



MUTACIONES EN EL GEN NOTCH-1 COMO POSIBLES POTENCIADORES DEL DESARROLLO DE CÁNCER CERVICO-UTERINO.

Fabiola León¹, Leticia Santos¹, Alfredo Loredo².

¹ División de Biología Molecular, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica A.C. IPICYT, Camino a la Presa San José 2055, Lomas 4ta sección, San Luis Potosí, S.L.P.

² Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, SLP, Mex.

Fax: 4448342010 email: fabiola@ipicyt.edu.mx

Palabras clave: Notch, Mutación, Cáncer.

Introducción. El cáncer cervicouterino (CaCU) es la segunda causa de muerte en mujeres a nivel mundial, esta asociado principalmente Virus de Papiloma Humano (VPH) en el 99% de los casos, siendo los mas oncogénicos los tipos 16, 18, 45 (1). En los diferentes tipos de cáncer, se han encontrado involucradas diversas vías de señalización celular, dentro de las cuales la vía de señalización Notch juega un papel fundamental en las diferentes etapas de desarrollo celular (2). En humanos existen cuatro genes Notch (1 al 4), los cuales están involucrados en algunos tipos de cáncer (tabla 1), en T-ALL, se ha reportado que mutaciones en el gen Notch 1, son las responsables del fenotipo neoplásico (3).

El objetivo de este trabajo es analizar si en CaCU, se encuentran presentes este tipo de mutaciones.

Materiales y métodos. Se analizaron 50 biopsias de CaCU, las cuales fueron proporcionadas por la Clínica de displasias del IMSS de San Luis Potosí, SLP, Mex. El DNA genómico se obtuvo según las instrucciones de Kit Ultraclean Tissue DNA isolation de MoBio. La detección de posibles mutaciones se realizó por RFLP's, amplificando dos fragmentos de los genes Notch 1 al 4 y el análisis de restricción se hizo con las enzimas *Bsa* I y *Msp* I, las muestras se analizaron en agarosa al 1.2 % con bromuro de etidíolo.

Resultados y discusión.

En el análisis de polimorfismos de los genes Notch en CaCU, solo se detecto presencia de mutaciones en el gen Notch-1 en el fragmento amplificado localizado en el dominio de hetero-dimerización.

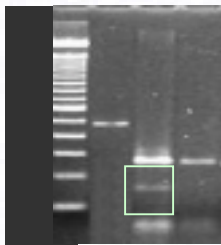


Fig. 1 Amplificación de Notch-1 y detección de la mutación. carril: 1 PCR, carril 2: restricción de PCR de biopsia lesión. Restricción de PCR de biopsia sana.

Tabla 1. Vía Notch y cáncer

Tumores	Componente involucrado
(T-ALL)	Notch-1(Translocación 7;9 (q34;q34.3))
Cáncer pulmonar	receptores Notch-1, -2 y -3
Cáncer de mama	Sobreexpresión Notch-1 y -2

En los genes Notch 2, 3 y 4 no se han encontrado hasta el momento patrones que indiquen la presencia de mutaciones, es importante destacar que la mutación encontrada en Notch-1 ocasiona un cambio a nivel aminoácidos de una leucina por una prolina, y lo mismo ocurre en el caso de T-ALL, el cambio de leucina por prolina también se ha reportado en los priones donde se sabe que esto, ocasiona un cambio conformacional de su estructura terciaria lo que provocar la aparición de la enfermedad (4). Estas proteínas en su forma patógena se multiplican exponencialmente al ponerse en contacto con las proteínas normales, ya que les inducen el cambio conformacional que las vuelve infecciosas. Es importante señalar que en otros estudios de la vía de señalización Notch, han reportado una sobreexpresión de los genes Notch, pero no se sabe que es lo que la induce, por lo que se especula que esta mutación pueda estar implicada.

Conclusiones.

Estudios preliminares indican las mutaciones en Notch-1 reportadas en T-ALL, también se encuentran presentes en CaCU y que pueden participar en el desarrollo y/o mantenimiento del fenotipo neoplásico.

Agradecimientos.

A CONACYT, por la beca No. 170605 otorgada para los estudios de doctorado.

Referencias.

1. Franco L. 2003. The epidemiology of cervical cancer. *The Cancer Journal* vol: 9 348
2. Miele L, 2005. Notch Signaling. *Clin Cancer Res* Vol 12(4)
3. Weng A, Aster J. 2004. Activating Mutations of NOTCH1 in Human T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *SCIENCE* Vol. 306.
4. Baakes M. 2007. Prions and prion diseases. *The FEBS journal* vol 274(3), 575.