



DetECCIÓN Y SELECCIÓN DE GENES AFECTADOS POR CNAs COMO POTENCIALES BIOMARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD PARA DESARROLLAR LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE BAJO Y ALTO GRADO EN MUJERES MEXICANAS

Antonio-Guzmán Jaime Alberto, Martínez Escobar Alejandro, Ramón-Gallegos Eva *
 Departamento de Morfología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

Link de transmisión

<https://meet.google.com/hav-hnan-pev>

Resumen

La Secretaría de Salud en México mediante la NOM-014-SSA2-1994, tiene bien establecido los protocolos de diagnóstico de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo (LEIBG) y alto grado (LEIAG) como parte de la prevención del cáncer cervicouterino (CaCU). Los métodos de diagnóstico convencionales que se utilizan son la citología, colposcopia, biopsia y análisis histopatológico, sin embargo, no hay en México productos innovadores relacionados a ciertas variantes genéticas que podrían influir en la aparición, y persistencia de las lesiones premalignas del CaCU. El análisis de variantes genéticas como las aberraciones de número de copia (CNAs), permiten conocer el estado de susceptibilidad de las personas a ciertas patologías. LAS CNAs son deleciones y duplicaciones de secciones de cromosoma de 1 kb a 100 mb que afectan genes cuyo papel pueden estar relacionados a la aparición de patologías como EL CaCU y sus lesiones premalignas. El objetivo de este proyecto fue identificar y seleccionar genes afectados por CNAs como potenciales biomarcadores de la susceptibilidad a la aparición y persistencia de las LEIBG y LEIAG en mujeres mexicanas. para ello se extrajo el DNA de 5 mujeres integrantes de una familia (abuela materna, mamá, hermana 1, hermana 2 y hermana 3) y se digitalizó mediante el empleo del chip de Affymetrix Genome-Wide-human-SNP array 6.0, se buscaron con el programa Rawcopy las LOH que flanquean los genes cuyas funciones están asociadas a la susceptibilidad de progresión de CaCU a partir de LEIBG y LEIAG. Como resultado, se obtuvieron los genes seleccionados que fueron MYC, PIK3CA, ARID1A, YES1, CCND2 y SMAD2, dichos genes son de interés para validación mediante la técnica qPCR y su posterior utilización como biomarcador de susceptibilidad en muestras de DNA de mujeres con diagnóstico de LEIBG y LEIAG, el cual marcaría una ventaja considerable respecto a otras técnicas tradicionales al no ser invasivas y de análisis rápido.

Introducción

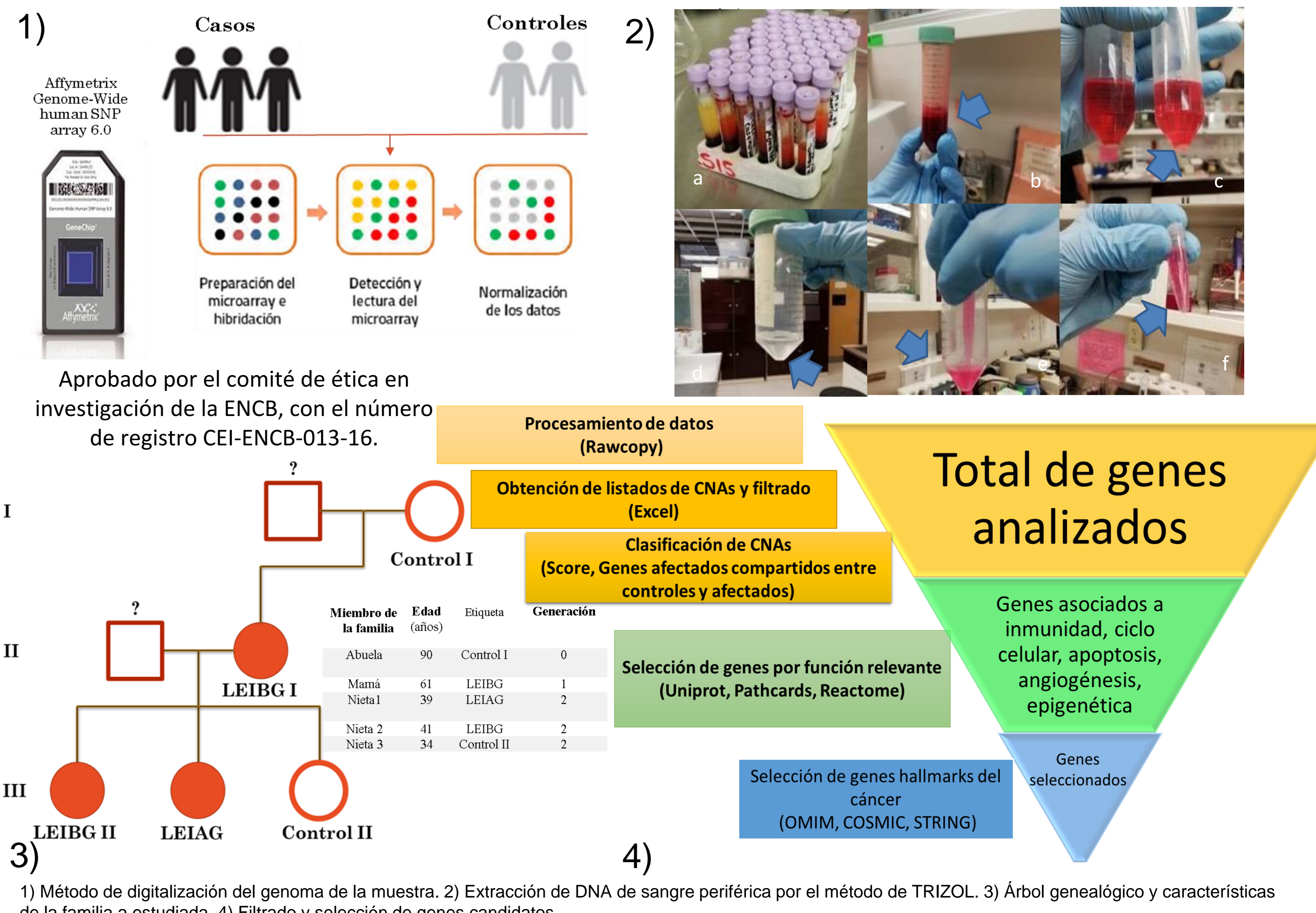
La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha reportado que el cáncer es la principal causa de muerte a nivel global, registrando 8.2 millones de muertes ocurridas en todo el mundo en el 2015. En México el cáncer cérvico uterino (CaCU), ocupa el cuarto lugar en incidencia y el décimo en mortalidad, este afecta principalmente a mujeres mayores de 25 años¹, los esfuerzos para combatirlo se realiza mediante programas de prevención y detección oportuna las cuales han sido sobrepasados por diversos factores socioeconómicos como la pobreza, la baja de cobertura médica, las zonas de difícil acceso, la educación y la pobre difusión de información². Previo a la aparición del CaCU existen una serie de lesiones denominadas lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) y alto grado (LEIAG). En este sentido una vez que se tiene alguna LEIBG y LEIAG, el tratamiento de acuerdo a la Norma oficial mexicana NOM-014-SSA2-1994 puede consistir principalmente en terapias como la conización, crioterapia o electrocirugía que llegan a ser tratamientos invasivos³, sin embargo, también existen terapias de mínima invasividad como el imiquimod que es un inmunomodulador, el 5-fluorouracilo que es tóxico y la terapia fotodinámica (PDT).

En la actualidad para conocer el estado de susceptibilidad de las personas a ciertas patologías como el CaCU se han relacionado con las aberraciones del número de copia (CNAs), las cuales son variaciones genéticas que consisten en pérdidas o ganancias de segmentos genómicos (1 kb a 100 mb), que en su versión patógena pueden afectar a genes de alta importancia como los *hallmarks* del cáncer. En el 20% de los individuos con patologías relacionadas al cáncer los CNAs pueden ser inserciones, eliminaciones, traslocaciones e inversiones del material genómico. Generalmente, la mayoría de las CNAs se presentan en regiones no codificantes del DNA, su consecuencia funcional es imperceptible y rara vez las mutaciones suceden en regiones codificantes de genes importantes (TSG y oncogenes). A nivel genómico los CNAs pueden dar como resultado la pérdida de heterocigocidad (LOH) o ganancia de ella al perder o ganar una copia de un alelo⁴. El poseer dos copias o alelos en un *loci* se define como homocigosidad, por ello una pérdida de heterocigocidad se define como la anomalía por el cual un locus pierde una de sus copias, los mecanismos por lo que se realiza son principalmente las deleciones directas, deleciones debido a reordenamientos desequilibrados, conversión génica, recombinación mitótica o pérdida de un cromosoma (monosomía). En el momento de la eliminación parcial o completa de un cromosoma, el cromosoma o segmento restante generalmente se duplica. Con la duplicación completa del material genético restante, el cariotipo puede parecer normal, aunque no se presenten genes normales. La pérdida de heterocigocidad es un acontecimiento genético frecuente en cuantiosos tipos de cáncer en el que la segunda copia de un gen (comúnmente un gen supresor de tumores) también se ha inactivado por otros mecanismos, como la mutación puntual o la hipermetilación⁵.

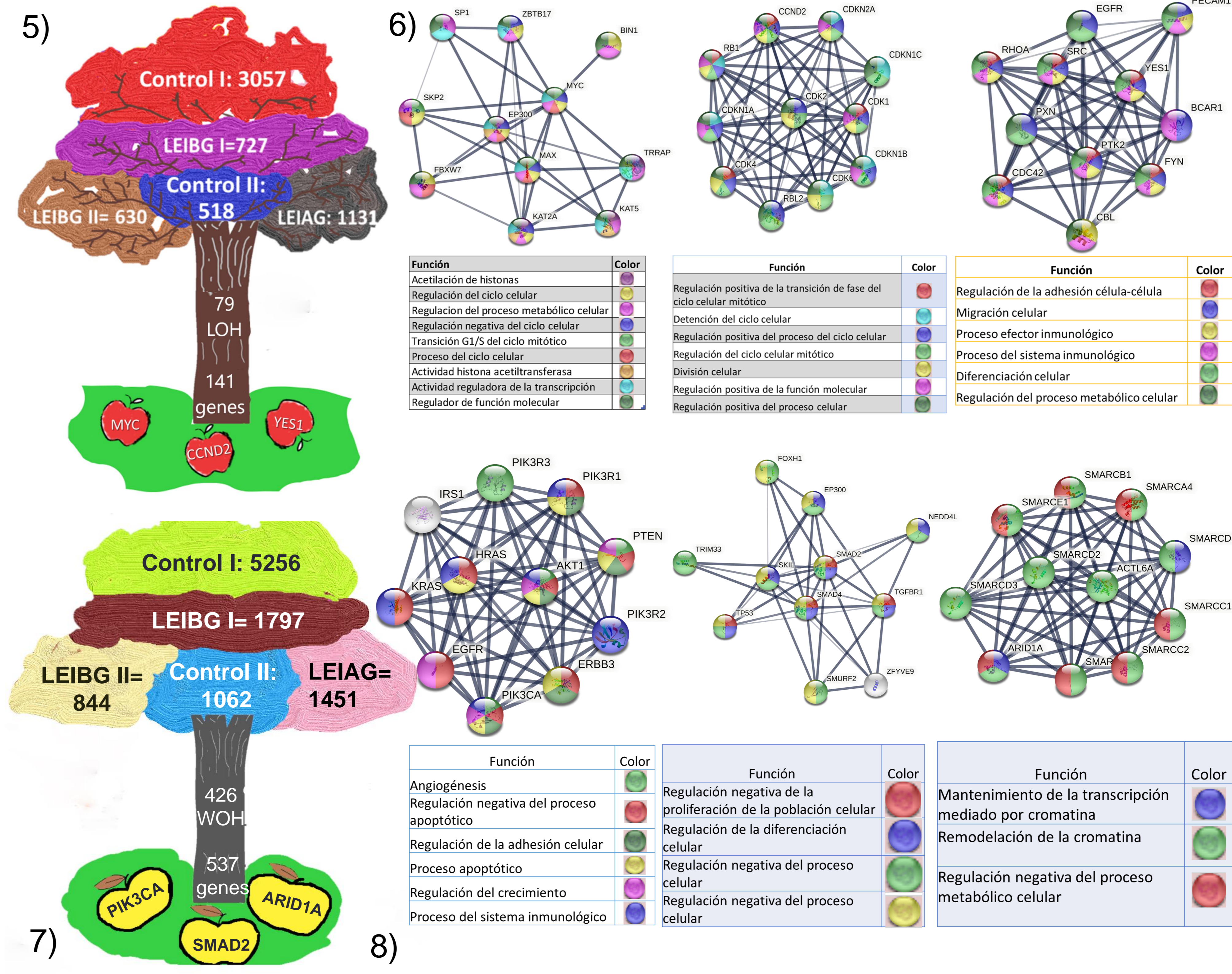
Objetivo

Identificar y seleccionar genes afectados por CNAs como potenciales biomarcadores de la susceptibilidad a la aparición y persistencia de las LEIBG y LEIAG en mujeres mexicanas

Metodología



Resultados



Conclusión

Se seleccionaron seis genes MYC, PIK3CA, ARID1A, YES1, CCND2 y SMAD2, como posibles biomarcadores de susceptibilidad en muestras de DNA de mujeres con diagnóstico de LEIBG y LEIAG, el cual marcaría una ventaja considerable respecto a otras técnicas tradicionales al no ser invasivas y de análisis rápido

Bibliografía

- Peña, A. J. M., Hernandez, A. M. J., & Basurto, L. P. (2017). Software para detección rápida de lesiones en el tracto genital femenino bajo, causado por virus de papiloma humano, a través de técnicas de fluorescencia y filtros. Revista Iberoamericana de Las Ciencias de La Salud, 6(11), 1-13.
- Samperio, C., & Salazar, C. (2019). Eficacia de las pruebas diagnósticas del Cáncer Cervicouterino y Virus del Papiloma Humano. Journal of Negative and No Positive Results, 4(5), 551-566. <https://doi.org/10.19230/ionnpr.2953>
- DOF. NORMA Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de cáncer del cuello del útero y de la mama en la atención primaria. [en línea] Ciudad de México, Mexico. [fecha de consulta 10 de Julio de 2019]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4866920&fecha=16/01/1995
- Wei, Y., & Huang, G. (2020). A Bayesian procedure for detecting copy number variations from sequencing read depths. Scientific Reports, 10, 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64353-1>
- Llobet, M. R. De. (2019). Analysis of the Impact of Population Copy Number Variation in Introns Analysis of the Impact of Population Copy Number Variation in Introns. Universidad Autonoma de Madrid.