

PRESENTACIONES EN CARTEL

ESTADIO AL DIAGNÓSTICO DEL NIÑO CON TUMOR SÓLIDO Y ALGUNOS FACTORES ASOCIADOS EN NIÑOS DERECHOHABIENTES DEL IMSS ATENDIDOS EN EL DISTRITO FEDERAL

Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña SJ, González-Miranda G, Valdéz-Ramírez LC, Mejía-Aranguré JM, Rendón Macías ME¹

¹Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Introducción. En los niños con tumor sólido una de las principales variables que influye en su sobrevida depende del grado de diseminación de su enfermedad al momento del diagnóstico.

Objetivo. Determinar el estadio al diagnóstico de los niños con cáncer y evaluar la influencia de la edad del paciente, lugar de residencia, escolaridad de los padres y hospital de atención.

Material y métodos. Tipo de estudio. Observacional, descriptivo, prolectivo. Periodo de estudio 1996-2001. Población de estudio. Niños con tumores sólidos (n= 658) derechohabientes del IMSS atendidos en el Distrito Federal. Variables de estudio. Estadio al diagnóstico de los niños con tumores sólidos, grupo de tumor, edad, sexo, escolaridad de los padres, lugar de residencia, hospital de atención (Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, Hospital General CM La Raza). Análisis. Frecuencia de las diferentes variables.

Resultados. Los estadios III y IV se encontraron en el 66.9% de la población de estudio. En forma específica por grupo de tumores estos estadios se encontraron entre el 42.2% y 93.8% (Retinoblastoma y Neuroblastomas respectivamente). No se encontró diferencia según el sexo. En relación con la edad los menores de un año presentaron la menor frecuencia de estadios avanzados (51.7%) y el grupo de 1 a 9 años el mayor (69.1%). Según la escolaridad de los padres la menor frecuencia de estadios avanzados fueron los que tuvieron mayor escolaridad (padres 63.4%, madres 60.5%). Según el lugar de procedencia la frecuencia de estadios avanzados fue entre 60.0% y 75.8% (Querétaro y Morelos respectivamente; los niños procedentes del estado de Veracruz en el 73.5% llegan en estadio IV. No hubo diferencia según hospital de atención.

Conclusiones. Los niños con tumores sólidos llegan en etapas avanzadas de su enfermedad (66.9%), lo cual depende del tipo de tumor y la edad al diagnóstico. Existe correlación negativa entre escolaridad de los padres y estadio al diagnóstico. Al parecer existe cierta correlación entre estadio al diagnóstico y lugar de residencia.

EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS DERECHOHABIENTES DEL IMSS Y RESIDENTES DEL DF 1996-2001

Juárez-Ocaña Servando Jesús, González-Miranda Guadalupe, Mejía-Aranguré Juan Manuel, Fajardo-Gutiérrez Arturo.

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

Introducción: Es el primer estudio de tipo prospectivo que se realiza en México sobre las características epidemiológicas de los tumores del sistema nervioso central (TSNC) en los niños.

Objetivo: Determinar la incidencia y otras características epidemiológicas de los TSNC en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y residentes del Distrito Federal (DF).

Material y Métodos: *Tipo de Estudio:* Encuesta Hospitalaria (observacional, descriptivo y prolectivo). *Población de Estudio:* Casos nuevos de TSNC en niños menores de 15 años de edad derechohabientes del IMSS, y que son residentes del DF. *Unidades Participantes:* Centro Médico Nacional Siglo XXI y Centro Médico "La Raza". *Periodo de Estudio:* del 01 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2001. *Procedimiento:* Se asignó una enfermera de tiempo completo para el registro de todos los casos nuevos. Para agruparlas según el tipo y subtipo de neoplasia se utilizó la Clasificación Internacional de Cáncer en Niños, y se estimó la incidencia (tasas x 10⁶) general, por edad, sexo y lugar de residencia en el DF de acuerdo a las delegaciones del IMSS.

Resultados: Se registraron un total de 643 casos nuevos de niños con cáncer de los cuales 85 (13.2%) fueron TSNC. La incidencia para el período fue de 17.0, ocupando el segundo lugar después de las leucemias. De acuerdo a la incidencia los astrocitomas ocuparon el primer lugar con una tasa de 9.2; le siguieron los tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) con 3.8, los ependimomas con 2.8, otros gliomas 0.8, y otras neoplasias específicas intracraneales e intraespinales con 0.4. La mayor incidencia fue en el grupo de edad de 1 a 4 años con 19.9, y en las mujeres con 18.4, con una razón hombre-mujer de 0.9. De acuerdo al lugar de residencia en el DF la mayor incidencia fue en la zona sureste con 24.9. **Conclusiones:** La incidencia de los TSNC encontrada fue de 17.0, la cual es menor al compararla con otros países tales como EUA-SEER-BLANCOS 31.8, y Francia 28.2; y superior a Costa Rica 11.1, Namibia 7.3 y Uganda 2.3. Su orden de presentación fue semejante al del estudio retrospectivo previamente realizado por el mismo grupo de investigadores, pero diferente al de países como EUA-SEER-BLANCOS, Ecuador, Puerto Rico y Francia. Un poco más de la mitad fueron astrocitomas, y en forma general afectan más a las mujeres y a la zona sur del DF. Los resultados obtenidos permiten destacar la importancia de contar con un sistema moderno y actualizado de registro de cáncer en los niños.

TENDENCIA DEL CÁNCER EN NIÑOS RESIDENTES DEL DF Y DERECHOHABIENTES DEL IMSS

Juárez-Ocaña Servando Jesús, González-Miranda Guadalupe, Mejía-Aranguré Juan Manuel, Fajardo-Gutiérrez Arturo

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

Introducción. Poco se conoce en México sobre la epidemiología del cáncer en los niños.

Objetivo. Determinar la incidencia, tendencia y otras características epidemiológicas del cáncer en los niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), residentes del Distrito Federal (DF).

Material y Métodos. *Tipo de Estudio:* Encuesta hospitalaria (Observacional, descriptivo y prolectivo). *Población de Estudio:* Casos nuevos de cáncer en niños menores de 15 años de edad derechohabientes del IMSS. *Unidades Participantes:* Centro Médico Nacional Siglo XXI y Centro Médico "La Raza". *Período de Estudio:* del 01 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2001. *Procedimiento:* Se asignó una enfermera de tiempo completo para el registro de todos los casos nuevos. *Análisis estadístico:* Se agruparon las neoplasias a acuerdo a la Clasificación Internacional de Cáncer en Niños, y se estimó la incidencia (tasas x 10⁶) general, por edad, sexo y lugar de residencia en el DF de acuerdo a las delegaciones del IMSS. Se efectuó su comparación con estudios retrospectivos realizados previamente por el mismo grupo de investigadores.

Resultados: Se registró un total de 2,032 casos nuevos de cáncer en niños, de los cuales 643 (31.6%) fueron residentes del DF. La incidencia para el período de estudio fue de 128.9. Las leucemias tuvieron la tasa más alta (56.9) y le siguió los tumores del sistema nervioso central (17.0) y los linfomas (16.6); la incidencia fue mayor en los menores de 5 años (< 1 año 128.8, 1-4 años 171.4, 5-9 años 112.6, y 10-14 años 110.8); la razón M/F fue de 1.0 y se encontró proceso inicial de tendencia del "Patrón Latinoamericano" hacia el "Patrón EUA-Europeo" de cáncer en niños. En el primer estudio multicéntrico retrospectivo realizado en el DF la incidencia para 1991 fue de 71.7, y en el segundo estudio en niños derechohabientes del IMSS residentes del DF para el período 1992-1993, fue de 94.3.

Conclusiones: La incidencia de cáncer en niños encontrada fue 128.9 la cual es ligeramente inferior a la de los niños de EUA (1975-1995: 139.5 x10⁶). Los 3 estudios disponibles no permiten establecer una tendencia, porque no son comparables, sin embargo de acuerdo a los datos disponibles son tres los posibles escenarios que pudieron haberse presentado: Escenario A, a la disminución, Escenario B, estable y escenario C, al incremento. El escenario que mayor probabilidad tiene de haberse presentado es el escenario C; o sea al incremento. Los resultados obtenidos permiten destacar la importancia de contar con un sistema moderno y actualizado de registro de cáncer en los niños.

DETECCIÓN DE FAMILIAS CON AGREGACIÓN NEOPLÁSICA CON COMPONENTE HEREDITARIO

Quiñonez Silva G*, Sandoval Miguel A*, Mota Domínguez R*, Carlos Seañez M*, López Guzmán M*, de la Rosa Velázquez IA**, Recillas Targa F** y Benítez Bribiesca L*

*Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital Oncología CMN, SXXI, IMSS. **Genética Molecular, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

INTRODUCCIÓN: Los padecimientos neoplásicos son un problema de salud en México. Estas enfermedades no se distribuyen aleatoriamente en la población. Existen familias donde ocurren un gran número de casos. Se requiere establecer medidas para identificar agregaciones familiares de cáncer con componente hereditario.

MÉTODOS: Para identificar los casos familiares se utilizó un cuestionario validado para seleccionar familias con agregación de cáncer. Se aplicó a una serie de pacientes de primera vez referidos al Hospital de Oncología. Los que tuvieron antecedente familiar de cáncer se analizaron en la Consulta de Genética Oncológica mediante estudio genealógico que se evaluó con criterios clínico-genéticos para discriminar factores hereditarios en las agregaciones: a) transmisión vertical de cáncer (TV), b) edad temprana de aparición (ET), presencia de bilaterales o múltiples primarios (BILAT) y el número de afectados (3 o más). Se usaron medidas de estadística descriptiva.

RESULTADOS: Se aplicaron 200 cuestionarios. En 26 familias (13%) se encontró aparte del propósito de 1 a 7 familiares con alguna neoplasia maligna. En cuatro de estas familias (2%) se identificaron síndromes neoplásicos bien definidos, en 10 (5%) se identificó agregación con TV. Penetrancia incompleta una modalidad de TV en 5 familias (2.5%) y en 7 familias (3.5%) se encontraron pares de hermanos afectados.

CONCLUSIONES: El porcentaje de agregaciones familiares encontradas es semejante al reportado en centros de concentración similares. Conocer el tipo de agregaciones neoplásicas hereditarias permitirá detectar no solo a individuos sino a poblaciones familiares de alto riesgo, implementar nuevas medidas para su detección precoz y seleccionar familias para estudios genético-moleculares específicos.

EVALUACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO DEL EQUIPO, DOSIS A LA PACIENTE, CALIDAD DE LA IMAGEN Y COINCIDENCIA DIAGNÓSTICA EN 5 SERVICIOS DE MAMOGRAFÍA DEL DISTRITO FEDERAL

Brandan ME, Ruiz-Trejo C, Verdejo-Silva M, Guevara M, Lozano-Zalce H, Madero-Preciado L, Martín J, Noel ML, Ramírez-Arias JL, Soto J, y Villaseñor Y

Instituto de Física UNAM, Secretaría de Salud, Hosp.Gral., Hosp. Ángeles de las Lomas, Hosp. de Oncología CMN SXXI, Hosp. Ángeles del Pedregal, Unidad de Radiodiagnóstico, Instituto Nacional de Cancerología.

Siguiendo metodología propuesta por el American College of Radiology (ACR) y la Com. Europea, hemos evaluado el funcionamiento de sistemas mamográficos en servicios públicos y privados del DF. Los servicios estudiados realizan casi el 50% de las mamografías de la zona metropolitana. Los sistemas cumplieron con el 53% al 82% de las 31 pruebas de control de calidad aplicadas, que incluyen el estado del mastógrafo, generación de rayos X, colimación, control automático de exposición, compresión, receptor de imagen y rejilla, procesadora de película, cuarto oscuro, negatoscopios, dosis, placas rechazadas y calidad de imagen. Los elementos que fallan más frecuentemente son la procesadora, el cuarto oscuro y los negatoscopios; el puntaje promedio del maniquí acreditado por ACR es 11.2 [9.5, 12.0]; la dosis glandular promedio medida con maniquíes 1.00 [0.71, 1.15] mGy y 1.75 [0.3, 4.9] mGy medida en pacientes; se obtiene coincidencia entre el reporte radiológico (en BI-RADS) del radiólogo de la institución y un panel de expertos en el 35% de los casos estudiados. El análisis estadístico de los resultados indica que el nivel de funcionamiento de los equipos está correlacionado con la calidad de la imagen; la calidad de la imagen estimada por el panel de expertos está correlacionada con el puntaje del maniquí, y que coincidencia de los reportes radiológicos no está correlacionada con el funcionamiento de los equipos y parece depender de la experiencia del radiólogo.

ADENOCARCINOMA DE LA VEJIGA URINARIA EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Alvarado_Cabrero I, Sierra Santiesteban I, Córdova Uscanga C.

Departamento de Patología del HOCMN Siglo XXI, IMSS.

Introducción: El adenocarcinoma primario de la vejiga urinaria (ADVU) es una neoplasia rara, representa el 0.5% a 2% de todos los carcinomas en este sitio. Algunos casos se originan en el uraco, otros se asocian a extrofias y un tercer grupo no muestra relación con los dos anteriores. Son neoplasias de pobre pronóstico, con una supervivencia a 5 años entre el 15% y 30%.

Objetivos: Investigar la frecuencia, características clínicas y características patológicas de los ADVU en nuestro hospital. **Material y Métodos:** Revisamos el material de todos los casos de cáncer de vejiga tratados con cistectomía radical y estudiados en el departamento de Patología de nuestro hospital durante el periodo de 1998-2000. La información clínica se obtuvo del expediente de cada paciente.

Resultados: Se estudiaron 210 cistectomías radicales, 196 (93%) casos fueron carcinomas de células transicionales y 18 (7%) casos fueron adenocarcinomas. En este último grupo, 12 pacientes fueron hombres y 6 mujeres, con edades comprendidas entre los 59 y 72 años (m:62). En el aspecto macroscópico, 9 tumores fueron polipoides, 5 papilares y 4 ulceraban la mucosa con engrosamiento de la pared (semejante a lititis plástica). Los subtipos histológicos fueron: 8 adenocarcinomas de tipo convencional, 2 de tipo intestinal, 3 carcinomas de células claras y 5 carcinomas poco diferenciados con células en anillo de sello. Ocho casos se originaron en el uraco y el resto no tuvieron relación con éste o asociación con extrofia vesical. A 9 de los pacientes se les administró Radioterapia Adyuvante. El seguimiento fue de 8 meses a 3 años, 14 (78%) pacientes murieron de enfermedad, 3 (16%) están vivos con actividad tumoral y 2 (6%) están vivos sin tumor.

Discusión: El ADVU es una entidad rara. Cuando el patólogo enfrenta un caso semejante, debe plantearse en primer tiempo la posibilidad de una neoplasia metastásica de colon, estómago o riñón. Por otro lado, cuando los adenocarcinomas vesicales son de bajo grado deberán diferenciarse de lesiones benignas que pueden ser floridas tales como la cistitis glandularis.

Conclusiones: El ADVU representó el 8.5% de los carcinomas en nuestra serie, cifra mayor que la reportada en la literatura, además es una neoplasia agresiva con pobre pronóstico.

DOSIMETRÍA EN TRATAMIENTOS DE CÁNCER CÉRVICO UTERINO

**Rodríguez-Villafuerte M.¹, Rodríguez-Ponce M.¹
y Sánchez-Castro R.²**

¹Instituto de Física, UNAM. A. P. 20-364, 01000,
México, D.F. ²Instituto Nacional de Cancerología,
Av. San Fernando 22, Tlalpan, México D.F., México

En América Latina y el Caribe se presentan las más altas tasas de incidencia de cáncer cérvico uterino a nivel mundial, y México ocupa uno de los primeros lugares en muertes por este tipo de cáncer. Su tratamiento adecuado involucra en muchos casos la aplicación de braquiterapia de baja tasa de dosis, es decir, el uso de fuentes radiactivas selladas colocadas alrededor del cervix y dentro del útero. La colocación adecuada de estas fuentes requiere del uso del aplicador Fletcher-Suit-Delclos (FSD), especialmente diseñado y fabricado para llevar a cabo el tratamiento de acuerdo al Sistema Manchester y el cual incluye blindajes para proteger órganos críticos como la vejiga y el recto. Los sistemas de planeación de tratamientos con los que se cuenta en muchos hospitales Mexicanos no toman en cuenta la estructura de estos aplicadores y los cálculos de dosis que llevan a cabo sobre-estiman normalmente las dosis a vejiga y recto. En este trabajo se reportan estudios dosimétricos de tratamientos de braquiterapia de baja tasa de dosis con fuentes de ¹³⁷Cs. Los estudios involucraron medidas experimentales y simulaciones Monte Carlo del transporte de radiación en materia de las distribuciones espaciales de dosis producidas por fuentes de ¹³⁷Cs marca 3M dentro del tandem y dentro del colpostato marca Amersham modelo ASN 8231, el cual forma parte del aplicador FSD. Las medidas experimentales involucraron el uso de dosímetros termoluminiscentes y películas de tinte radiocrómico colocados en un maniquí de acrílico especialmente fabricado para posicionar la fuente 3M sola o bien dentro del colpostato. Para la simulación Monte Carlo se utilizó el código Electron Gamma Shower (EGSnrc) para calcular las distribuciones espaciales de dosis en agua debido a la absorción y dispersión de los fotones producidas por una fuente radiactiva solas así como dentro del colpostato. Los resultados experimentales y los de la simulación Monte Carlo muestran que mientras que las dosis a los puntos A y B son las adecuadas durante un tratamiento típico de braquiterapia de acuerdo al Sistema Manchester, hay una reducción importante en las dosis producidas en recto y vejiga con respecto a los cálculos proporcionados por el sistema de planeación. Esta reducción en dosis en recto y vejiga es de alrededor del 20%, reducción importante para garantizar la calidad de vida de las pacientes posteriores a la aplicación de los tratamientos.

PÉPTIDOS SINTÉTICOS DERIVADOS DE LA PROTEÍNA L1 DE HPV16 INDUCEN LA ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS T CITOTÓXICOS EN EL CONTEXTO HLA-A2

**Hernández Montes J.*, Mora García M. de L.*,
Ortiz Navarrete V.F**, Weiss Steider B.* y
Monroy García A.***

*Laboratorio de Inmunobiología (L-326), FES Zaragoza
C-II, UNAM. **Departamento de Biomedicina
Molecular, CINVESTAV, IPN.

Debido a la estrecha asociación causal de la infección por virus de papiloma humano (VPH) con el cáncer cérvico-uterino, actualmente se investiga intensamente sobre la posibilidad de desarrollar alternativas profilácticas y terapéuticas basadas en la respuesta inmune en contra de este virus. La eliminación de células infectadas por virus implica la participación de linfocitos T activados los cuales reconocen específicamente un complejo expuesto en la superficie celular compuesto por péptidos derivados de proteínas virales asociados a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase-I (HLA-I, en humanos). Previamente, fueron sintetizados péptidos derivados de la proteína L1 de HPV16 seleccionados mediante la predicción de una alta afinidad por la molécula HLA-A2, que es un alelo muy frecuente en la población mexicana y fue probada su capacidad para estimular in vitro linfocitos de sangre periférica tanto de donadores normales como de pacientes con lesión debida al VPH. De este modo, los péptidos FILQAGLKA, GLDYRVFRI e YLRREQMFV así como el péptido GILGFVFTL derivado de la proteína nuclear de influenza, que sirvió como testigo, fueron capaces de inducir la proliferación de linfocitos de sangre periférica. En este trabajo probamos, además, su capacidad para inducir la activación de linfocitos citotóxicos. Para ello, fueron estimulados linfocitos de donadores sanos con los péptidos correspondientes, y cocultivados con células de la línea T2, que fueron “cargadas” con el péptido correspondiente. Nuestros resultados muestran que los cuatro péptidos probados fueron capaces de lisar a las células blanco, con valores de lisis específica respectivos de 29, 24, 22, y 30 % por encima del fondo inespecífico. Como siguiente paso, pretendemos evaluar el efecto de estos péptidos para la activación de linfocitos de sangre periférica provenientes de pacientes con neoplasia cervical. Finalmente, concluimos que los péptidos probados muestran una capacidad inmunogénica que conviene seguir siendo analizada en vista de un potencial uso terapéutico. Apoyado por: CONACYT 34835M y DGAPA PAPIIT IN210501

UTILIZACIÓN DE ADENOVIRUS RECOMBINANTES PARA EVALUAR DISTINTAS VÍAS DE TRANSDUCCIÓN Y MATRICES DE TRANSPORTE DEL GEN E2, EN UN MODELO DE TUMORES EN ANIMALES ATÍMICOS

Valerio Tello G, García Carrancá A

Laboratorio de virus y cáncer, Unidad de Investigaciones Biomédicas en Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM e Instituto Nacional de Cancerología, SSA.

Introducción: La proteína E2 de los virus del papiloma humano (HPV) juega un papel esencial en la regulación de la transcripción y la replicación del DNA viral. El dominio N-terminal contiene estas funciones reguladoras, así como los dominios para asociarse a la proteína viral E1. El dominio C-terminal es esencial para formar dímeros y unirse al DNA viral. En los HPV que infectan los genitales humanos, E2 actúa como potente represor de la expresión de los oncogenes virales E6 y E7 al unirse al DNA viral. La inmortalización celular que se observa en los tumores del cuello uterino depende en buena medida de la expresión continua de estos oncogenes. Es por ello que la pérdida de E2, o de su expresión, esté implicada en el desarrollo de los carcinomas del cuello uterino, la mayoría de ellos (+99%) asociados a las infecciones persistentes por HPV de "alto riesgo" en las que se expresan activamente los oncogenes E6/E7. La proteína E2 completa; como se ha observado in vitro, inhibe marcadamente la transcripción de estos oncogenes, y por consiguiente la proliferación celular. Esto nos ha llevado a considerar la posibilidad de que la proteína E2 tuviese alguna utilidad en las terapéuticas de displasia de cérvix uterino.

Objetivo: Analizar distintas matrices de transporte para de manera eficiente transducir el gen E2 del HPV tipo 18, en un modelo de animales atímicos.

Material y métodos: Utilizamos la línea celular HeLa, inyectadas subcutáneamente en el lomo de grupos de ratones atímicos para generar tumores, los cuales fueron tratados con distintas dosis de adenovirus recombinantes (rAd) que expresan el gen E2 del HPV tipo 18 ya sea completo (rAdgfp-E2), o solamente el extremo carboxilo terminal (rAdgfp-CC). En ambos casos, la proteína E2 se obtiene como una fusión con la proteína verde fluorescente (GFP), lo cual permite evaluar su expresión. A un grupo de ratones se les administró rAdgfp-E2, a otro rAdgfp-CC y a uno más solamente rAdgfp. La concentración fue de 3.2×10^9 . Se ensayan diferentes matrices de transporte aplicadas vía intratumoral con aguja hipodérmica (sol. Salina, DMEM) o por implante intratumoral con aguja de bloqueo peridural No. 16 (gelfoam), realizando previas mediciones para cálculo de volumen tumoral y cinéticas de crecimiento. **Resultados:** En la serie 1, la inhibición fue de 73% para rAdCC y de 39% para rAdE2 respecto al control rAdgfp. En la serie 2, rAdCC inhibió un 75% vs 17% de rAdE2 respecto al control de solución salina. Para la serie 3, la inhibición de rAdCC fue de 36% vs rAdgfp del 8% con respecto al control de solución salina. Entre los dos transportadores utilizados, se observó una mayor mortalidad entre los grupos tratados con solución salina (40%) vs los tratados con gelfoam (0%); inmediata postaplicación de inyección. La inhibición fue mayor en los tratados con gelfoam vs los tratados con solución salina. **Conclusiones:** Hemos observado una mayor disminución en el crecimiento tumoral en los grupos tratados con rAdgfpCC vs los tratados con rAdgfpE2, contrario a lo que se esperaba, por los resultados observados in vitro; pareciera no necesitarse de una proteína E2 completa; solo del extremo carboxílico para la dimerización y la unión al DNA. Con estos resultados podríamos considerar que tendría una potencial utilidad terapéutica, aunque faltaría ensayar el extremo amino y tal vez observar una inhibición mayor; administrado con un transportador apropiado.

INTERACCIÓN DE LIPOSOMAS NEUTROS Y CATIONICOS COMO ACARREADORES DE IL-2 PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER CÉRVICO UTERINO

Hernández Jiménez MA, Rangel Corona R, Ibáñez Hernández MAA*, Weiss-Steider B y Corona Ortega MA

Laboratorio de Oncología, UIDCC, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. * Laboratorio de Biomembranas, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. tcvaldes@servidor.unam.mx

En trabajos anteriores, nuestro grupo de trabajo ha demostrado que la administración de 100 UI/mL de Interleucina-2 (IL-2) encapsulada en liposomas fabricados con lípidos sintéticos catiónicos, puede reducir el tamaño promedio de tumores de carcinoma de cérvix inducidos en ratones de la cepa CBA, disminuyendo el número y la intensidad de los efectos adversos. Sin embargo, se desconoce la forma en la que interactúan los liposomas catiónicos con esta citocina y ambos con las células tumorales; o si son los únicos lípidos capaces de encapsularla efectivamente. Es importante mencionar que hemos usado lípidos catiónicos porque se ha informado que las células epiteliales son más afines a ellos, mas como no se encuentran en la naturaleza, consideramos de importancia determinar si la citocina es capaz de interactuar con liposomas fabricados con lípidos neutros, de origen natural, similares a los que componen a las membranas celulares. Por lo anterior en este trabajo se prepararon liposomas neutros (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y colesterol) y catiónicos (Espermidin-colesterol y fosfatidilcolina) vacíos y con IL-2 encapsulada y se realizaron ensayos de ELISA liposomal, utilizando anticuerpos monoclonales contra IL-2 para determinar su presencia. Los resultados indican una interacción diferencial de la proteína con ambos tipos de liposomas. En los liposomas neutros se observa una mayor afinidad hacia las proteínas. Esta respuesta de afinidad diferencial puede ser atribuida a cambios conformacionales producidos por la interacción de la citocina con los liposomas, en el caso de los liposomas catiónicos éstos pueden deberse a la naturaleza aniónica de la IL-2. Lo anterior concuerda con datos de microscopia electrónica publicados previamente que muestran diferencias morfológicas entre ambos tipos de liposomas cuando se encapsula IL-2.

Finalmente consideramos relevante continuar con estos estudios que nos llevaran no solo al mejor entendimiento de la interacción de estos acarreadores con IL-2 y otras citocinas, sino que también nos permitirán seleccionar el mejor vehículo para la administración de citocinas como alternativas terapéuticas para pacientes con cáncer.

Apoyo: PAPIITIN216502

EL COMPLEJO E-CADERINA / β -CATENINA EN CÁNCER CÉRVICO UTERINO

Rodríguez Sastre, M.A.^{1,2}, González Maya, L.¹,
Delgado Chavéz, R.³, Gómez Ruiz, C.², Lizano
Soberón, M.², Tsubaki Castro, G.⁴, Mohar
Betancourt, A.² y García Carrancá, A.^{1, 2}

¹Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas-UNAM, México D.F. ²División de Investigación, Instituto Nacional de Cancerología-SSA, México D.F. ³Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología-SSA, México D.F. ⁴Departamento de Ginecología, Hospital Manuel Gea González, México D.F.

El Cáncer Cérvico Uterino (CaCU) es la principal causa de muerte en mujeres con cáncer en México. Se sabe que las infecciones con algunos Virus del Papilloma Humano (HPV) son consideradas necesarias para el desarrollo de esta neoplasia, sin embargo otras alteraciones a nivel celular también contribuyen. La β -catenina es considerada una molécula de adhesión celular, ya que se une al dominio citoplasmático de la E-caderina. El complejo E-caderina/catenina es requerido para el mantenimiento normal de la adhesión celular. La β -catenina, además forma parte de la vía de señalización Wnt donde juega un papel importante como molécula fundamental en la transducción de señales. Niveles anormales y localización alterada de la β -catenina se ha observado en muchas neoplasias. Por lo tanto proponemos, determinar el tipo y frecuencia de las alteraciones en las proteínas β -catenina y E-caderina en lesiones y tumores de Cuello Uterino. Se analizaron mediante inmunohistoquímica 175 muestras que incluyeron tejido endocervical normal, lesiones premalignas de alto y bajo grado y cáncer invasor.

Las proteínas β -catenina y E-caderina en el tejido normal se observaron en las uniones celulares en todas las muestras analizadas. En las lesiones premalignas, la localización de β -catenina y E-caderina se observó principalmente en el citoplasma, aunque también permaneció en la membrana celular. En la mayoría de los carcinomas invasivos de cérvix analizados la localización de β -catenina y E-caderina se observó alterada (75% de las muestras), presentándose en el citoplasma. La localización de β -catenina en los tumores de cérvix en el núcleo se observó en pocos casos.

Nuestros hallazgos nos indican que las alteraciones en la β -catenina y E-caderina son frecuentes en estos tumores y sugieren que este complejo puede jugar un papel importante en el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Queda por determinar los mecanismos celulares responsables de los altos niveles de proteína y/o localización anormal del complejo E-caderina/catenina.

EL PICEATANOL INHIBE LA FOSFORILACIÓN DE STAT3 EN LA LÍNEAS CELULARES CALO E INBL

Valle Mendiola A., Rangel Corona R., Mendoza
Rincón J.F., Weiss Steider B. y Soto Cruz I.

Unidad de Investigación en Diferenciación Celular y
Cáncer. FES Zaragoza UNAM. Apdo. 9-020, México
15000 D.F. arturo.valle@correo.unam.mx

En trabajos anteriores de nuestro grupo de trabajo se evaluó la proliferación de las líneas CALO e INBL en presencia de IL-2, la actividad mitogénica fue evidenciada a través de la incorporación de timidina tritiada después de 5 días en presencia de 1, 10 y 100UI/mL. La mayor incorporación se presentó con 10UI/mL y poca o nula con 100UI/m. Trabajos recientes han demostrado que CALO e INBL presentan activadas de manera constitutiva a JAK3 y las proteínas STAT1, 3 y 5 y que un estímulo con 10UI/mL de IL-2 aumenta la fosforilación de estas moléculas, indicando que probablemente estas proteínas son las responsables del aumento de la proliferación por este estímulo de IL-2.

Ya que la inactivación de las STATs muy probablemente este relacionada con la inhibición del crecimiento celular, se han buscado una serie de inhibidores específicos para estas moléculas. Nosotros probamos el inhibidor piceatanol, el cual es capaz de inhibir la activación de STAT3. Cuando se utilizó piceatanol, se observó que este inhibidor de la fosforilación de las STATs, al menos afecta a STAT3, ya que inhibió su fosforilación en respuesta a IL-2 (10U/mL), como se había reportado previamente la expresión de STAT3 al parecer no fue afectada, ya que se pudo detectar a STAT3 tanto en células estimuladas como sin estimular.

Estos resultados podrían ofrecer una alternativa de tratamiento en cánceres con una vía JAK/STAT hiperactiva, en especial inhibiendo a STAT3.

LA ACTIVACIÓN TRANSCRIPCIONAL DE GENES HOMEÓTICOS HOX ABD-B ESTÁ INVOLUCRADA EN CARCINOGENESIS DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO

Ricardo López^{1, 3}, Efraín Garrido³, Patricia Piña¹, Guelaguetza Vázquez¹, Isabel Alvarado², Alejandra Mantilla², Minerva Lazos⁴, Alfredo Hidalgo¹ y Mauricio Salcedo¹.

¹Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas y ²Departamento de Patología, Hospital de Oncología, CMN-SXXI, IMSS, ³Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN, ⁴Departamento de Patología, Hospital general de México, SS, México, D.F.

ANTECEDENTES. Los genes HOX codifican para factores de transcripción que participan durante el desarrollo embrionario y al parecer también en el mantenimiento de tejidos adultos. Aquellos genes HOX del tipo Abdominal-B (HOX Abd-B), participan en el desarrollo y diferenciación de estructuras genito-urinarias y su alteración génica está relacionada con malformaciones en estas estructuras. Tejidos adultos normales presentan un patrón de expresión de genes HOX característico y su expresión diferencial en el correspondiente tejido con cáncer ha sido asociada con el desarrollo del fenotipo neoplásico. En el cáncer cérvico uterino (CaCU), además de la infección con virus de papiloma humano (HPV) de alto riesgo, es posible que la expresión de los genes HOX Abd-B esté alterada.

OBJETIVO. Determinar la expresión de los genes HOX Abd-B en tejidos cervicales normales y en carcinomas invasores, así como la localización *in situ* de sus transcritos.

MATERIAL Y METODOS. Se analizó la expresión y localización de 13 genes HOX Abd-B en cérvix normales y carcinomas invasores mediante RT-PCR e hibridación *in situ* no radiactiva, y la detección de secuencias virales de HPV por medio de PCR y secuenciación.

RESULTADOS. En los tejidos normales no se detectaron secuencias de HPV, sin embargo, secuencias de HPV16 fueron identificadas en todos los carcinomas invasores. En el cérvix normal están activos los genes HOXB9, A9, A10, A11, A13, D11 y D13, mientras que en el tejido invasor están activos los genes HOXB9, A9, A10, A11, A13, D11, D13, C9, D9, C11, B13 y C13. La expresión *in situ* de sus transcritos se localizó en los estratos basal y parabasales, y en las células neoplásicas, en el epitelio normal y tejido invasor, respectivamente. HOXC10 fue el único gen inactivo en ambos tejidos (normal e invasor).

CONCLUSIONES. En el cérvix adulto sano existe expresión de algunos genes HOX Abd-B. Esta expresión se mantiene en el tejido neoplásico; sin embargo, una nueva expresión de otros genes HOX Abd-B se presenta durante el desarrollo del cáncer cervical.

LA INACTIVACIÓN DEL GEN DE RECEPTOR A ESTRÓGENOS ALFA EN CÁNCER CÉRVICO UTERINO MEDIANTE UNA REGULACIÓN POSTRANSKRIPCIONAL

Ricardo López^{1, 3}, Efraín Garrido³, Patricia Piña¹, Guelaguetza Vázquez¹, Karla Vázquez¹, Isabel Alvarado², Minerva Lazos⁴, Alejandra Mantilla², Alfredo Hidalgo¹ y Mauricio Salcedo¹.

¹Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas y ²Departamento de Patología, Hospital de Oncología, CMN-SXXI, IMSS, ³Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN, ⁴Departamento de Patología, Hospital General de México, SS, México, D.F.

ANTECEDENTES. Se sabe que el tejido cervical es responsivo a hormonas esteroides sexuales, principalmente estradiol (E₂) a través de su receptor (receptor alfa ó ER- α). Expresión reducida o nula del ER- α ha sido postulada como un cofactor en la carcinogénesis cervical; sin embargo, el mecanismo involucrado en este proceso así como el papel que juega el receptor beta (ER- β) en esta neoplasia no se conocen actualmente.

OBJETIVO. Determinar la expresión de ER- α y ER- β en el cérvix normal y tejido invasor de humano.

MATERIAL Y MÉTODOS. Doce tejidos normales sin infección por HPV y treinta y cinco carcinomas invasores HPV16 positivos (identificados por PCR y secuenciación), se analizaron mediante inmunohistoquímica y RT-PCR para determinar la expresión de ER- α y ER- β .

RESULTADOS. En los tejidos normales se identificó la presencia de ambos receptores utilizando anticuerpos específicos para cada subtipo, sin embargo, solamente se pudo determinar la presencia del ER- β en los carcinomas invasores. Para confirmar estos resultados, análisis de RT-PCR se llevaron a cabo en los mismos tejidos. Se confirmó la expresión a nivel de RNAm de ER- α y ER- β en los tejidos normales y ER- β en los carcinomas invasores, sin embargo, también se detectó expresión de ER- α en los carcinomas invasores, negativos para dicho receptor por inmunohistoquímica.

CONCLUSIONES. Estos resultados muestran la expresión de ER- β en el tejido cervical normal y carcinoma invasor, y confirman la ausencia de la proteína de ER- α en el tejido invasor sugiriendo como responsable un mecanismo de regulación postranscripcional del ER- α en el tejido invasor.

**LAS PACIENTES MEXICANAS CON LESIONES
DEL CÉRVIX UTERINO FRECUENTEMENTE
PRESENTAN INFECCIÓN CON VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO DEL GRUPO A9**

**Piña Patricia^{1,2}, Hernández D^{1,3}, Vázquez K^{1,2},
Vázquez G^{1,2}, López R^{1,2}, Hidalgo^{1,2}, Alatorre
B^{1,2}, Plasencia C^{1,2}, Mantilla A^{1,4}, Quijano F^{1,5},
Escudero P^{1,5}, Apresa T^{1,3}, Lazos M^{1,8}, González
JL^{1,6}, Cruz F^{1,7}, Lizano M^{1,9}, Salcedo M^{1,2}**

¹Grupo Multidisciplinario de Oncología Genómica,
²Laboratorio de Oncología Genómica, ³Area de
Epidemiología, ⁴Departamento de Patología y ⁵Servicio
de Ginecología Oncológica Hospital de Oncología
CMN S-XXI, ⁶Clínica de Displasias Hospital de
Ginecología no. 4, IMSS, ⁷Clínica de Displasias y
⁸Servicio de Patología del Hospital General de México
SS, ⁹Div. Inv. Básica, INCAN, SS.

OBJETIVO. Determinar la frecuencia, tipos virales y grupo filogenético de virus del papiloma humano (VPH) en lesiones cervicales de mujeres mexicanas.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se detectó la presencia y tipo viral por PCR (MY09/MY11, GP5+/GP6+) en 156 citologías cervicales normales, 92 lesiones escamosas de bajo grado (LIEBG), 58 lesiones epiteliales de alto grado (LIEAG) y 111 carcinomas epidermoides, las cuales fueron secuenciadas. Los VPH se clasificaron por relación filogenética en el grupo A9 donde se encuentran los VPH 16, 31, 35, 52, 58, 33 y 67; los VPH del grupo A7 donde se agrupan VPH-18, 45, 59, 68, 39.

RESULTADOS. Se detectaron secuencias virales de VPH en el 10.2, 58.7, 88 y 90% de los tejidos cervicales normales, LIEBG, LIEAG y CaCu respectivamente. El grupo filogenético que se detecta con mayor frecuencia desde el epitelio cervical normal hasta CaCu, es A9 con 69% en el total de las muestras positivas para VPH, seguido de A7 con 12.6%, A6 con 3.9% y A10 con 0.86%.

CONCLUSIONES. La alta prevalencia de VPH del grupo A9 en la población estudiada es resultado de la baja prevalencia de HPV-18 (A7) y una alta incidencia de VPH 58 (A9), contrario a los reportes mundiales que indican una mayor prevalencia de VPH-18. Es posible que la infección por dichos tipos virales sea característica de la población mexicana, debido a características genéticas y geográficas específicas.

**GENÓMICA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL
EN CARCINOMA CÉRVICO UTERINO**

**Hidalgo A^{1,2}, Vázquez G^{1,2}, Alatorre B^{1,2},
Vázquez K^{1,2}, López R^{1,2}, Arreola H^{1,2},
Cerón T^{1,2}, Piña P^{1,2}, Hernández D³,
Apresa T³, Escudero P⁴, Olvera A⁵,
Pérez C^{1,2}, Salcedo Mauricio^{1,2}**

¹Grupo Multidisciplinario de Oncología Genómica,
²Laboratorio de Oncología Genómica, ³Sección de
Epidemiología, Unidad de Investigación Médica en
Enfermedades Oncológicas, ⁴Departamento de
Ginecología Oncológica Centro Médico Nacional
Siglo XXI-IMSS, ⁵ABBOTT-VYSIS México.

INTRODUCCIÓN: El carcinoma cérvico uterino (CACU) presenta estadios morfológicamente identificables, cada uno de ellos puede presentar alteraciones genómicas específicas que pudieran utilizarse como marcadores diagnósticos o pronósticos. En este trabajo, combinamos técnicas de análisis genómico como la hibridación genómica comparativa (HGC), microarreglos de cDNA y arreglos de tejido para buscar nuevos marcadores asociados a la progresión del CACU.

HIPÓTESIS: La combinación de datos derivados de genómica estructural (HGC) y genómica funcional (arreglos de cDNA y tejidos), permitirá identificar nuevos marcadores asociados a CACU.

MÉTODOS: Dos lesiones premalignas, nueve tumores invasores y 5 líneas celulares de CACU fueron analizados mediante HGC para detectar sus patrones de alteraciones cromosómicas. Paralelamente, uno de los tumores y las líneas celulares fueron analizados mediante microarreglos de cDNA para determinar patrones de expresión de 8,000 genes. La posición citogenética de los genes del arreglo se obtuvo en la página del proyecto del genoma humano, en su versión de noviembre del 2002. Determinada la posición citogenética y el patrón de expresión, se relacionó la pérdida o ganancia de material genético (HGC) con cambios en los patrones de expresión de los genes contenidos en las regiones afectadas.

RESULTADOS: Hemos identificado más de 100 genes donde existe coincidencia entre pérdida o ganancia de DNA con una disminución o aumento en la tasa de expresión. Con la finalidad de evaluar la expresión de algunas de las proteínas de estos genes, hemos iniciado el análisis inmunohistoquímico de algunas de ellas sobre arreglos de tejidos cervicales en diferentes etapas de la progresión neoplásica.

ANÁLISIS *IN SILICO* DE DATOS PROVENIENTES DE MICROARREGLOS: ASIGNACIÓN DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE MUESTRAS DE CÁNCER CERVICAL EN LOS CROMOSOMAS HUMANOS

Karla Vázquez, Guelaguetza Vázquez, Alfredo Hidalgo, Carlos Pérez, Patricia Piña, Ricardo López, Brenda Alatorre, Mauricio Salcedo
Laboratorio de Oncología Genómica, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, CMN Siglo XXI, IMSS.

OBJETIVO: Determinar los patrones de expresión de cáncer cervical en los cromosomas humanos.

MATERIALES Y METODOS: Con la finalidad de visualizar como se alteran los patrones de expresión en líneas celulares derivadas de Cáncer cervical infectadas con HPV16 (Caski, SiHa y un tumor escamoso) HPV18 (HeLa, CALO, INBL). Primeramente, se realizó el análisis de agrupamiento jerárquico con la base de datos obtenida con los microarrays de cDNA, plataforma Ultra Array de 8,340 genes. Se utilizó el programa DeltaGraph para la graficación de los datos, combinando los niveles de expresión con la posición nucleotídica de los genes en cada cromosoma.

RESULTADOS: Como se esperaba las líneas celulares infectadas con HPV16 presentan cambios menores respecto a las líneas celulares HPV18. Los niveles de expresión entre las líneas celulares infectadas con HPV16 y HPV18 fueron diferentes entre ellas, pero las células y el tumor HPV16+ compartieron su perfil de expresión.

CONCLUSIONES: Los datos apoyan que los HPV provocan cambios de expresión específica y demuestran que los genes transcripcionalmente activos, se organizan en grupos (clusters) a lo largo de cada cromosoma.

OBTENCIÓN DEL PERFIL DE EXPRESIÓN DE CÉLULAS PROVENIENTES DE CÁNCER CÉRVICO UTERINO MEDIANTE MICROARREGLOS DE cDNA: GENÓMICA FUNCIONAL DEL CÉRVIX UTERINO

Guelaguetza Vázquez, Karla Vázquez, Lucía Taja*, Alfredo Hidalgo, Carlos Pérez, Patricia Piña, Marco José, Tzipe Govezensky**, Ricardo López, Brenda Alatorre, Mauricio Salcedo**
Laboratorio de Oncología Genómica, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, CMN Siglo XXI, IMSS, *Div Inv Básica, INACAN, SS, **IIB, UNAM.

OBJETIVO: Determinar los cambios en la expresión génica de células derivadas de Cáncer Cérvico Uterino.

MATERIALES Y METODOS: En el presente trabajo se estudiaron muestras biológicas infectadas con virus de papiloma humano (HPV) tipo 16 (Caski y SiHa y un tumor invasor), 18 (HeLa, Calo e INBL) y cérvix normal, para determinar el perfil de expresión diferencial mediante el uso de microarreglos de cDNA.

En este caso, se utilizó la plataforma de UltraArray GEM Array de membranas de nylon conteniendo 8, 340 genes. La normalización y filtración de los datos se llevó a cabo con controles internos de la membrana. Para dicho análisis, se desarrolló un algoritmo específico y la visualización de los datos obtenidos se realizó con el programa GeneSpring en la forma de “cluster jerárquico”.

RESULTADOS: Se logró agrupar los genes de acuerdo a su nivel de expresión, en clusters de ciclo celular, metástasis, proliferación, metabolismo de drogas, interleucinas, entre otros. Se logró también un agrupamiento dependiendo del tipo viral presente en las muestras, es decir, cluster16 y cluster18.

CONCLUSIONES: Los resultados obtenidos por esta tecnología de alto rendimiento, apoyan a los resultados previos de nuestro grupo mediante genómica comparativa, en el cual sugerimos que el HPV16 provoca una firma de expresión característica que no la hace el tipo 18. Además por estudios matemáticos, los resultados indican que la expresión génica de las muestras tumorales sigue un comportamiento semejante al de las células normales, es decir, representa un sistema fractal.

**CARGA GENÉTICA DE ALELOS DE HLA I-II
COMO MODELO GENÉTICO-AMBIENTAL EN LA
SUSCEPTIBILIDAD A CÁNCER CERVICOUTERINO
VPH 16 POSITIVAS EN POBLACIÓN
MESTIZO-MEXICANA**

Hernández Hernández-Dulce Ma¹, Granados-Julio², Cedillo Juárez-Teresa¹, Apresa García-Teresa¹, Martínez García-Ma. del Carmen³, García Carrancá-Alejandro⁴, Vargas AG², Guido Jiménez-Miriam⁴, Mohar Betancourt-Alejandro⁴

1. UIMEO-IMSS 2. INN-SS, 3 Coordinación de Investigación-IMSS, 4. INCan-SS

Antecedentes. El carcinoma cervicouterino (CaCu) constituye un problema de salud pública, se ha detectado DNA de VPH de alto riesgo en más del 90% de los casos de Ca Cu. Algunos alelos HLA están asociados con Ca Cu.

Objetivo: Determinar la asociación de los alelotipos de susceptibilidad de HLA clase I, II con CC VPH 16.

Diseño: Casos y Controles.

Población. Casos: CC VPH 16 incidentes. Controles: Pap negativo, pareada por frecuencia de edad. Consentimiento informado.

Lugar. Hospitales de Oncología y Unidades de Primer Nivel de Atención Médica (IMSS-SSA).

Mediciones. Variables sociales y reproductivas fueron obtenidas con un cuestionario estandarizado. La infección viral (VPH) se determinó por Captura de Híbridos II generación, a través de kits comerciales. HLA se determinó en DNA de Linfocitos de sangre periférica por PCR-SSO, Reverse Dot Blot (Amplificor Kit) para HLA-DR y DQ, para HLA-A,B.

Análisis. Todo exceso de frecuencias en los alelos de HLA clase I, A, B y clase II, DRB1 y DQB1, respecto a los controles fueron considerados como de riesgo. Se consideró baja carga de 0-2 alelos, intermedia de 3-5 y alta 6-8. Estimadores del riesgo relativo fueron calculados, Intervalos de confianza al 95%, considerando como unidad de análisis el individuo. Se evaluaron posibles interacciones entre variables, confusión y modificación de efecto, a través de análisis múltiple.

Resultados. El 5.2% de los casos y 52.5% de los controles presentaron 0-2 alelos de riesgo (OR=17.5, 2.2 - 89.2). El OR global crudo para la carga genética fue de 20.4 (4.1 - 190.5). Se identificaron interacciones con la edad, parejas sexuales, tabaquismo y número de embarazos. El OR ajustado para alta carga genética fue de 121.7 (8.3-1787) considerando las variables ambientales respectivas.

Conclusiones. A mayor número de alelos considerados de riesgo mayor fue la asociación con CC VPH16 en población mexicana.

**DISEÑO DE UN MICROARREGLO DE DNA
PARA LA DETECCIÓN DEL VIRUS DE PAPILOMA
HUMANO TIPO 16 Y SUS VARIANTES ASIÁTICO
AMERICANA Y EUROPEA**

Patricia Mendoza¹, Rogelio Maldonado², Patricia Piña¹, Alfonso Méndez², Mercedes Espinoza², Marcela Lizano³, Kenneth Beattie⁴, Mauricio Salcedo¹

¹Laboratorio de Oncología Genómica, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, CMN Siglo XXI, IMSS. ²Laboratorio de Tecnología del DNA, Depto. Bioquímica, ENCB-IPN. ³División de Investigación Básica, Instituto Nacional de Cancerología, SS, ⁴OakRidge National Laboratories, ORNL,TENN, USA.

OBJETIVO: Diseñar e implementar un microarray de DNA para detectar las secuencias del gen E6/HPV 16 e identificar sus variantes AA y E.

MATERIALES Y METODOS: En el diseño del biochip de DNA se usaron sondas heptaméricas que contenían en la posición central el polimorfismo buscado. Para predecir los posibles patrones de hibridación usaron DNA sintéticos para eliminar lo más posible la hibridación cruzada. Esto fue apoyado mediante la determinación de parámetros fisicoquímicos respecto a ΔG_s . La validación se realizó en muestras provenientes de cáncer cérvico uterino y las células Caski, ambas positivas para HPV 16.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: Con el uso de esta tecnología (hibridación en tandem) el diseño del biochip de DNA, se logró discriminar e identificar las variantes del HPV 16, lo que permite proveer un nuevo método para el diagnóstico molecular del HPV16 y sus variantes con la misma sensibilidad que la secuenciación de DNA, más rápida, económica, sensible y confiable. El siguiente paso será la validación con mayor número de muestras.

**ANÁLISIS DE SOBREVIDA EN PACIENTES
CON CÁNCER DE CÉRVIX (CaCu)
UN ESTUDIO PROSPECTIVO**

Aprisa García-Teresa¹, Ramírez Villegas-Raquel¹, Flores Romero-Janeth¹, Ramírez Miramontes-Hermila¹, Martínez García-Ma. del Carmen², Hernández Hernández-Dulce Ma.¹

1. UIMEO-IMSS 2.Coordinación de Investigación-IMSS.

INTRODUCCIÓN. El carcinoma cervicouterino (CaCu) constituye un problema de salud pública a nivel mundial, con altas tasas de mortalidad en nuestro país.

OBJETIVO. Determinar la influencia de la edad y etapa clínica en la sobrevida de pacientes con Ca Cu.

METODOLOGÍA. Estudio de Cohorte prospectivo. Casos incidentes de CaCu, referidos al H. de Oncología de CMN-SXXI, a partir de junio del 2000. Fueron incluidas pacientes sin tratamiento con Ca primario, cualquier etapa clínica. Fueron seguidas durante un intervalo de 1-3 años, por expedientes clínicos y entrevistas telefónicas para conocer la situación actual, El tiempo de inicio de la cohorte fue considerado al momento del dx definitivo.

Análisis. Se considero la edad y la etapa clínica como variables de pronóstico y la sobrevida como desenlace. Se considero el método de Kaplan Meier para las curvas de sobrevida con un I.C._{95%} y comparación estadística con la prueba de Log-rank.

RESULTADOS. Se analizaron a 206 mujeres, de las cuales se presentaron 58 defunciones con una tasa de 28.2% (22.2 - 34.9), 16 abandonaron su tratamiento (7.8%) en vigilancia 126 (6.1.2%) y fuera de tratamiento oncológico 6 (2.9%). En la etapa clínica se observaron diferencias entre los cuatro grupos con una sobrevida de etapa I 28 meses (24- 33), II de 33 m (30 - 36), III 22 m (19-25) y IV de 16 m (9-22) (log-rank=14.03, p=0.0002). La comparación de etapas tempranas (I y II) y tardías (III y IV) mostró un RR de 2.8 (1.4 - 5.5). En relación a la edad no se observaron diferencias en el promedio de sobrevida: <40=30m (27-36), 40-59=26m (27-28) 60 y más 27m (25-30) (Log-rank=0.5, p=0.46).

CONCLUSIONES. Independientemente de la edad en pacientes jóvenes la sobrevida esta en función de la etapa clínica, observando que a mayor etapa clínica menor sobrevida.

**RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL PROGRAMA
DE TRASPLANTES DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS
PERIFÉRICAS EMPLEANDO EL «MÉTODO MEXICANO»
DE ACONDICIONAMIENTO NO MIELOABLATIVO**

**Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D,
Gómez-Rangel D, Cantú-Rodríguez OG**
Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla,
Laboratorios Clínicos de Puebla y Hospital
Universitario de Monterrey.

Con nuestro método de acondicionamiento no mieloablativo (*Am J Hematol* 2001, 66:241) hemos llevado a cabo 126 trasplantes alogénicos en pacientes con diversas enfermedades. La mediana de edad es de 31 años, con rangos de 1 mes a 62 años. Treinta y dos de los pacientes tenían más de 45 años de edad; este grupo no podría haberse sometido a un trasplante de médula ósea convencional. El seguimiento post-trasplante oscila entre 30 y 1450 días (mediana 210). El tiempo para alcanzar más de 500 neutrófilos osciló entre 0 y 56 días (mediana 13), en tanto que el tiempo para alcanzar más de 20 000 plaquetas tuvo una mediana de 12 días (rango 0 a 29). La mediana de supervivencia de los pacientes no ha sido alcanzada y la supervivencia a 1300 días es de 56.7%. Se presentó EICH aguda en el 53% de los pacientes y crónica en el 33%. En 14 casos (11%) hubo falla del injerto. La mortalidad en los primeros 100 días post-trasplante fue de 18%, siendo la mortalidad total por el trasplante de 24%. En 101 sujetos el procedimiento se pudo llevar a cabo de manera totalmente extrahospitalaria. La mediana del costo del procedimiento es de 18 000 dólares americanos, cifra que contrasta con la informada en los Estados Unidos de Norteamérica (300 000 dólares).

**TRASPLANTE ALOGÉNICO EXITOSO DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS PERIFÉRICAS EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN RECAÍDA
DESPUÉS DE UN AUTOTRASPLANTE**

**Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B,
López-Ariza B, Gómez-Rangel D**

Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla y
Laboratorios Clínicos de Puebla.

Se informan los resultados obtenidos de dos pacientes con enfermedad de Hodgkin en recaída post-trasplante autólogo en quienes se hizo un alotrasplante de células hematopoyéticas de donadores hermanos HLA idénticos usando un esquema de acondicionamiento no mieloablativo. El tiempo transcurrido entre ambos procedimientos fue de 9 y 11 meses respectivamente. El régimen de acondicionamiento consistió en la administración de busulfán v.o, 4 mg/Kg en los días -6 y -5; ciclofosfamida i.v, 350 mg/m² los días -4, -3 y -2; fludarabina i.v, 30 mg/m² los días -4, -3 y -2; ciclosporina A (CyA) v.o, 5 mg/Kg se inicio en el día -1 y metotrexato i.v, 5 mg/ m² administrado los días +1, +3, +5 y +11. Ambos pacientes lograron quimerizarse totalmente. Ninguno requirió de infusión de linfocitos del donador. Un paciente desarrolló EICH aguda grado I y ambos lograron una respuesta completa sostenida. Uno de los pacientes murió en el día +233 por toxicidad pulmonar, la otra paciente continua viva en remisión completa a +500 días. El régimen usado fue bien tolerado y el trasplante pudo hacerse de manera totalmente extrahospitalaria en ambos casos. Es necesario hacer estudios en poblaciones más grandes para definir el verdadero papel de los TANM como parte del tratamiento de enfermedades hematológicas malignas que recaen después de un trasplante autólogo.

**GAMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO
INDETERMINADO (GMSI): EXPERIENCIA DE
UNA SOLA INSTITUCIÓN**

Ruiz-Delgado GJ, Gómez Rangel D

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la
Nutrición «Dr. Salvador Zubirán» y Centro de
Hematología y Medicina Interna de Puebla.

La gamapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) se define por la presencia de una proteína sérica monoclonal a una concentración de 3 g por decilitro ó menor; sin proteína monoclonal en la orina o solamente cantidades moderadas de cadenas ligeras monoclonales, sin lesiones líticas óseas, anemia, hipercalcemia, ni insuficiencia renal relacionada a la proteína monoclonal y con una proporción de células plasmáticas en la médula ósea de 10 por ciento ó menor. En poblaciones caucásicas, la GMSI afecta al 3 por ciento de la población mayor a 70 años, en tanto que en mestizos mexicanos esta proporción es considerablemente menor (0.7%); por otro lado, de todas las paraproteinemias monoclonales en México, la GMSI representa sólo el 2.4%. En un total de 9081 pacientes estudiados en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla en un período de 20 años, se identificaron 11 pacientes con GMSI. La mediana de edad es de 70 años, con rangos de 43 a 83. Los pacientes han sido vigilados por períodos que oscilan entre 6 y 3270 días (mediana 308). Dos pacientes desarrollaron mieloma múltiple 308 y 1687 días después de haberse identificado la GMSI. La mediana de supervivencia (SV) del grupo no se ha alcanzado y la SV a 3270 días es de 91%. Después de discutir causas potenciales de error como son la falta de reporte y varios sesgos, parece que la GMSI, al igual que otros padecimientos inmunoproliferativos malignos, es probablemente menos frecuente en mestizos mexicanos que en individuos de origen caucásico. Es posible que el hacer estudios rutinarios para identificar esta condición permita diagnosticar más casos.

MIELOMA MÚLTIPLE EN MÉXICO: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS EN UNA SOLA INSTITUCIÓN

Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado CJ, Aguilar-Romero L

Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Laboratorios Clínicos de Puebla e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán.

En un período de 20 años en una sola institución se identificaron 66 casos de mieloma múltiple (MM). La enfermedad es menos frecuente en mestizos mexicanos, ya que en un estudio multicéntrico representó el 4.2% de las hemopatías malignas, en tanto que en este estudio respresentó el 7.7%; estas cifras son inferiores a las informadas en caucásicos: 10-15%. Se encontraron dos pacientes menores de 40 años y la mediana de edad fue 66 años. Hubo dolor óseo en 54%, fatiga en 66% y pérdida ponderal en 47%. Se encontró anemia al diagnóstico en 94% y la media de hemoglobina fue de 10.2 gr/dl; la paraproteinemia monoclonal tuvo una media de 2.87 gr/dl (rango 0 a 9.9); se identificaron 4 casos (6%) de mielomas no secretores. La proteinuria de Bence Jones se encontró en el 77% de los casos. 46 pacientes fueron vigilados por tres o más meses; su supervivencia (SV) fue de 51% a 540 días. Los pacientes tratados con melfalán/ prednisona tuvieron una mediana de SV de 33 meses, con SV a 72 meses de 30%; los tratados con vincristina/ adriamicina/dexametasona tuvieron SV de 40% a 42 meses y los sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas tuvieron SV de 80% a 22 meses; dentro del grupo de los pacientes trasplantados, aquellos quienes recibieron talidomida como mantenimiento tuvieron la mejor respuesta: SV de 100% a 30 meses. Las características clínicas de los mestizos mexicanos con MM no son muy distintas de las informadas en otras poblaciones; los mejores resultados terapéuticos se observaron en los pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea.

EL CASEINATO DE SODIO INDUCE LA TRANSCRIPCIÓN DEL GEN DEL Fc γ RII DE RATÓN EN LA LÍNEA CELULAR 32D Y WEHI3BD+

Melo Nava B*, Ramos Mandujano G°, Weiss Steider B, Hernández Montes J, Santiago Osorio E

Laboratorio de Biología Celular y Molecular, UIDCC, FES-Zaragoza, UNAM. DF. México.

Los receptores Fc fijan complejos antígeno anticuerpo lo cual desencadena la inmunofagocitosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, reacción inflamatoria, entre otras. Existen tres tipos de receptores en ratón; Fc γ RI, Fc γ RII Fc γ RIII. El Fc γ RII en sus isoformas b1 y b2 actúan como anti-inflamatorio ya que inhibe la activación celular desencadenada por el Fc γ RI y Fc γ RIII (pro-inflamatorias), incluso la pérdida de este equilibrio conduce al desarrollo de enfermedades autoinmunes, por lo que es necesario estudiar el control de la expresión de estos genes. Recientemente mostramos que el caseinato de sodio (CasNa) induce la diferenciación de las células 32D, particularmente la formación de rosetas, un parámetro para detectar la presencia de receptores Fc en la membrana celular. Por otro lado mostramos que la expresión del Fc γ RII es inducible en las células 32D. El Objetivo del presente trabajo es analizar si el CasNa regula la transcripción del gen del Fc γ RII en las células hematopoyéticas multipotencial 32D y WEHI3BD+. Método. Ambas líneas celulares mieloide hematopoyéticas de ratón fueron cultivadas por 6 y 24 horas en presencia o ausencia del CasNa o de interferón gamma (control positivo de la inducción). Se extrajo el ARNm y se realizó RT-PCR con primer específicos para el receptor, finalmente se corrió en geles de agarosa. Los resultados indican que el CasNa, al igual que el interferón gamma (control positivo) induce la expresión del ARNm para el Fc γ RII isoforma B1 y B2 a las 6 h y se sostiene hasta las 24 en ambas líneas celulares. Por otro lado solo las células WEHI3BD+ tiene una tercera banda entre B1 y B2. Discusión y conclusión. Por primera vez se muestra que el CasNa, induce la expresión de Fc γ RIIB1 y Fc γ RIIB2 en líneas normales y leucémicas, mientras que en las células WEHI3BD+, induce una tercera banda de Fc γ RIIB, lo cual parece ser exclusiva de la línea leucémica ya que no esta presente en las células mieloides normales 32D.

Proyecto apoyado por PAPIIT IN203501. *Becaria de PAPIIT IN203501, °Becario de CONACYT.

**EL BLOQUEO DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR
INDUCIDA POR EL CASEINATO DE SODIO EN
LAS CÉLULAS 32D ES REVERSIBLE**

**Muñoz Galindo L*, Altamirano A,
Weiss Weiss B, Santiago Osorio E**

Laboratorio de Biología Celular y Molecular,
UIDCC, FES-Zaragoza, UNAM. DF. México.

Una variedad de actividades biológicas (antimicrobiales, antitrombóticas, analgésicas, antihipertensivas, proinflamatorias, antitumorales e inmunomoduladoras) son atribuidas a las caseína y sus péptidos, sin embargo, poco se conocen sus efectos en la hematopoyesis. Recientemente mostramos que los tres tipos principales de caseínas de la leche y su sal el caseinato de sodio, frenan la proliferación de células hematopoyéticas normal 32D y leucémica de ratón WEHI3BD+, además en ambas inducen diferenciación hacia el linaje monocito-macrófago. Sin embargo se desconoce si el bloqueo de la proliferación es o no reversible. El objetivo del presente trabajo es determinar si el Caseinato de sodio induce bloqueo de la proliferación en forma reversible en células 32D. Método: La línea celular mieloide hematopoyética de ratón fue cultivada por 72 horas en presencia o ausencia del CasNa, a cada variable se le determinó el número celular y se sembraron por otras 72 h en presencia y ausencia de CasNa. Los resultados del cultivo inicial muestra que el CasNa frena la proliferación celular, comparado con el testigo sin estímulo. La resiembra de los cultivos inicialmente sin estímulo, son frenados nuevamente por la adición del CasNa. Por otro lado, la resiembra del cultivo inicialmente tratado con CasNa en ausencia de esta molécula recupera el alto índice de proliferación, mientras que los expuestos por segunda vez al CasNa se ven frenados. Discusión y conclusión: Después de 72 horas de cultivo continuo se demostró que el mecanismo de bloqueo de la proliferación de las células 32D inducido por el caseinato de sodio es reversible ya que al eliminar el estímulo la proliferación es recuperada. Proyecto apoyado por PAPIIT IN203501. *Becaria de PAPIIT IN203501

**CARACTERIZACIÓN *IN VITRO* DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS DE
PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE
CÉLULAS GRANDES (LDCG)**

**Martínez Jaramillo G*, Aviles Miranda A,*
Neri N,** Huerta J,** Madrigal M,*
Flores P,* Valencia I,* Mayani H***

*Laboratorio de Hematopoyesis, UIM Enfermedades
Oncológicas y **Servicio de Hematología,
Hospital de Oncología, CMN SXXI.

INTRODUCCIÓN: El LDCG es una neoplasia hematológica que clínicamente, se origina en los ganglios linfáticos. Tradicionalmente, se ha considerado que el sistema hematopoyético en este tipo de pacientes es normal, sin embargo, evidencias experimentales de nuestro laboratorio sugieren que existen alteraciones funcionales tanto en progenitores hematopoyéticos como en el microambiente medular.

OBJETIVO. Caracterizar la capacidad de proliferación y expansión *in vitro* de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de pacientes con LDCG, en respuesta a diferentes citocinas recombinantes.

MATERIAL Y METODOS. Se obtuvieron muestras de médula ósea de pacientes con LDCG antes de recibir tratamiento, así como 3 y 18 meses después de haber finalizado el tratamiento. A partir de las células mononucleares, se obtuvieron poblaciones enriquecidas en células CD34+ (células primitivas que incluyen a las CPH), empleando un sistema de selección negativa por columnas inmunomagnéticas. Las células enriquecidas fueron cultivadas en medio de cultivo líquido libre de suero, en presencia de SF, TPO, FL, IL-6, IL-3, GM-CSF, G-CSF y EPO. A lo largo de 20 días de cultivo, se siguió la cinética de crecimiento de la población de células nucleadas y de progenitores formadores de colonias hematopoyéticas en cultivos semisólidos.

RESULTADOS. Las CPH de pacientes con LDCG mostraron cinéticas de proliferación y expansión muy inferiores a las observadas en cultivos de CPH provenientes de médula ósea normal. Esto fue observado en muestras obtenidas antes del tratamiento y en aquellas estudiadas a los 3 meses de terminado el tratamiento. Sin embargo, es interesante el que en las muestras estudiadas a los 18 meses de finalizado el tratamiento, la proliferación y expansión de las CPH de los pacientes fueron similares a las de CPH de sujetos sanos, lo que sugiere que hubo una recuperación hematopoyética completa.

CONCLUSIONES. Nuestros resultados indican que las CPH de pacientes con LDCG presentan alteraciones funcionales que llevan a una deficiente proliferación y expansión *in vitro*. Esto sugiere que el LDCG podría originarse a partir de una CPH muy primitiva que radica en la médula ósea. Al poco tiempo de finalizada la quimioterapia, dichas deficiencias son todavía evidentes, lo cual puede deberse a dos posibles razones: la clona maligna no ha desaparecido totalmente; o bien, las alteraciones funcionales son debidas al efecto de la quimioterapia. Después de 18 meses, la recuperación hematopoyética es completa.

ESTUDIO CITOGENÉTICO DE LAS CÉLULAS ESTROMALES DE ORIGEN MESENQUIMAL DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Flores-Figueroa E*, Arana-Trejo RM °, Gutiérrez Espíndola G, Pérez Cabrera A. °, Mayani H***
Laboratorio de Hematopoyesis. U.I.M.E.O. Hospital de Oncología*. Hospital de Especialidades**. Centro Médico Siglo XXI. IMSS. Hospital General°.

Diversos estudios han demostrado anomalías funcionales en las células estromales de pacientes con Síndrome Mielodisplásico (SMD). Sin embargo hasta la fecha no se conoce la naturaleza de dichas alteraciones. Es por lo que en el presente estudio se pretendió establecer si las células estromales de origen mesenquimal (CEM) de la médula ósea presentan anomalías cromosómicas, las cuales pudieran sugerir que provengan de la clona anormal. Para obtener a las CEM se utilizó un sistema de selección negativa (STEM SEPÓ). Se obtuvieron muestras de aspirados de médula ósea tanto de pacientes con SMD (10) como de donadores normales (5). Se evaluó su inmunofenotipo mediante citometría de flujo utilizando los siguientes anticuerpos: CD14, CD68, CD29, CD105, CD34 y CD90. Las células hematopoyéticas fueron obtenidas de aspirados de médula ósea mediante un gradiente de Ficoll. Se evaluó el cariotipo tanto de las células mesenquimales como de las células hematopoyéticas mediante la técnica de bandedo G. Todas las muestras de donadores normales, tanto de células hematopoyéticas como de CEM mostraron un cariotipo normal. En el 70% de los pacientes, se encontraron anomalías en el cariotipo de las células hematopoyéticas, siendo las alteraciones más comunes las aneuploidías. En el 60% de los pacientes que presentaron anomalías cariotípicas en las células hematopoyéticas, también presentaron anomalías en las CEM. Al comparar las anomalías de las células hematopoyéticas y CEM, solo correlacionaron en dos pacientes, mientras que en el resto, las alteraciones en las CEM no correspondían a las presentes en las células hematopoyéticas. El presente estudio indica que en algunos pacientes con síndrome mielodisplásico, pueden encontrarse anomalías en los dos componentes medulares importantes, las células hematopoyéticas y las células estromales mesenquimales. Este estudio plantea la posibilidad de la existencia de un progenitor común entre las células hematopoyéticas y las células estromales mesenquimales.

ANÁLISIS DE p53 Y c-MYC EN PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PRIMITIVOS DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES TIPO-B

Madrigal-Velázquez M°, Avilés-Miranda A*, Neri N*, Luna F°, Mayani H°
Laboratorio de Hematopoyesis, UIMEO°, Servicio de Hematología*, Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

En la actualidad se asume que el sistema hematopoyético de los pacientes con linfoma difuso de células grandes tipo B (LDCG-B) es normal. Sin embargo, estudios en nuestro laboratorio han demostrado que cuando se cultivan células de médula ósea (MO) de este tipo de pacientes la cinética de proliferación de los progenitores mieloides es anormal. Además, las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) presentan potenciales de proliferación y de expansión reducidos. En este momento, se desconoce si las alteraciones genéticas que se presentan en el LDCG-B se están originando en CPH. Por lo anterior pretendemos analizar la expresión de moléculas claves en la regulación de la apoptosis y la proliferación como son p53 y c-myc en CPH, esperando que la expresión de dichas proteínas se encuentre alterada. Hasta este momento se han procesado 26 muestras de MO de pacientes con LDCG-B, 5 muestras de MO normal y 8 muestras de sangre periférica movilizada. Se obtuvieron las células mononucleares (CMN) y CPH CD34+LIN- y CD34+CD38-LIN- por medio de columnas de selección negativa, para realizar experimentos de inmunohistoquímica para p53 y c-myc. Las CPH CD34+CD38-LIN- de MO normal expresaron p53 por arriba del 50%. Para la subpoblación CD34+LIN- normales se detectaron muestras dentro de los cuatro rangos de expresión (0, +, ++, +++). Teniendo solamente un 20% de pacientes negativos. Ninguna de las muestras de CMN normales dio resultado positivo. Tanto la expresión de p53 como de c-myc se fue perdiendo conforme las células se iban diferenciando. Al comparar diferentes subpoblaciones de CPH de MO normal y de pacientes con LDCG-B, se encontró aumento en la expresión de la proteína p53 y disminución en la expresión de la proteína c-myc. Las CPH de pacientes con LDCG presentaron alteraciones en la expresión de las proteínas c-myc y p53. Es posible que las deficiencias detectadas *in vitro* en los potenciales de expansión y de proliferación de CPH de pacientes, este explicado por la disminución en la expresión de c-myc, tanto a nivel genético como de proteína. En este momento desconocemos si dichas alteraciones predispongan la generación de células neoplásicas una vez que dichas células lleguen a los ganglios linfáticos.

**DISMINUCIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE
ANTITUMORAL POR ALTERACIONES EN LA
DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS
CAUSADAS POR CARCINOMAS PULMONARES**

**Ávila-Moreno F, Aguilar-Cázares D,
Prado-García H, Sánchez-Torres C,
López-González JS**
CINVESTAV-IPN, INER-SS, México, DF.

Introducción: Las células dendríticas (DCs) tienen receptores para el reconocimiento y captura de antígenos. Posterior al procesamiento, los antígenos son asociados a las moléculas del HLA para su presentación y activación de linfocitos T (LT) induciendo una respuesta inmune. La inmunoterapia basada en el uso de DCs pulsadas con antígenos tumorales, en neoplasias no pulmonares, arrojó resultados contradictorios. El posible uso de DCs en cáncer pulmonar plantea la necesidad de estudiar si los carcinomas pulmonares alteran procesos críticos en las DCs, como la diferenciación y maduración, que repercutan en su funcionamiento. En este estudio analizamos las alteraciones causadas por factores solubles de carcinomas pulmonares sobre el proceso de diferenciación y maduración de DCs.

Hipótesis: Medio condicionado (MC) de carcinomas pulmonares afectará la diferenciación, maduración y/o funcionamiento de DCs.

Material y métodos: A partir de monocitos CD14⁺ se indujeron DCs inmaduras (iDCs) y maduras (mDCs) en presencia y ausencia de MC. En iDCs y mDCs se estudiaron: *i*) el fenotipo, mediante la expresión de HLA-DR, CD80, CD86, CD40, FcγR (CD32), CD1a, receptor de manosa (MR) y CD83 por citometría de flujo, *ii*) cambios en la expresión de RNAm para TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 y TGF-β por RT-PCR, *iii*) la capacidad de activar la proliferación de LT alogénicos por incorporación de ³H-TdR y *iv*) la polarización a Th1 o Th2 de LT alogénicos mediante la secreción de IL-4 e IFN-γ.

Resultados: Los MC causaron en las DCs: *i*) Incremento en la expresión de moléculas de presentación de antígeno (HLA-DR) y co-estimulación (CD86 y CD40). Aumento en la expresión de CD32 (asociada a macrófagos) y disminución de CD1a (asociada con diferenciación de DCs). *ii*) Reducción del RNAm para TNF-β, incremento para IL-10 y TGF-β, y se indujo *de novo* el RNAm para IL-6. *iii*) Disminución en la proliferación de LT alogénicos y *iv*) reducción en la secreción de IFN-γ, disminuyendo la polarización a Th1.

Discusión y conclusiones: Los carcinomas pulmonares generan en las DCs cambios en el fenotipo asociados a retraso o desvío en la diferenciación, adquiriendo un carácter macrofágico. Las deficiencias por las DCs en la activación y polarización a Th1 de LT a pesar del aumento de HLA-DR, CD40 y CD86, sugieren que IL-6, IL-10 y/o TGF-β afectan de manera autócrina a las DCs y/o paracrina a LT, disminuyendo su capacidad de inducción de la respuesta inmune en contra de los carcinomas pulmonares.

**EXPRESIÓN DE LAS ISOFORMAS P1 Y P3
DEL GEN IGF2 EN TUMORES DE WILMS**

**Valenzo Valencia G, Peñaloza Espinosa RI,
Barrientos-Salcedo C, Arenas Aranda DJ,
Monroy V, Quintero JL, Salamanca Gómez F**
UIM en Genética Humana, Lab. Genética
Molecular. Coordinación de Investigación
en Salud, IMSS. México, D.F.

Introducción. El gen IGF2 forma parte de la familia de factores de crecimiento de la insulina. Como resultado del uso alternativo de sus cuatro promotores, da origen a los transcritos P1, P2, P3 y P4. Cada uno de ellos se expresa diferencialmente tanto durante el desarrollo como en adultos.

Las proteínas resultantes son reguladores autócrinos de la proliferación celular. Este gen presenta además impronta genómica (IG). Ambos mecanismos (pérdida de IG, como el uso alternativo de promotores), son importantes para el desarrollo de diversos tumores, entre ellos el nefroblastoma o tumor de Wilms que es una neoplasia renal embrionaria. Con la finalidad de conocer si además de la expresión diferencial tiene importancia la cantidad que se expresa, se cuantificaron las cuatro isoformas del gen IGF2 en tumores de Wilms.

Material y métodos. Se amplificaron RNAs de cinco tumores de Wilms y una de tejido renal sano mediante RT-PCR y se cuantificaron con RT-PCR en tiempo real con el sistema Light-Cycler (Roche).

Resultados y discusión. Se observaron los transcritos P1 y P3 tanto en los tumores como el tejido renal sano. Al cuantificarlos, se observó mayor expresión del transcrito P1 en los tumores. Esto indica, tal como se ha informado en la literatura, que la sobreexpresión de IGF2 se asocia a cáncer, en este trabajo se demuestra además que en los tumores de Wilms analizados, se sobreexpresa IGF2-P1.

Conclusión. En los tumores de Wilms analizados, se sobreexpresa la isoforma IGF2-P1.

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS
EN LA PROGRESIÓN Y METÁSTASIS DEL CARCINOMA
MEDULAR TIROIDEO MEDIANTE LA TÉCNICA DE
HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARATIVA**

**Beatriz González¹, Alfredo Hidalgo¹,
Alejandra Mantilla², Ma. Elena Medrano³,
Mario Hermsen⁴, Mauricio Salcedo¹**

¹Unidad Investigación Médica en Enfermedades
Oncológicas, ²Depto. Patología, ³Depto.
Endocrinología, Hospital de Oncología,
CMN SXX-IMSS, ⁴Dept. Pathology, Free
University Hospital, Amsterdam, Holanda.

INTRODUCCIÓN. La aparición y desarrollo del cáncer involucran un proceso de múltiples pasos, como pueden ser pérdida y/o ganancia de regiones cromosómicas, así como el prendido o apagado de diferentes genes. Mutaciones puntuales en el oncogén RET promueven el desarrollo de carcinoma medular tiroideo (CMT), a la fecha no se conocen otras alteraciones implicadas en la progresión de este tumor primario a metástasis.

MATERIALES Y METODOS. Utilizando la metodología de Hibridación Genómica Comparativa (HGC), fué posible determinar las alteraciones cromosómicas presentes en el genoma tumoral y metastásico de un paciente con carcinoma medular tiroideo (CMT) con una mutación en el codón 918 del oncogén RET. Se estudió el DNA obtenido de tejido CMT y metástasis incluidos en parafina, así como el DNA de sangre y tejido tiroideo normal del mismo paciente. El protocolo detallado de esta metodología, se encuentra en la página de internet <http://cgh.azvu.nl>.

RESULTADOS. En el DNA tumoral se encontró pérdida de las regiones 6p y 16p y ganancias de regiones en 18p. En el DNA metastásico se encontraron alteraciones adicionales (pérdida en los cromosomas 1, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 20, y 22 y ganancia en los cromosomas 2, 4, 8, 12, y 13).

CONCLUSIÓN. Esto sugiere que además de las mutaciones puntuales en el oncogén RET existen otras alteraciones cromosómicas en las diferentes etapas del CMT.

**IDENTIFICACIÓN *IN SILICO* DE MARCADORES
TUMORALES ESPECÍFICOS**

**Pérez-Plasencia C¹, Arreola H¹,
Hidalgo A¹, Salcedo M¹.**

¹Laboratorio de Oncología Genómica,
Hospital de Oncología, CMN SXXI-IMSS

INTRODUCCIÓN: Con el advenimiento del Proyecto Genoma Humano se han derivado diferentes proyectos, uno de ellos es la identificación de los genes activos (transcriptoma) en diferentes tejidos tanto normales como tumorales, en distintos estadios de desarrollo, etc. De esta manera existe disponibles una gran cantidad de bases de datos públicas en la red que contienen grandes colecciones de transcriptomas humanos de diferentes tejidos y entidades patológicas. Una de las mejores plataformas metodológicas para generar bases de datos de transcriptomas es SAGE (Análisis en Serie de Expresión Génica) con esta herramienta experimental cada transcrito es convertido a pequeños fragmentos de cDNA los cuales se concatenan y secuencian. Permitiendo así la identificación de los genes activos transcripcionalmente en un tejido determinado de forma cuantitativa.

OBJETIVO: Identificar genes restringidos a tejidos tumorales.

METODOLOGÍA: Se utilizó un Software experto en manejo de bases de datos. Dichas bases provienen de SAGE MAP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SAGE/>. En total fueron analizados los transcriptomas de 60 tejidos humanos, que corresponden a 16 transcriptomas normales con un total de 440, 539 TAGS y 44 transcriptomas tumorales que correspondieron a 832,324 TAGS.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Los resultados obtenidos fueron filtrados por medio de experimentos de hibridación virtual en bases de datos de experimentos de expresión tales como microarreglos y est (tags de secuencias expresadas); obteniendo alrededor de 200 genes restringidos a tejidos tumorales. de estos la mayoría son genes muy poco caracterizados. se seleccionaron 10 de estos genes para validarlos por medio de rt-pcr en muestras provenientes de pacientes mexicanos. hasta ahora los resultados preliminares los apunta como posibles marcadores tumorales.

**APLICACIÓN DE LA HIBRIDACIÓN *IN SITU*
FLUORESCENTE EN MICROARREGLOS DE TEJIDO
DE BAJA DENSIDAD**

**Alatorre Brenda, Piña Patricia, Hidalgo Alfredo,
Mantilla Alejandra, Olvera Alejandro*, Zentella
Elizabeth*, Salcedo Mauricio**

Lab. Oncología Genómica, Unidad de investigación
Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de
Oncología, CMN SXXI-IMSS, *ABBOT-VYSIS

OBJETIVO: Aplicación de hibridación *in situ* fluorescente DNA-DNA en microarreglos de tejido de baja densidad.

MATERIALES Y METODOS: Se utilizaron 25 tejidos de Cáncer de Mama de diferentes tipos histológicos incluidos en parafina. Para cada muestra se seleccionó el área del tumor en donde se realizaron perforaciones de 2mm de diámetro y fueron arregladas en un formato de hileras de 5x5. Dichos microarreglos, fueron sujetos a tratamientos con proteasas y calentamiento en baño maría a 84°C. En este caso se utilizó sondas para el cromosoma 17 y para Her2/neu. Las laminillas fueron observadas en un equipo de epifluorescencia mediante el programa Pathvision.

RESULTADOS: Con este procedimiento, no se tuvo desprendimiento de los tejidos, por lo que se pudo evaluar todos los tejidos arreglados.

CONCLUSIONES: Se logró tener una eficiencia del arreglo en 100% debido a que se conservaron todos los tejidos. Se optimizó el gasto de reactivos en más del 200% y se aumentó la eficiencia en un 99% debido al tiempo empleado para la realización de las hibridaciones. Pensamos que el uso de estos arreglos puede ser implementado en los servicios de Patología para la validación de nuevos marcadores tumorales.

**IDENTIFICACIÓN *IN SILICO* DE LOS GENES
INVOLUCRADOS EN LOS DESBALANCES
CROMOSÓMICOS PRESENTES EN CÁNCER
APILAR DE TIROIDES DE ALTO RIESGO**

**Carlos Montoya*, Bernardo Navarro*, Armando
Gamboa¹, Mario Hermes², Alfredo Hidalgo*,
Beatriz González* y Mauricio Salcedo***

*Laboratorio de Oncología Genómica, Unidad de
Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas,
CMN. Siglo XXI, IMSS; ¹ Depto. Patología, INNCM, SZ,
SS; ² Depto. de Patología Molecular, Vrije University,
Amsterdam Holanda.

OBJETIVO: Determinar los genes involucrados en desbalances cromosómicos en el cáncer papilar de tiroides en población mexicana.

MATERIALES Y MÉTODOS: En el presente trabajo se analizaron 15 muestras de DNA provenientes de tejidos de cáncer papilar de tiroides (CPT) congelados, mediante la técnica de genómica comparativa sobre metafases. En cada caso se leyeron más de 10 metafases. Para identificar los genes en las regiones cromosómicas alteradas utilizamos la base de datos del Genoma Humano usando la base de datos GoldenPath.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Un hecho notable es que estos tumores no muestran grandes cambios cromosómicos en referencia al cáncer de cervix, que presenta un promedio de 30 alteraciones por caso. Para el CPT se obtuvieron 4 alteraciones en promedio. La mayoría de ellas son ganancias (22, 19, 1pter, 11q13). En estos momentos mediante herramientas bioinformáticas y bases de datos en la red, se están localizando los genes involucrados en estos desbalances cromosómicos. A la fecha contamos con aproximadamente 300 genes potencialmente marcadores de agresividad. La validación de los genes se está realizando mediante el uso de microarreglos de tejido de mediana densidad.

DESARROLLO DE UN MICROARREGLO DE TEJIDOS DE BAJA DENSIDAD PARA EL ANÁLISIS DE MARCADORES MOLECULARES

Piña Patricia*, **Hidalgo A***, **Alatorre B***, **Vázquez K***, **Pérez C***, **Vázquez G***, **Mantilla A****, **Lazos M *****, **Guerrero G******, **Salcedo M***
Laboratorio de Oncología Genómica UIMEO Hospital de Oncología *, Dpto. de Patología Hospital de Oncología CMN S XXI **, Dpto. Patología Hospital General de México SS***. Hospital de la Mujer SS.****

OBJETIVO: Desarrollar una alternativa en la construcción de microarreglos de tejidos a bajo costo para la validación de marcadores moleculares.

MATERIALES Y METODOS. Se utilizaron bloques de parafina en blanco en los cuales se realizaron orificios con una aguja para biopsia de médula ósea del número 14. Con esta misma, se obtuvieron cilindros de tejidos representativos de diversos bloques de tejidos incluidos en parafina, los cuales fueron inyectados en el bloque en blanco. Se incubaron 15 minutos a 60°C con el fin de homogeneizar el arreglo. Posteriormente se realizaron cortes seriados y se aplicaron diversas técnicas histológicas.

RESULTADOS. Se obtuvieron arreglos de tejidos en formatos de 5X5, 6X6, 9X8 cilindros, de los cuales se obtienen de 25 a 40 cortes de 5mm. Se lograron desarrollar diversas metodologías como tinción H-E, donde se demuestra buena preservación histológica, inmunohistoquímica e hibridación *in situ*, las cuales fueron de calidad satisfactoria.

CONCLUSIONES. El desarrollo de esta plataforma tecnológica “microarreglos de tejido de baja-mediana densidad”, ofrece una alternativa de bajo costo y calidad para la validación y análisis de marcadores moleculares en un gran número de tejidos.

ANÁLISIS *IN SILICO* Y ESTUDIO BIOINFORMÁTICO DEL TRANSCRIPTOMA MAMARIO PARA LA DETECCIÓN DE GENES ESTADIO ESPECÍFICOS EN CARCINOMA DE MAMA

Hidalgo Alfredo ^{1,2}, **Vázquez G** ^{1,2}, **Alatorre B** ^{1,2}, **Vázquez K** ^{1,2}, **López R** ^{1,2}, **Arreola H** ^{1,2}, **Cerón T** ^{1,2}, **Piña P** ^{1,2}, **Mantilla A** ³, **Alvarado I** ³, **Lazos M** ⁴, **Pérez C** ^{1,2}, **Salcedo M** ^{1,2}

1. Grupo Multidisciplinario de Oncología Genómica,
2. Laboratorio de Oncología Genómica,
3. Departamento de Anatomía Patológica, Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS,
4. Servicio de Patología, Hospital General de México SSA.

INTRODUCCION: El cáncer mamario es la neoplasia femenina más común y la primera causa de muerte en mujeres mundialmente. Para definir nuevos marcadores moleculares asociados a la carcinogénesis mamaria, analizamos bibliotecas de Análisis en Serie de Expresión Génica (SAGE) de tejidos mamaros en diferentes etapas de la progresión, usando análisis bioinformático.

HIPOTESIS: El análisis bioinformático de los transcritos expresados (transcriptoma) en cáncer de mama, permitirá detectar marcadores moleculares asociados a su progresión.

MATERIAL Y METODO: Las bibliotecas se obtuvieron en la página SAGEmap, incluyeron tejido epitelial normal (N=2), *ca. in situ* ductal (3), tumor de bajo grado (2), grado sin metástasis (1), alto grado metastático (2) y metástasis ganglionares (2). A partir de 869,181 SAGE tags (transcritos expresados) en las librerías, construimos una base de datos con 8,151 genes expresados durante la carcinogénesis y mapeados sobre el genoma humano. La construcción de la base de datos, el mapeo de los genes y el análisis bioinformática se completó utilizando herramientas disponibles en Internet. Se aplicaron análisis de agrupamiento jerárquico, mapas auto-organizados, análisis de significancia y análisis de rutas metabólicas.

RESULTADOS: Este análisis nos permitió obtener un grupo de 42 genes cuya expresión disminuye y 18 genes que elevan su expresión en las muestras neoplásicas, 19 genes asociados al carcinoma *in situ*, 45 genes a tumores de bajo grado, 12 a tumores con metástasis y 7 genes asociados a las metástasis. Estos genes constituyen candidatos a marcadores de progresión en cáncer de mama. Actualmente estamos validando estos marcadores sobre microarreglos de tejidos.

**DISEÑO DEL BIOCHIP DE DNA PARA EL
DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA MUTACIÓN
RET918 EN NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2B**

**Ruth Pacheco^{1,*}, Beatriz González¹,
María E. Medrano Ortiz²,
Rogelio Maldonado*, Salcedo M¹**

¹Lab Oncología Genómica, Unidad de Inv. Med. Enfermedades Oncológicas, Servicio de Endocrinología, Hospital de Oncología, CMN SXXI-IMSS, *Lab de ácidos nucleicos, ENCB-IPN.

INTRODUCCIÓN. Mutaciones puntuales específicas en los exones 10, 11, 13, 14 y 16 del oncogén RET se asocian al desarrollo de Neoplasia endócrina múltiple tipo 2B (NEM2B), tipo 2A (NEM2A) y Carcinoma medular tiroideo familiar (CMTF). Mediante el uso de técnicas moleculares, se realiza el diagnóstico de estas enfermedades en fase preclínica.

MATERIALES Y METODOS. Se diseñó e implementó un biochip para el diagnóstico molecular de la mutación 918RET en esta neoplasia. Se trabajaron los DNAs obtenidos de sangre periférica de 2 familias con NEM2B (10 individuos) y una familia con CMTF (10 individuos). Se amplificaron los exones 11 y 16 del gen RET mediante PCR, se adicionaron oligonucleótidos estabilizadores marcados en su extremo 5' con ³²P. La mezcla fue añadida al chip, que contiene sondas con las mutaciones puntuales específicas en estos exones, el sistema se reveló por autorradiografía.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES. Dos pacientes con NEM2B y 6 con CMTF mostraron hibridación con la sonda mutante y la silvestre, mientras que en los familiares la hibridación se observó solo con la sonda silvestre. El sistema desarrollado mostró la sensibilidad de la secuenciación además de ser económico y reutilizable.

**DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN FASE PRECLÍNICA
DEL CARCINOMA MEDULAR TIROIDEO FAMILIAR Y
ESTUDIO DE LA PENETRANCIA DE LA MUTACIÓN
634 TGC/TAC DEL ONCOGEN RET**

**Beatríz González^{1,2}, Alfredo Hidalgo¹,
Alejandra Mantilla¹, Ma. Elena Medrano¹,
José Tapia³, Brian Dawson⁴,
Sergio Rodríguez-Cuevas, Guadalupe
Quiñónez¹, Mauricio Salcedo¹**

¹U. Inv. Méd. Enf. Oncológicas, H. Oncología, CMNSXX-IMSS, ²Depto. Biomedicina Molecular, ³Depto. Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN, ⁴Dept. Pathology, Southwestern Medical Center, UT, Dallas, Tx, USA.

INTRODUCCIÓN. Mutaciones específicas en los exones 10, 11, 13 y 14 del oncogén RET se asocian al desarrollo de Carcinoma medular tiroideo familiar (CMTF), una neoplasia endócrina hereditaria con carácter autosómico dominante. El diagnóstico clínico se realiza mediante la detección de elevación de los niveles de calcitonina sérica. El diagnóstico molecular se realiza mediante detección de mutaciones en el oncogén RET.

MATERIALES Y METODOS. En este trabajo se analizó el DNA de sangre periférica de 55 individuos de una familia con antecedentes de CMTF. Se amplificó por PCR el exón 11 del oncogén RET, el producto amplificado se analizó por SSCP no radioactivo y secuenciación.

RESULTADOS. Se demostró la presencia de la mutación 634 TGC/TAC en 20 individuos, 8 con CMT, y 12 sin evidencia clínica de CMT, a 6 de estos individuos se les realizó tiroidectomía profiláctica; el análisis histopatológico reveló microcarcinoma (CMT). La penetrancia de la mutación fue del 80%, observándose una penetrancia de 45% a los 30 años, lo que sugiere el desarrollo de la neoplasia a edad temprana en los portadores de la mutación, recomendándose en estos casos la cirugía profiláctica.

CONCLUSIÓN. La detección de mutaciones en el oncogén RET y la alta penetrancia de la mutación, son un ejemplo del impacto del diagnóstico molecular en esta neoplasia.

**LOCALIZACIÓN Y EXPRESIÓN DE BETA-CATENINA
EN CARCINOMA DE LARINGE**

Dolores Aguilar-Cázares, Lissete Cristerna-Sánchez, Marfa Eugenia Vázquez-Manrique, Gonzalo Jiménez-Orci, José Sullivan López-González
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. SS. México.

INTRODUCCIÓN: La β -catenina forma parte del complejo de adhesión donde participan la E-cadherina y la β -catenina. Este complejo se encuentra en las uniones adherentes, lo que permite la cohesión célula-célula. Cuando la β -catenina no se encuentra en el complejo de adhesión, se transloca al núcleo permitiendo la expresión de genes específicos relacionados con la invasión y metástasis del tumor. El objetivo de este trabajo es estudiar la participación de la β -catenina en la diferenciación histopatológica del carcinoma de laringe.

HIPÓTESIS. La adhesión celular mediada por la β -catenina disminuye con respecto a la desdiferenciación de los carcinomas epidermoides de laringe.

MATERIALES Y METODOS: Se comparó la localización y el nivel de expresión de la β -catenina entre el epitelio normal (15 casos) y los carcinomas laríngeos en sus diferentes grados de diferenciación (38 casos), empleando un procedimiento inmunohistoquímico.

RESULTADOS: La β -catenina se localizó en la membrana celular en el epitelio normal y en los carcinomas de laringe bien diferenciados y moderadamente diferenciados. Una redistribución citoplasmática de la β -catenina se observó en los carcinomas pobremente diferenciados. Se observó una reducción en la expresión de la β -catenina que correlacionó con el menor grado de diferenciación tumoral.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: La localización y expresión anormal de la β -catenina correlacionó con la pérdida de la diferenciación de los carcinomas de laringe. La reducción en la expresión de la β -catenina puede disminuir la cohesión de las células tumorales, lo que pudiera promover el fenotipo invasivo del carcinoma de laringe.

EXPRESIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE ESTRÉS FISIOLÓGICO MICA Y MICB EN LAS LÍNEAS CELULARES CALO E INBL DERIVADAS DE CARCINOMA DE CÉRVIX POSITIVAS PARA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (HPV) PERO NO EN LÍNEAS NEGATIVAS PARA HPV

S. Bautista Castillo, C. Mendoza Rodríguez, L. Aguilar Santelises, A. García del Valle, I. Soto Cruz, J.F. Mendoza Rincón
Laboratorio de Oncología, FES Zaragoza, UNAM.

Los virus del papiloma humano tipo 16 y 18 (HPV1 y 18) son considerados como el principal agente etiológico en cáncer cervical. Sin embargo, existen factores genéticos que contribuyen a la predisposición y a la persistencia de la infección por HPV en el carcinoma cervical. Por otro lado, se ha demostrado claramente que variantes alélicas de los genes de los leucocitos humanos (HLA) están asociadas con las neoplasias cervicales. Esta fuerte asociación se ha encontrado principalmente con genes HLA de la región clase II. De manera adicional, existen reportes recientes de que el citomegalovirus humano (HCMV) puede aumentar la expresión de la proteína MICA. En este trabajo se decidió analizar si otros virus, en particular el HPV, está asociado a la expresión de las proteínas de estrés fisiológico MICA y MICB en células derivadas de carcinoma de cérvix positivas y negativas para HPV. Para ello, se utilizaron las líneas derivadas de carcinoma de cérvix CALO e INBL, ambas positivas para HPV 18 y se analizó mediante western blot la presencia de MICA y MICB utilizando anticuerpos específicos. Los resultados obtenidos muestran que efectivamente la presencia del HPV en las líneas CALO e INBL estimula la expresión de MICA y MICB pero esto no ocurre en las líneas negativas para HPV, C33-A y VIBO. Más aún, tanto en CALO como en INBL el anticuerpo anti-MICA revela 3 proteínas de peso molecular aproximado de 65kDa, 40 kDa y 30 kDa. Consideramos que el HPV pudiera inducir la expresión de las proteínas MICA y MICB y que probablemente este involucrado un mecanismo similar al que presenta la infección por HCMV