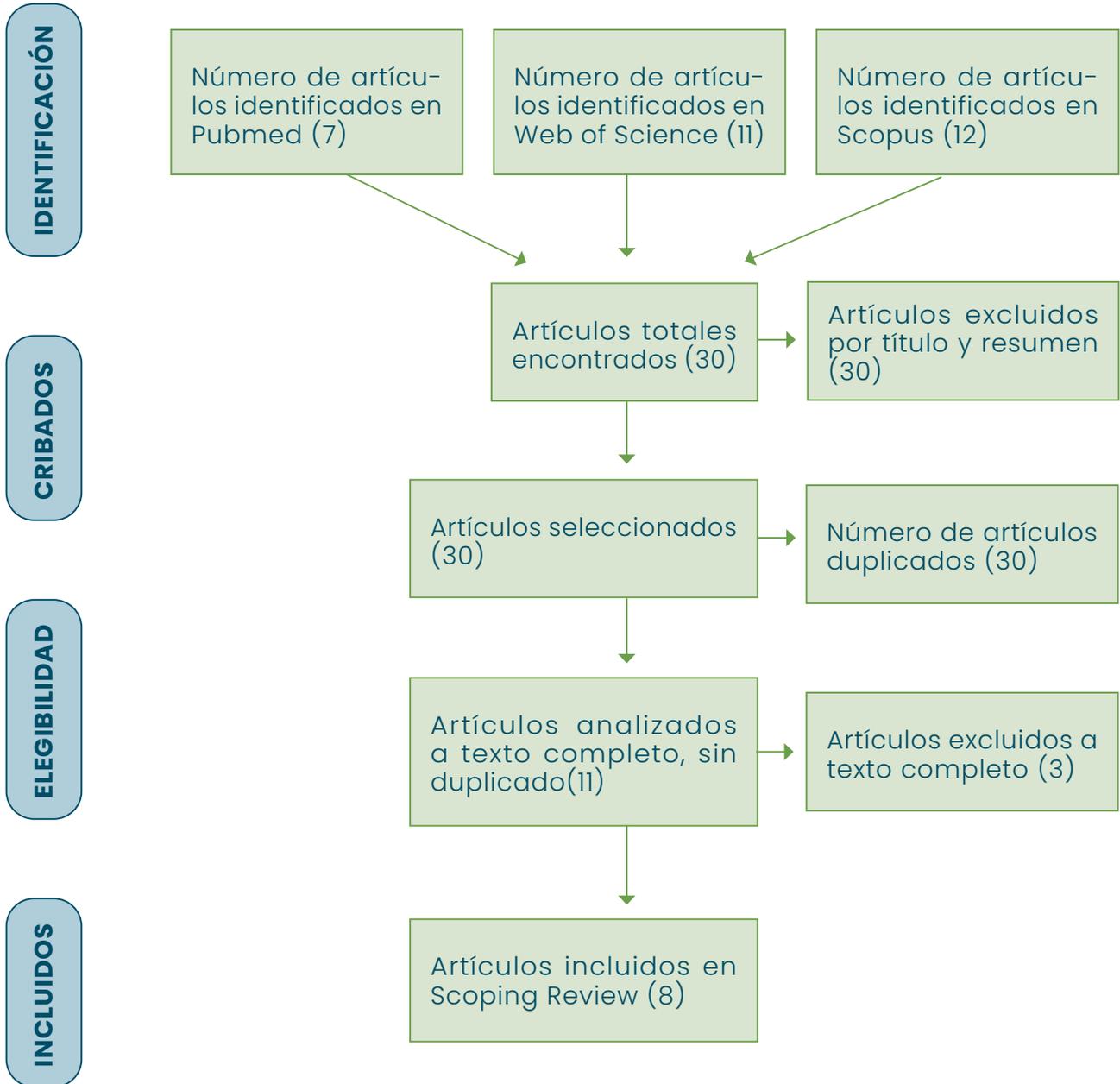
Existen alteraciones en los mecanismos autofágicos que estarían relacionados con la expresión de los diversos patrones clínicos en las lesiones de LPO. Se determinó que ciertas moléculas relacionadas con autofagia se ven alteradas con un patrón diferente, dependiendo, el tipo clínico estudiado, particularmente, diferenciado los patrones erosivos de los no erosivos. Entre ellos están IGF1 ^(1,8), la proteína asociada a autofagia 9 (ATG9B ^(1,8)) y la proteína M de la familia GTPasa relacionada con la inmunidad (IRGM) ⁽⁷⁾. **(tabla 2)**

IV.- Objetivo terapéutico:

Existe la factibilidad de estudiar la autofagia como posible diana terapéutica para el tratamiento del LPO al poder controlar vías autofagias mediante dos mecanismos: el MicroARNs 122-199 que son objetivos directos del complejo Akt/mTOR ⁽⁴⁾ y por otro lado manipular el mecanismo de PI3K/Akt/mTOR inducido por IGF1 ⁽⁵⁾. **(tabla 2)**

V.- Células en estudio:

Existen dos enfoques celulares principales en los estudios incluidos, las localizadas en el lugar de la lesión y las periféricas, pero, de igual forma, la célula T es la principal protagonista de todas las investigaciones presentes, tanto el tejido local ^(2,5,7 y 8) como en tejidos periféricos ^(1,3,4 y 6). **(tabla 2)**.





DISCUSIÓN

La literatura actual relaciona a la autofagia con distintas enfermedades y le ha dado diversos roles a este proceso: le otorga un real protagonismo como agente etiológico, al presentarse como un mecanismo inmuno-regulador y al estar presente en distintas respuestas celulares⁽⁷⁾; las diversas presentaciones de la autofagia podrían generar, de una forma positiva o negativa, las variaciones clínicas de las enfermedades; la presenta como una posible diana terapéutica, ya que es un mecanismo factible de modular⁽⁸⁾. Sin embargo, y a pesar de toda la evidencia declarada anteriormente, la autofagia en el LPO aún mantiene muchos aspectos desconocidos e intrincados, debido a que tanto los mecanismos como los marcadores autofágicos no siguen un patrón lógico de desarrollo en esta enfermedad, presentando relaciones muy complejas y a veces opuestas o aberrantes como nombran varios de los autores estudiados^(8,6).

La autofagia, está regulada por variadas vías, mecanismo y complejos bien estudiados^(9,10). Pero en el LPO, aparece un nuevo factor, el IGF1^(8,6,11). Este participa como un inductor de autofagia y es el más mencionado en la literatura revisada. Este factor de crecimiento, que está presente en la regulación inmunitaria, ya ha sido asociado a otras enfermedades previamente: enfermedad de Graves⁽¹²⁾, enfermedad de parkinson⁽¹³⁾ y síndrome de fibromialgia⁽¹⁴⁾. Si bien se describe que un aumento en la IGF1 representa una exacerbación del LPO, este patrón se cumple solo en pacientes de sexo mujer, por lo que podría ser capaz de justificar la mayor incidencia de la enfermedad en pacientes de sexo mujer^(8,6). Al mismo tiempo, existiría coincidencia en el hecho de que la mayor presencia de IGF1 se observa en pacientes de 30 a 50 años, el mismo grupo etario con mayor incidencia de LPO⁽⁸⁾.

Los estudios mencionan diversos complejos moleculares reguladores de autofagia, tales como: Akt/mTOR/LC3B, IFN- γ /IRGM y ATG9B^(15,16,17). El complejo Akt/mTOR/LC3B, es descrito como uno de los principales activadores de la autofagia⁽¹⁸⁾, pues por medio de la vía mTORC1 se activa, por desfosforilación, la proteína iniciadora del proceso, ULK1⁽¹⁹⁾. La autofagia se activa en situaciones de ayuno o de estrés energético, cuando AMPK está activada (y mTORC1 está inhibido), activando a ULK1 y promoviendo la formación del fagosoma inicial⁽²⁰⁾.

Pese a todo el conocimiento general acumulado de la autofagia, en el LPO, la evidencia recopilada no es clara y no sigue un orden lógico en el desarrollo de la enfermedad. Simplemente se dan indicios, muy específicos, pero no relacionados entre sí, de lo que podría ser la ruta que sigue el proceso de activación de la autofagia y su rol en la patogenia de la enfermedad.

A modo de ejemplo, la evidencia es ambigua al describir distintos niveles de ATG9B en el microambiente del LPO. Si bien, se sabe que la ATG9B tiene una relación directa con la autofagia, pues esta proteína es la encargada de la formación y expansión del autofagosomas⁽²¹⁾, no hay un patrón concordante en estudios iniciales de LPO, los cuales muestran niveles disminuidos de ATG9B y solo estudios más recientes coinciden con este patrón lógico de aumento de esta proteína en muestras de LPO⁽²²⁾. En lo que respecta al IFN- γ /IRGM, se menciona su participación en la conformación del autofagosomas⁽²³⁾, estructura esencial para el proceso de autofagia, sin embargo, no se explica de qué manera interfiere estas moléculas en la vía principal, de manera que no es posible generar conexiones entre sí.

A pesar de estos vacíos en el conocimiento, la literatura ya comienza a describir a la autofagia como un elemento importante en las terapias del LPO⁽²⁴⁾. La autofagia



parece ser un elemento maleable durante la actividad inmunitaria del LPO. En concreto, las investigaciones mencionan a los MicroARNs 122 y 199, que al tener como objetivos los complejos Akt/mTOR respectivamente podrían funcionar como opciones terapéuticas al inducir el silenciamiento postranscripcional, es decir serían capaces de regular la diferenciación de estas proteínas. Otra opción viable en estudio sería la vía PI3K/Akt/mTOR en señalización de IGF1, que permitiría controlar la red de citoquinas desequilibradas producidas en las lesiones del LPO. Sin embargo, nuevamente falta una cantidad importante de estudios para certificar y recomendar el uso de estas terapias ⁽²⁵⁾.

Finalmente, determinamos que la evidencia actual, del rol de la autofagia en el LPO, es incompleta y no concluyente. Se describen múltiples complejos específicos de manera aislada y no se logra correlacionar de manera clara un mecanismo

patogénico que explique el desarrollo o evolución de la enfermedad, siendo incluso, en algunos casos, evidencias que se contradicen.

CONCLUSION

En síntesis, los mecanismos detallados que se encuentran en las investigaciones más actuales que relacionan la Autofagia y el Liquefación Plano Oral, permiten otorgarle a la autofagia un rol protagónico como un mecanismo inmuno-regulador al encontrarse con variados complejos que influyen en la respuesta inmunológica de las células afectadas, pero la literatura no sería concluyente. Describiéndose variados complejos autofágicos de manera aislada y no logrando correlacionarlos entre sí, de manera que no permite explicar el desarrollo y evolución de esta enfermedad.



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

Artículo	Mecanismos	
	General	Específica
1.- Altered Autophagy-Associated Genes Expression in T Cells of Oral Lichen Planus Correlated with Clinical Features (2016)	Existe aumento de la IGF1 y disminución de la ATG9B en células T periféricas de LPO, presentando ciertos patrones distintivos.	<p>1.- IGF1 presenta regulación positiva que varía según de género y edad; más IGF1 en mujeres de mediana edad, entre 30 y 50 años</p> <p>2.- El gen ligado a autofagia ATG9B presenta un patrón de expresión distinto de formas clínicas.</p> <p>Menos ATG9B en LPO No Erosivo</p> <p>Intermedio ATG9B en LPO Erosivo</p> <p>Más ATG9B en grupo control</p>
2.- Activated Akt/mTOR-autophagy in local T cells of oral lichen planus (2017)	<p>Existe un aumento en los complejos activos de la vía Akt/mTOR que mantienen la autofagia en células T locales de LPO.</p> <p>LC3B, puede presentarse como marcador de gravedad de la enfermedad.</p>	<p>Se observó mayor actividad en las vías p-Akt, p-mTOR y ULK1 en LPO y menor actividad en el grupo control sano.</p> <p>La proteína LC3B se encuentra en cantidades distintas en las lesiones clínicas del LPO:</p> <p>1.-Más LC3B en LPO No erosivo</p> <p>2.-Menos LC3B en LPO erosivo</p> <p>(con mayor potencial maligno)</p> <p>3.-Mucho menos en control sano.</p>



3.- Deregulated phospholipase D2/mammalian target of rapamycin/hypoxia-inducible factor 1 alpha in peripheral T lymphocytes of oral lichen planus correlated with disease severity (2018)

La expresión de mTOR se correlacionó positivamente con la expresión de PLD2 y Hif-1 α en OLP, presentando una regulación a la baja en LT periféricos.

Puede ser marcador de gravedad.

La expresión regulada a la baja de mTOR y 4E-BP1 puede mediar el mecanismo inmunopatológico en OLP al regular la autofagia de los linfocitos T periféricos

Sólo se observó este patrón distintivo en el LPO erosivo: la expresión de mTOR, 4E-BP1, PLD2 y Hif-1 α fue menor en OLP erosivo que la de los controles (P <0.05).

Esta diferencia podría atribuirse a que mTOR juega diferentes roles en los mecanismos inmunes periféricos y locales de OLP

4.- miR-122 and miR-199 synergistically promote autophagy in oral lichen planus by targeting the Akt/mTOR pathway (2019)

Los niveles de expresión de miR-122 y miR-199 se redujeron significativamente en las células mononucleares de sangre periférica del paciente con OLP en comparación con el grupo de control.

Esto produce un aumento en la vía de señalización de Akt/mTOR que regula la autofagia en células mononucleares de sangre periféricas atribuyéndole ser un importante proceso que subyace la patogenia del LPO.

Los MicroARNs, regulan negativamente la expresión de ciertas proteínas.

En el LPO estos MicroARNs (122 y 199) están regulados a la baja, por lo que afectan inversamente, la autofagia. Por lo que a menor presencia de MIR 122 mayor activación de AKT y a menor expresión de miR199 mayor activación de mTOR.

Al elevar sus niveles podrían ser potenciales dianas terapéuticas al actuar sobre los complejos mTOR y AKT en pacientes con LPO.

5.- The aberrant IGF1-PI3K/AKT/MTOR signaling pathway regulates local immunity in oral lichen planus (2019)

La sobreexpresión IGF1- activa la vía de señalización PI3K/AKT/MTOR que regula la inmunidad local del liquen plano oral, particularmente en LT de tejidos lesionados.

La presencia de p-IGF1R (P < 0,001) y TRB3 (P < 0,001) aumentó drásticamente en los tejidos OLP que en el grupo de control.

Además, reguló Apoptosis de queratinocitos.



<p>6.- Insulin-like growth factor I exhibits the pro-autophagic and anti-apoptotic activity on T cells of oral lichen planus I (2019)</p>	<p>En el microambiente del LPO se encuentra aumentado el IGF1. Este factor IGF1 exhibe actividad antiapoptóticas y proautofágica en células T, lo que además promueve su diferenciación mediante la autofagia.</p>	<p>El IGF1 funciona como mediador en la activación de la vía ERK y la vía PI3K/mTOR en las células T de OLP, desempeñando así un papel importante en la regulación de la apoptosis (Vía ERK) y la autofagia (PI3K/mTOR).</p> <p>Más IGF1 implicó más Inhibición de caspasa-3, menos apoptosis de LT en LPO</p> <p>Más IGF1 implicó más Autofagia en LT en LPO.</p>
<p>7.- Interferon-γ activated T-cell IRGM-autophagy axis in oral lichen planus (2021)</p>	<p>INF-γ en el LPO modula la expresión de IRGM y podría participar en su mecanismo inmunorregulador, promoviendo la autofagia y permitiendo disminuir tanto la proliferación y apoptosis de las células T periférica.</p> <p>Hay una formación de un circuito de retroalimentación positiva entre IFN-γ, IGRM y autofagia.</p>	<p>INF-γ promovió niveles de IRGM (proteína de unión a GTP relacionada con inmunidad, que regula la autofagia selectiva).</p> <p>Los niveles de IRGM, junto con LC3B y NOD2, que son marcadores positivos de autofagia, estaban elevados en las células T periféricas de OLP.</p> <p>La inducción de la vía INF-γ/IRGM en células T sería un intento de prevenir la apoptosis de queratinocitos al promover la muerte autofagia de CT y suprimir su respuesta.</p>



8.- Autophagy-related
9 homolog B regulates
T-cell-mediated immune
responses in oral lichen
planus (2022)

La expresión de 9
homólogo B relacionado
con la autofagia (ATG9B)
aumentó en lesiones y
células T locales de
liquen plano oral,
especialmente en liquen
plano oral no erosivo

Puede ser un factor
de diagnóstico para
determinar la gravedad de
la enfermedad del liquen
plano oral.

Más ATG9B, significa más
Autofagia en LT locales,
particularmente en LPO No
Erosivo

La autofagia de células
T mediada por ATG9B,
en combinación con la
señalización de IGF1, reguló
las respuestas inmunitarias
en el liquen plano oral.

Más ATG9B en LT, promueve
la proliferación y apoptosis
de queratinocitos.

IGF1 --> revierte la
apoptosis de queratinocitos
relacionados CT con ATG9B
anormal.

TABLA I. Resultado de los mecanismos autofágicos en LPO



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Peña-Sanoja María Johanna, De Sanctis Juan Bautista. Autofagia y respuesta inmunitaria. *Invest. clín* [Internet]. 2013 Sep [citado 2023 Marzo 21]; 54(3): 325-337. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332013000300009&lng=es
- Cao W, Li J, Yang K, Cao D. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. *Bull Cancer* [Internet]. 2021 Mar [citado 2023 Marzo 28];108(3):304-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.11.004>
- Maciel-Herrerías M, Cabrera-Benítez S. El papel de la autofagia en enfermedades pulmonares [Internet]. Vol. 75, NCT Neumología y Cirugía de Tórax. 2016. [citado 2023 marzo 28] p. 227-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.35366/67952>
- Ichimiya T, Yamakawa T, Hirano T, Yokoyama Y, Hayashi Y, Hirayama D, et al. Autophagy and Autophagy-Related Diseases: A Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Nov [citado 2023 Abril 2]26;21(23). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21238974>
- Na Zhang , Jing Zhang , Ya-Qin Tan , Ge-Fei Du , Rui Lu , Gang Zhou 3 . Activated Akt/mTOR-autophagy in local T cells of oral lichen planus. *Int Immunopharmacol*. 2017 Jul;48:84-90. doi: 10.1016/j.intimp.2017.04.016. Epub 2017 May 5. PMID: 28482233
- Rui-Jie Ma, Ya-Qin Tan , Gang Zhou . Aberrant IGF1-PI3K/AKT/MTOR signaling pathway regulates the local immunity of oral lichen planus. *Immunobiology*. . 2019 May;224(3):455-461. doi: 10.1016/j.imbio.2019.01.004.
- Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2016 Jul [citado 2023 agosto 23] ;122(1):72-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oorl.2016.03.011>
- Tan YQ, Zhang J, Du GF, Lu R, Chen GY, Zhou G. Altered Autophagy-Associated Genes Expression in T Cells of Oral Lichen Planus Correlated with Clinical Features. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2016 Feb [citado 2023 agosto 23] 15; 2016:4867368. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4867368>
- Kissova I, Camougrand N. Mitophagy in Yeast: Decades of Research. *Cells*. 2021 Dec 15;10(12):3541. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells10123541>; 10.3390/cells10123541. PMID: 34944049
- Urbańska K, Orzechowski A. The Secrets of Alternative Autophagy. *Cells*. 2021 Nov 19;10(11):3241. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells10113241>;doi: 10.3390/cells10113241.Review.
- Fang Wang , Ya-Qin Tan , Jing Zhang , Gang Zhou. Insulin-like growth factor I exhibits the pro-autophagic and anti-apoptotic activity on T cells of oral lichen planus. *Int J Biol Macromol* . 2019 Jul 15;133:640-646. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.158>. PMID: 31026523 DOI:
- Turgut S, Acarer D, Seyit H, Pamuk N, Piskinpasa H, Bozkur E, Karabulut M, Cakir I. Insulin-Like Growth Factor-I Might be a Predictor for Severe Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbidly Obese Patients. *Horm Metab Res*. 2022 Oct;54(10):696-703. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-1856-7014>. PMID: 35588737
- Sepúlveda D, Grunenwald F, Vidal A, Troncoso-Escudero P, Cisternas-Olmedo M, Villagra R, Vergara P, Aguilera C, Nassif M, Vidal RL. Insulin-like growth factor 2 and autophagy gene expression alteration arise as potential biomarkers in Parkinson's disease.



15. Sci Rep. 2022 Feb 7;12(1):2038. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05941-1>. PMID: 35132125
16. Koca TT, Berk E, Seyithanoğlu M, Koçyiğit BF, Demirel A. Relationship of leptin, growth hormone, and insulin-like growth factor levels with body mass index and disease severity in patients with fibromyalgia syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2020 Jun;120(3):595-599. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13760-018-01063-6>. PMID: 30547374
17. ang J, Liu J, Li J, Jing M, Zhang L, Sun M, Wang Q, Sun H, Hou G, Wang C, Xin W. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis by inducing autophagy via inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2022 Nov;112:109241. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109241. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36116150/>
18. Alwarawrah Y, Danzaki K, Nichols AG, Fee BE, Bock C, Kucera G, Hale LP, Taylor GA, MacIver NJ. Irgm1 regulates metabolism and function in T cell subsets. *Sci Rep*. 2022 Jan 17;12(1):850. Available from <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04442-x>
19. Zavodszky E, Vicinanza M, Rubinsztein DC. Biology and trafficking of ATG9 and ATG16L1, two proteins that regulate autophagosome formation. *FEBS Lett*. 2013 Jun 27;587(13):1988-96. Available from <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.04.025>. Review
20. Valdés CJ, Vargas CF, Sánchez MR. Autophagy in the Context of the Stomatognathic System in Non-Neoplastic Diseases. A Scoping Review. *Int J Odontostomat* [Internet]. 2023 [citado 2023 Agosto 26];17(1):107-14. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0718-381X2023000100107&lng=en&nrm=iso&tlng=en
21. Aguilar AG. Mecanismos moleculares de regulación de la vía mTORC1/p70S6K, autofagia y mitofagia: papel de TSC2 [Internet]. 2016. [citado 2023 agosto 26] Available from: https://books.google.com/books/about/Mecanismos_moleculares_de_regulaci%C3%B3n_de.html?hl=&id=K19mtAEACAAJ
22. Heras-Sandoval D, Pérez-Rojas JM, Hernández-Damián J, Pedraza-Chaverri J. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration. *Cell Signal* [Internet]. 2014 [citado 2023 Agosto 27];26(12):2694-701. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656814002848>
23. Yamada T, Carson AR, Caniggia I, Umebayashi K, Yoshimori T, Nakabayashi K, et al. Endothelial nitric-oxide synthase antisense (NOS3AS) gene encodes an autophagy-related protein (APG9-like2) highly expressed in trophoblast. *J Biol Chem* [Internet]. 2005 May [citado 2023 Agosto 29] 6;280(18):18283-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M413957200>
24. Liang W, Moyzis AG, Lampert MA, Diao RY, Najor RH, Gustafsson ÅB. Aging is associated with a decline in Atg9b-mediated autophagosome formation and appearance of enlarged mitochondria in the heart. *Aging Cell* [Internet]. 2020 Aug [citado 2023 Agosto 30];19(8): e13187. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ace1.13187>
25. Li P, Du Q, Cao Z, Guo Z, Evankovich J, Yan W, et al. Interferon- γ induces autophagy with growth inhibition and cell death in human hepatocellular carcinoma (HCC) cells through interferon-regulatory factor-1 (IRF-1). *Cancer Lett* [Internet]. 2012 Jan 28 [citado 2023 Agosto 26];314(2):213-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2011.09.031>
26. Wu Q, Sharma D. Autophagy and Breast Cancer: Connected in Growth,



Progression, and Therapy. *Cells* [Internet]. 2023 Apr 14 [citado 2023 septiembre 2];12(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells12081156>

27. Jhou A-J, Chang H-C, Hung C-C, Lin H-C, Lee Y-C, Liu W-T, et al. Chlorpromazine, an antipsychotic agent, induces G2/M phase arrest and apoptosis via regulation of the PI3K/AKT/mTOR-

mediated autophagy pathways in human oral cancer. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2021 [citado 2023 septiembre 2];184(114403):114403. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295220306390>.



ROCC

Revista
Odontológica
Científica Chilena