

REVISIÓN**Rol del inflamasoma en la génesis del cáncer de cabeza y cuello**

**Lizeth Natalia Melgarejo Moreno^{1,5,6}, Andrea Marcela Suárez Velásquez^{2,3},
6, Andrés Leonardo Fuentes Francia^{1,4,6}**

¹. Médico(a) Cirujano(a), Universidad Nacional de Colombia.

². Fonoaudióloga, Universidad Nacional de Colombia.

³. Docente, Programa Fonoaudiología, Corporación Universitaria Iberoamérica.

⁴. Médico Otorrinolaringólogo, Hospital Universitario Nacional de Colombia.

⁵. Médica Hospitalaria, Hospital Universitario Nacional de Colombia.

⁶. Estudiante de la Maestría en Morfología Humana, Departamento de Morfología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

lnmelgarejom@unal.edu.co, alfuentesf@unal.edu.co, amsuarezve@unal.edu.co

ROL DEL INFLAMASOMA EN LA GÉNESIS DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO**RESUMEN**

La inflamación es una respuesta multisistémica ante estímulos externos o internos que conllevan a una respuesta bioquímica para su reparación. La inflamación crónica modifica la expresión de proteínas y del ADN ocasionando enfermedades como el cáncer. Los PAMPs y los DAMPs actúan como patrones de señalización a nivel exógeno y endógeno en microambientes relacionados con infecciones. Estos mecanismos de señalización son efectores de la activación de inflamasomas. Este complejo multiproteico intracelular posee patrones de reconocimiento de inflamación y promueve activación de la caspasa-1, que inducen la activación de citoquinas IL-1B e IL-18. Para la activación del inflamasoma se requiere de la formación de proteínas NLRP3, ASC y procaspasa-1. En el cáncer, los inflamasomas facilitan la inmunidad humoral induciendo factores oncogénicos. Dicha asociación tiene que ver con la acción de IL-1b. En el carcinoma escamocelular la expresión de componentes como el NLPR3, ASC, IL 1b y la caspasa-1 se encuentra aumentada y marca una distribución específica en el tejido de orofaringe. El rol de la proteína NLRP3 ha sido el más estudiado como responsable del proceso de oligomerización del inflamasoma, de los altos niveles de expresión en el tejido epitelial y en el desarrollo del carcinoma escamocelular orofaríngeo. También se ha asociado a la activación del inflamasoma en el tejido tumoral del carcinoma escamocelular de nasofaringe.

Criterios de revisión

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos de investigación en bases de datos de Bireme y Pubmed y se tomaron como criterios de inclusión estudios relacionados con términos Mesh (“inflamasomes” AND “Head and Neck Neoplasms”) y Decs

(“inflamasomas” y “neoplasias de cabeza y cuello”) encontrado 11 resultados los cuales se incluyeron en su totalidad.

Palabras clave: Inflamasomas, carcinoma, neoplasia de cabeza y cuello, muerte celular

ROLE OF INFLAMMASOME IN THE GENESIS OF HEAD AND NECK CANCER. SUMMARY

Inflammation is a multistemic response to external or internal stimuli that lead to a biochemical response for repair. Chronic inflammation modifies the expression of proteins and DNA causing diseases such as cancer. PAMPs and DAMPs act as exogenous and endogenous signaling patterns in infection-related microenvironments. These signaling mechanisms are effectors of inflammation activation. This intracellular multiproteic complex has inflammation recognition patterns and promotes caspase-1 activation, which induce the activation of cytokines IL-1B and IL-18. The formation of NLRP3, ASC and procaspase-1 proteins is required for inflammation activation. In cancer, inflammations facilitate mood immunity by inducing oncogenic factors. This association has to do with the action of IL-1b. In squamous cell carcinoma the expression of components such as NLPR3, ASC, IL 1b and caspase-1 is increased and marks a specific distribution in oropharynx tissue. The role of the NLRP3 protein has been the most studied as responsible for the process of oligomerization of inflammation, high levels of expression in epithelial tissue and in the development of oropharyngeal squamous cell carcinoma. It has also been associated with the activation of inflammation in the tumor tissue of squamous cell carcinoma of nasopharynx.

Key words: Inflamasomes; Carcinoma; Head and neck neoplasm; Cell death

INTRODUCCIÓN

La inflamación es una respuesta sistémica a factores celulares y humorales como reacción a un estímulo físico o químico. En este proceso participan sinéricamente leucocitos, fagocitos y células endoteliales entre otras, que por acción bioquímica de citoquinas y quemoquinas en búsqueda de la reparación, se activan y producen respuestas específicas (1). Durante la respuesta aguda a la inflamación, el organismo se intenta proteger contra patógenos, mientras que en la inflamación

crónica se presentan cambios a nivel molecular y de la estructura del ADN, que pueden conducir a modificaciones en la expresión de proteínas y cambios en la arquitectura tisular. En ocasiones, este proceso inflamatorio crónico se relaciona con el desarrollo de cáncer. Ejemplo de dichos procesos inflamatorios crónicos son algunas infecciones virales (VPH, EBV) o bacterianas (*H. pylori*), que se han visto relacionadas con el desarrollo de tumores malignos. En microambientes tumorales

de cánceres vinculados con infecciones, existe un aumento de la concentración de moléculas extracelulares específicas que funcionan como señales de peligro: los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs), que corresponden a moléculas exógenas procedentes de microorganismos; y Patrones Moleculares Asociados a Daño (DAMPs), que son señales de peligro endógenas (ATP extracelular, ROS -Especies Reactivas de Oxígeno-). Dichas moléculas extracelulares pueden constituirse en efectores de la activación de inflamasomas al entrar en contacto con receptores intracelulares.

Las reacciones bioquímicas, originadas en procesos inflamatorios crónicos que se desencadenan por activación de los mecanismos inmunológicos innatos, están mediadas por marcadores de señales (DAMPs y PAMPs) que provienen de reacciones externas a la célula. Tales señales pueden interactuar con receptores de reconocimiento de patógenos (PRRs). Los PRRs pueden ubicarse en la membrana celular o en el citosol. Los receptores de membrana corresponden a los TLR (toll like receptors), mientras que los receptores citosólicos (cPRRs) son de varios tipos. Entre ellos, los más caracterizados son los Receptores de tipo NOD (NLR, del inglés NOD like receptors), que corresponden a receptores citosólicos con presencia de dominios de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD, del inglés Nucleotide-binding Oligomerization Domain). Para dar inicio a esta respuesta, se requiere del reconocimiento de PAMPs y/o de DAMPs

por parte de estos cPRRs, lo cual genera la oligomerización de estos receptores y la activación de múltiples vías de señalización que desencadenan respuestas cascada abajo y que además terminan en la activación de caspasa-1 y la producción de interleucina (IL)-1b que estimulan los mecanismos de piroptosis (2). En la actualidad, persiste un desconocimiento amplio de las múltiples interacciones entre los mecanismos de activación de inflamasomas, de inflamación ya sea aséptica o relacionada con infecciones crónicas y el desarrollo de neoplasias malignas.

Los tumores malignos de la región de la cabeza y el cuello representan un objeto de importancia en salud pública por su prevalencia alta y por el aumento de su incidencia en décadas recientes. En particular el carcinoma de orofaringe cuya génesis se relaciona con la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), al igual que con el tabaquismo y consumo de alcohol (en los casos de carcinoma escamocelular de mucosas del tracto aerodigestivo superior). Al ser patologías muy frecuentes y con una tasa baja de supervivencia a 5 años (3), alcanzando a estar en el sexto lugar de incidencia a nivel mundial en el 2017(4) y teniendo en cuenta el alto costo relacionado con su diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación, se constituyen en problemas de interés en salud pública.

El tratamiento de las neoplasias malignas de cabeza y cuello lleva consigo la consideración de aspectos cruciales: la complejidad anatómica de esta región y el

impacto funcional y en la calidad de vida de los pacientes, ya sea de la condición misma o de las secuelas generadas por su tratamiento. Esto determina un interés en desarrollar estrategias de diagnóstico temprano, preciso, de manejo efectivo y con la menor morbilidad posible. Tradicionalmente, el tratamiento tiene como pilar el manejo quirúrgico y en ocasiones, el tratamiento adyuvante o neo-adyuvante con quimioterapia, radioterapia o la combinación de ambas. Más recientemente, la immunoterapia ha aparecido en el panorama de las posibilidades terapéuticas.

Adicionalmente, son desconocidos en gran medida los aspectos fisio-patológicos y los eventos moleculares (vías de señalización, moléculas e interacciones complejas entre estas) relacionados con la génesis de estas enfermedades. Por lo anterior, se considera pertinente profundizar en la investigación para impactar positivamente en la generación de nuevas formas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Algunos grupos de

investigación, han logrado identificar relaciones entre la regulación de los mecanismos inmunológicos mediados por inflamasomas y la aparición de tumores malignos. Algunos de ellos incluso han llevado a cabo estudios en tumores malignos de la cabeza y el cuello específicamente. Nuestro objetivo en el presente artículo es recopilar dicha información de manera analítica.

A continuación, se presenta una revisión de la literatura disponible en bases de datos científicas a partir de la búsqueda de términos estandarizados en relación con la pregunta de investigación: ¿cuál es el rol de la activación de inflamasomas en la génesis del cáncer de cabeza y cuello? Se lleva a cabo inicialmente una descripción sobre los *inflamasomas* a modo de introducción y posteriormente, su relación con el desarrollo de tumores malignos de la cabeza y el cuello, teniendo en cuenta que el cáncer es una patología con alta morbilidad y mortalidad y su impacto en la población general.

INFLAMASOMA

El inflamasoma es un concepto de aparición relativamente reciente en el siglo XXI, acuñado por Martinon, Burns y Tschoop en el 2002, el cual explica los mecanismos de activación de las caspasas (inmunidad innata) y su respuesta inflamatoria coordinada en el control de microorganismos y evitando el daño tisular (5).

Se trata de un complejo multiproteico intracelular que interviene en la respuesta a la inflamación modificándola en relación a estímulos como moléculas endógenas o factores externos (3). Este mecanismo posee patrones de reconocimiento de inflamación y promueve la activación de caspasas, fundamentalmente la caspasa-1, las cuales inducen la activación de citocinas pro-inflamatorias IL 18 e IL 1 β .

También participa en la secreción de otras proteínas que intervienen en la reparación tisular y proliferación de células (8).

Su activación hace parte de los mecanismos celulares de la inmunidad innata, que corresponde a la acción de mecanismos inflamatorios como respuesta a señales de peligro (endógenas -DAMPs- y exógenas -PAMPs-) que se han mantenido constantes a lo largo de la filogenia y por ende, se consideran determinantes para la supervivencia. Estos

mecanismos de inmunidad innata pueden ser de tipo celular como los denominados TLRs en mamíferos (en relación con los receptores Toll de las moscas y otras especies) cuya expresión es predominantemente en la membrana celular y que activan a células fagocíticas y entre otras, como mastocitos y linfocitos B. Los mecanismos humerales incluyen la activación del Complemento y la formación consecuente del Complejo de Ataque a Membrana.

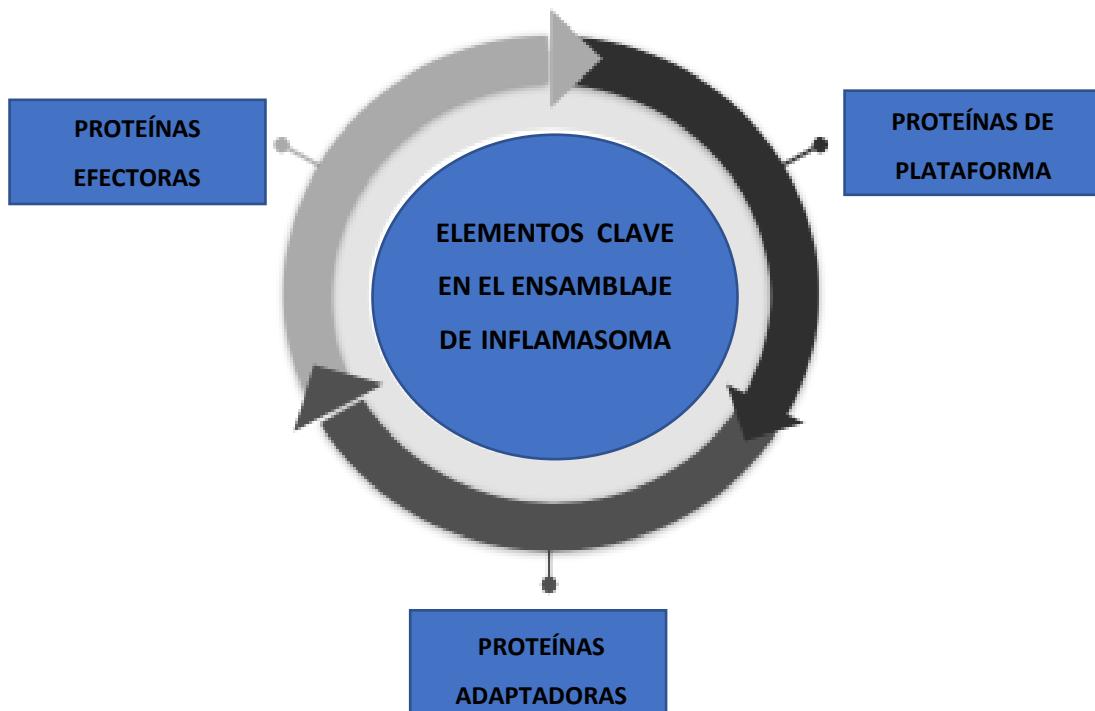


Figura No.1. Elementos clave en ensamblaje de inflamasoma. Tomado y modificado de Lin Ch and Zhang J. Inflammasomes in inflammation induced Cancer

Existen tres elementos proteicos fundamentales para el ensamblaje del inflamasoma, constituidos por proteínas efectoras, adaptadoras y de plataforma. Estas últimas son las más importantes para la clasificación del inflamasoma y soporte para las proteínas efectoras. (Ver Figura 1.) La familia de los NOD-like Receptor (NLR) agrupa las principales proteínas de plataforma, usadas también en pruebas con modelos murinos en laboratorio, las cuales a su vez se pueden subdividir en 3 grandes grupos NOD, NLRP e IPAF (8). Esta variedad hace que la estructura del inflamasoma sea variable y por lo tanto, los mecanismos de activación también sean diferentes. En la tabla 1 se resumen los principales mecanismos de activación. Sin embargo, en la actualidad los mecanismos de activación se pueden clasificar en dos grandes grupos: *canónico*

y *no canónico*, ambos capaces de generar respuestas efectoras.

En la vía canónica, para llevar a cabo la activación del inflamasoma, se requiere la formación de un complejo de 3 componentes (NLRP3, ASC y procaspasa-1) que posteriormente llevarán a la secreción de citocinas proinflamatorias. Por otro lado, la vía no canónica no involucra ninguno de los 3 componentes previamente mencionados, por lo cual esta depende de la caspasa 11 que, en respuesta a toxinas de microorganismos, induce la apoptosis y secreción de IL-1a e IL-1b. Así mismo, la vía no canónica tampoco requiere de la participación de los sistemas de secreción que permitan la liberación de PAMPs en el citosol del hospedador, pero sí requiere la señalización mediada por TLR4 inducida por LPS, a través de la proteína adaptadora (1).

MECANISMO DE ACTIVACIÓN CARACTERÍSTICAS

NLRP1.

- Primer mecanismo identificado.
- Reconoce enzimas de: *Bacillus anthracis*, *Toxoplasma gondii*, y el muramyl dipéptido (MDP).
- Toxina del ántrax contiene PA (ag) y un Factor letal (LF), este puede alterar toda la vía de señalización de la MAPK (provoca disfunción sistémica). LF escinde al NLRP-1b lo cual lleva a reclutamiento de *caspasa 1* vía CARD (dominio de reclutamiento de caspasa).
- Caspasa 1: induce maduración de *citoquinas* proinflamatorias.
- Reconoce desequilibrio de ATP en la célula huésped.

NLRP3.

- Más estudiado de los mecanismos.
- Requiere un adaptador de proteínas ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD).
- Interviene la presencia del ion K⁺ (pasa por el canal P2X7).
- Tiene varios activadores: productos derivados, señales de peligro endógenas y microorganismos (Ejemplo: virus de la influenza, adenovirus, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* e incluso toxinas bacterianas formadoras de poros).
- Otros ligandos: Hialuronano, ATP extracelular, sílica, asbesto, amiloide*.

*Amiloide β puede activarlo → Objetivo en investigación en enfermedad de Alzheimer.

HIPÓTESIS DE ACTIVACIÓN.

- Modelo de formación de canales y poros***.
- ***Unión de NLRP3+ATP+P2X7 : Activan hemicanal panexina-1 y de manera posterior formar un gran poro, por el cual ingresan lipopolisacáridos al citosol y se da activación del inflamasoma.
- Modelo de ruptura del lisosoma.
 - Modelo vía ROS (reactive oxygen species).
 - Los diferentes modelos pueden funcionar simultáneamente.

NLRC4.

- Induce proteólisis de caspasa-1 y muerte celular dependiente de caspasa-1 en macrófagos.
- Flagelina: Muy relacionada a la activación de NLRC4.
- AIM2 (Absent in melanoma 2).
- Primer no NLR identificado.
- Recluta caspasas apoyándose en un ASC.

Tabla No. 1. Principales mecanismos de activación del inflamasoma

PIROPTOSIS

Es bien sabido que existen diferentes tipos de muerte celular, necrosis y apoptosis. Los más descritos con gran variedad de estudios han profundizado en la muerte celular programada.

Actualmente, se conoce en relación al inflamasoma otro método de muerte celular programada conocido como *piroptosis* (entre otros varios tipos de muerte celular descritos recientemente) que tiene su origen etimológico del griego “*piro*” que significa fuego (o fiebre) y “*ptosis*” a caída, para definir la muerte celular programada de tipo inflamatorio. Este mecanismo es dependiente principalmente de la activación de la

caspasa-1, la cual no está relacionada con la apoptosis u otras vías de muerte celular (9). Esta vía resulta en la ruptura de la membrana y procesamiento de citocinas pro-inflamatorias.

Se han encontrado estudios que describen el rol de los inflamasomas en diferentes mecanismos y patologías, como enfermedades reumatólogicas, cardiovasculares, respiratorios (como el asma), VIH entre otras. A continuación se describirá, la relación de este sistema en el desarrollo de carcinoma en región de cabeza y cuello.

INFLAMASOMA EN CÁNCER

El inflamasoma ha estado relacionado muy frecuentemente con enfermedades inflamatorias crónicas como la gota o la artritis, el síndrome de Sjögren; la Diabetes Mellitus y enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Sin embargo, se ha relacionado por su acción con otras enfermedades que incluyen en su fisiopatología alteraciones en la programación de la muerte celular. En el caso del cáncer, los inflamasomas facilitan la inmunidad antitumoral e inducen factores oncogénicos, por lo que se deduce que la alteración de la regulación de sus funciones podría estar implicada en la génesis de neoplasias malignas. Uno de los mecanismos que podrían explicar esta asociación tiene que ver con las acciones de la IL-1b. Esta citocina pro-inflamatoria que

ha sido relacionada en la carcinogénesis, Okamoto et al. en un trabajo llevado a cabo en 2010 referenciado por (10) demostró que la secreción de IL-1b y el inflamasoma NLPR3 están constituidos activamente en células de melanoma. Otros varios estudios han demostrado la relación de la activación del inflamasoma NLPR3 con el cáncer de colon, pulmón y próstata. Un estudio llevado a cabo por Lih-Chyang Chen, et al. en 2017, exploró la relación entre la expresión de mRNA con la expresión de componentes del inflamasoma: NLPR3, ASC, caspasa-1, e IL-1b, y encontró una expresión aumentada en tejidos con carcinoma escamocelular. Además se encontró aumentada la expresión de P2X7R que es un mecanismo de activación cascada

arriba del NLRP3. También se ha descrito otro mecanismo de activación, dependiente de caspasa-11 sin la

participación de NLRP3 que es capaz de generar choque séptico inducido por LPS (1).

INFLAMASOMA EN CÁNCER ESCAMOCELULAR DE OROFARINGE.

El carcinoma escamocelular de orofaringe es una entidad patológica de crecimiento epidemiológico importante en los últimos años. Se ha evidenciado una gran explosión en su incidencia relacionada con la infección por el VPH. La orofaringe es la región anatómica que se encuentra por detrás del istmo de las fauces, lo cual lo separa de la cavidad oral, por debajo del nivel paladar, lo separa de la nasofaringe (rinofaringe o cavum); y por encima de la hipofaringe. Los subsitios anatómicos de esta región que pueden verse comprometidos por el desarrollo del Carcinoma Escamocelular son las amígdalas o paredes orofaríngeas laterales (en el caso de amigdalectomizados), la base de la lengua, el paladar blando y la pared posterior de la orofaringe.

Existen dos grupos grandes de presentación del Carcinoma Escamocelular de Orofaringe: el carcinoma VPH + característicamente observados en pacientes más jóvenes (en edad reproductiva), cuyo pronóstico de respuesta al tratamiento primario es mucho mejor y el correspondiente al Carcinoma Escamocelular de Orofaringe VPH -, que se presenta en pacientes de mayor edad. Este último está relacionado con la exposición crónica al tabaco y el alcohol y su pronóstico de respuesta al tratamiento primario es mucho menos

favorable. En el caso, del primer grupo, se ha identificado una relación importante con la generación de DAMPs y PAMPs que actúan según el microambiente tumoral asociado a la infección (VPH), aunque aún no es clara la relación de los inflamasomas con la activación del cáncer.

En un estudio realizado por Takano y colaboradores, se concluyó que la actividad de las proteínas sintetizadas por los leucocitos como las IL 1B, la caspasa-1 y la NLRP3, tienen actividad de expresión aumentada con respecto a la actividad de las amígdalas normales y marcan una distribución específica en el tejido de orofaringe (6). Este aumento de expresión y su relación con el proceso y activación de los inflamasomas ofrece información sobre posibles caminos para el desarrollo de estrategias de tratamiento que activen la piroptosis inhibiendo la migración y habilidades de invasión de las células cancerígenas.

Sabiendo que el cáncer puede depender de un proceso inflamatorio crónico, y como ha sido explicado hasta ahora, conocemos que existe una relación entre la activación de inflamasomas y la carcinogénesis. Algunos grupos de investigación, especialmente en China, han llevado a cabo estudios para esclarecer la relación inflamasoma/cáncer escamocelular, teniendo en cuenta el

NLRP3 que ha sido el más ampliamente descrito. Tal fue el caso del grupo liderado por Cong-Fa Huang et al en 2017, quienes publicaron resultados sobre la relación del NLRP3 con la activación de promotores de la inflamación. A partir de muestras de tejido de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, realizaron microarrays de tejidos, ELISA, ensayos de formación de esferas, ensayos de formación de colonias y análisis de transferencia Western para evaluar el efecto del inflamasoma NLRP3 en el desarrollo de células madres de cáncer (CMC). Dentro de los resultados, se encontró que NLRP3, Caspasa-1, ASC, IL-18 tenían una alta expresión en el citoplasma de las células cancerosas y por el contrario, su expresión fue negativa o baja en la mucosa normal.

Adicionalmente, se propusieron en ese mismo estudio al IMC1, ALDH1 y CD44 como marcadores para la identificación y aislamiento de CMC, demostrando mediante las técnicas de laboratorio descritas, que la expresión proteica de ALDH1 se tiñó positivamente en el citoplasma, el IMC1 estaba en el citoplasma y núcleo en células con Carcinoma y el CD44 se expresó en la membrana de las células cancerosas. Se concluyó, por lo tanto, que estos marcadores están presentes al alza en los tejidos, pero la relación de causalidad entre NLRP3 inflamasoma y CSC sigue sin aclararse (3).

OTROS HALLAZGOS

Otros estudios, también teniendo en cuenta el NLRP3, han intentado establecer el rol del inflamasoma en la efectividad de tratamiento con quimioterapia, como el estudio publicado en 2017 por Xiaodong Feng et al. En este estudio, con inmunohistoquímica y PCR en tiempo real, mediante el uso de modelos de ratones con carcinoma escamocelular de lengua y quimioterapia con 5-fluorouracil encontraron un aumento en la expresión y activación del inflamasoma de NLRP3 claramente en tejidos de pacientes que recibieron quimioterapia basada en 5-FU, favoreciendo la quimiorresistencia (4).

La expresión de los inflamasomas ha permitido iniciar tratamientos enfocados a

generar piroptosis en la activación de los mismos. Según estudios recientes, en la administración de antocianina, un pigmento hidrosoluble que se encuentra en las vacuolas de células vegetales, se ha comprobado que se activa la caspasa-1 llevando a la célula a la piroptosis por desvanecimiento de la membrana celular y liberación de citoquinas inflamatorias. Los niveles de expresión de proteínas activados en la administración de antocianina aumentan significativamente en los niveles de caspasa-1 por unión en sus terminales amino y carboxilo a la proteína Gasdermin D y del ARNm durante la piroptosis como factor relacionado cascada abajo con respecto a NLRP3 y cascada arriba en la activación de los factores relacionados con las IL-1B (7).

CONCLUSIONES

Aunque el inflamasoma es un concepto recientemente descrito, se evidencia que ha sido una herramienta que ha dirigido el manejo de enfermedades inflamatorias y ha permitido mejorar la efectividad de las estrategias de tratamientos. En cuanto a la relación de este mecanismo con el cáncer, las vías de señalización clarifican el curso de la enfermedad y en el caso de las neoplasias de cabeza y cuello se han comenzado a generar posibles relaciones de

causalidad o correlaciones que constituyen posibles blancos en el desarrollo de terapéuticas y que puedan llegar a impactar de forma positiva en el manejo disminuyendo los efectos colaterales relacionados con el tratamiento oncológico actual. Sin embargo, aún falta evidencia en cuanto al manejo basado en la actividad celular bajo modelos de señalización como orientación al tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suárez R, Buelvas N. El inflamasoma: mecanismos de activación. *Investigación Clínica*, Vol.56, Num. 1. Enero – marzo 2015, pp 74 – 99. Universidad del Zulia Maracaibo, Venezuela
2. Rivero J, Lotocky G, Marcillo A, Dalton W, Keane R. *The Journal of Neuroscience*, March 26, 2008 28 (13):3404 – 341, Tang W, Yi F. Role of Inflammasome in Chronic Kidney Disease. *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies* pp 407 – 421
3. Cong-fa Huang et al. NLRP3 inflammasome activation promotes inflammation-induced carcinogénesis in head and neck squamous cell carcinoma
4. Xiaodong Feng et al. The role of NLRP3 inflammasome in 5- fluorouracil resistance of oral squamous cell carcinoma
5. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro-IL-1β. *Mol Cell* 2020;10:417 – 426
6. Takano K, Kondo A, Kurose M, Yamashita K, Nomura K, Obata et al. Expression of inflammasome – Associated Proteins in Human Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Adv Otorhinolaryngol*. Basel, Karger, 2016, Vol 77, pp 98 – 104

7. Er Y, Gulnaraa T, Xia Ch, Ying Q, Anqia L, Xia S, Chaoruna D et al. Anthocyanin is involved in the activation of pyroptosis in oral squamous cell carcinoma. *Phytomedicine* 56 (2019) 286 - 294
 8. Lin Ch and Zhang J. Inflammasomes in inflammation induced Cancer
 9. Susan L. Fink and Brad T. Cookson, Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells Infection and immunity, Apr. 2005, p. 1907-1916
 10. Lih-Chyang hen et al. Tumour inflammasome- derived IL-1b recruits neutrophils and improves local recurrence-free survival in EBV-induced nasopharyngeal carcinoma, *EMBO Mol Med* (2012) 4, 1276 - 1293
-