



LOS ONCOGENES E6 Y E7 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 16 PROMUEVEN LA REGENERACIÓN EPITELIAL EN EL MODELO MURINO: K6b-E6/E7.

José Bonilla-Delgado^{1*}, Concepción Valencia-García², Arturo Luna-Andrade¹, Rodolfo Ocadiz-Delgado¹, Katarzyna Oktaba², Patricio Gariglio-Vidal¹ y Luis Covarrubias-Robles².

1. Departamento de Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N. D.F., México, México.
2. Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca, Morelos, México.

* piecito_2931@yahoo.com.mx, FAX: 50-61-39-31, Tel: 50-61-38-00, Ext.: 5310.

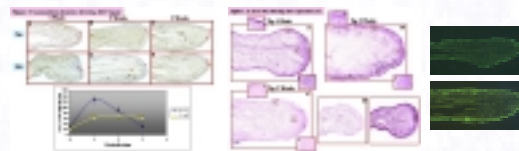
Palabras Claves: *Oncogenes, Citoqueratina 6b, Regeneración.*

Introducción. La reparación epitelial consiste de tres fases: 1) Fase inflamatoria, 2) De formación de tejido y 3) De remodelación de tejido (1). No obstante, cuando alguna de estas tres fases es deficiente o excesiva, se generan distintos tipos indeseables de cicatrización (1). Partiendo de un trabajo previo en ratones transgénicos (K6b-E6/E7), en el que se reportó el efecto de los oncogenes E6 y E7 sobre el ciclo del folículo piloso (2), nuestro grupo se interesó en el efecto que los oncogenes E6 y E7 puedan ejercer durante el proceso de sellado de heridas profundas cuando estos se controlan con el promotor de la citoqueratina 6 el cual es inducible a daño (3). Nuestros resultados demuestran que los oncogenes E6 y E7 logran acelerar y eficientizar el tiempo de sellado en epidermis de oreja mediante un aumento en el número de células proliferativas en estratos suprabasales y mediante una disminución en los niveles de apoptosis. Los resultados sugieren además, que este efecto comienza a disminuir tras una semana de sufrir la lesión, conjuntamente con la disminución del RNA mensajero de E6 y E7. Nuestros datos sugieren que los oncogenes E6 y E7 son capaces de optimizar el proceso de reparación epitelial en heridas profundas cuando su expresión es inducible.

Metodología: Se realizaron heridas profundas en piel dorsal y oreja de ratones transgénicos (K6b-E6/E7) y silvestres (FvB) mediante un orador y el análisis histológico se realizó mediante una tinción Hematoxilina-Eosina. Para demostrar la presencia y expresión de los oncogenes nos valimos de la técnica de PCR *in situ* y RT-PCR *in situ* en muestras incluidas en parafina, asimismo, analizamos dos proteínas marcadoras claves que se regulan de manera negativa y positiva (respectivamente) tras la infección por HPV-16

(p53 y p16) mediante inmunohistoquímica. Para medir los niveles de apoptosis se utilizó la técnica de TUNEL.

Resultados y Discusión:



El modelo murino K6b-E6/E7 fue capaz de regenerar una lesión profunda sin desarrollar cicatrices hipertróficas o queloides. Los resultados de la detección de Ki67 y de incorporación de BrdU (1era) demuestran que la proliferación inducida por los oncogenes ocurre en estratos suprabasales de la epidermis interfolicular y concuerda con los resultados obtenidos por RT-PCR *in situ* (2da) para detectar la expresión a nivel de mRNA de E6/E7 y K6b. Tanto la proliferación celular como la expresión del RNA mensajero de E6/E7 disminuyen a la tercer semana post-herida, asimismo, el patrón de infección característico de una infección por HPV-16 son evidentes durante la primera semana post-herida pero regresan a su normalidad una vez finalizada la expresión de la citoqueratina 6b (3era).

Bibliografía.

1. Martin P. (1997) **Wound Healing-Aiming for Perfect Skin Regeneration**, *Science* 276: 75-81.
2. Escalante-Alcalde D., Recillas-Targa F., *et al.* (2000) **Expression of E6 and E7 Papillomavirus Oncogenes in the Outer Root Sheath of Hair Follicles Extends the Growth Phase and Bypasses Resting at Telogen.**, *Cell Growth & Differentiation* 11: 527-539.
3. Fuchs E., (1998) **A Structural Scaffolding of Intermediate Filaments in Health and Disease**, *Science* 279: 514-519.