

CARACTERIZACION DEL EFECTO ANTIONCOGENICO DEL PRODUCTO Uri-H SOBRE LOS ONCOGENES VIRALES E6 Y E7 EN LINEAS CELULARES DERIVADAS DE CANCER CERVICOUTERINO (HeLa) Y SOBRE EL ONCOGEN CELULAR *c-myc*.

Correa Rivera C.¹, Marroquín-Chavira A.² García Villa E³, Ocádiz Delgado R², Gariglio Vidal P^{2,3}, Benitez de la Garza G¹, Villanueva Rodríguez R¹. cecorivera@yahoo

¹Probiomed; PIBioM, ²CICATA-IPN; Depto. De Genética y Biol. Mol., ³CINVESTAV-IPN

Introducción

El Cáncer Cérvico-Uterino (CaCu) es un problema de Salud Pública, en México cada dos horas muere una mujer por CaCu, ocupando el primer lugar en las neoplasias del sexo femenino, con más de 15 mil casos nuevos y 4,500 muertes por año, por lo que resulta necesario optimizar las medidas de prevención y diagnóstico, así como mejorar los enfoques terapéuticos [1]. Se conoce que el virus del Papiloma Humano (HPV) está implicado en el desarrollo del CaCu, principalmente los HPV de alto riesgo tipos 16 y 18. Estos virus infectan diferentes epitelios escamosos, inducen hiperplasia y bloquean la diferenciación celular [2]. Los HPV codifican las oncoproteínas E6 y E7, las cuales se encuentran expresadas consistentemente en carcinomas cervicales HPV-positivos. Se ha demostrado que la expresión de E6 y E7 es suficiente para la immortalización de cultivos primarios de células epiteliales humanas, y que la expresión constante de estas dos proteínas es necesaria para el mantenimiento del estado transformado, al unirse e inactivar a las proteínas a las proteínas p53 y pRb [3].

Objetivo

Con el propósito de diseñar nuevas estrategias para el tratamiento y prevención de CaCu, se analizó el efecto de dos lotes del Uri-H, producto heparínico (glicosaminoglicano de secuencias repetitivas de unidades disacáridas formadas por un ácido urónico y una glucosamina) obtenido en los laboratorios Probiomed; propuestos como anticancerígenos (AC1-AC2) sobre la expresión de los oncogenes E6 y E7 del HPV 18 así como del oncogen *c-myc*.

Metodología

Este análisis se realizó en células HeLa a diferentes concentraciones de los productos AC1 y AC2. El efecto de los productos sobre la expresión de los genes E6, E7 y *c-myc* se observó por RT-PCR semi-cuantitativo comparado con la expresión de un control interno (β 2-microglobulina). Como controles negativos se utilizaron las líneas celulares SW13, derivada de adenocarcinoma adenocortical y C33A derivada de cáncer cervical que no tiene integrado el HPV.

Resultados

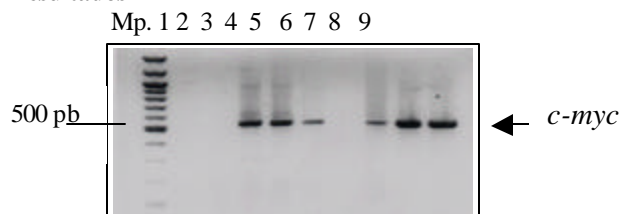


Fig. 1. Detección de la expresión de *c-myc* por RT-PCR

Donde:

1. Marcador de 100 pb, 2.Céls. HeLa tratadas con Uri-H lote AC1, 3.Céls. tratadas con Uri-H lote AC2, 4.Céls. sin tratamiento, 5.Céls HeLa tratadas con Ac. Retinoico, 6.Control negativo sin templados, 7.Céls SW13; 8.Céls. C33A y 9.Control Positivo.

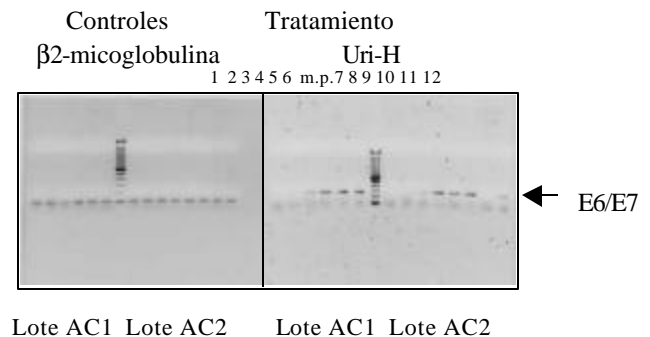


Fig. 2. Análisis de la expresión de E6/E7 en células HeLa por RT-PCR

Donde:

1.HeLa+Uri-H 1mg/ml, 2.HeLa+Uri-H 0.5mg/ml, 3.HeLa+Uri-H 0.25mg/ml, 4.HeLa+Uri-H 0.125mg/ml, 5.HeLa+Uri-H 0.62mg/ml, 6.control, 7.HeLa+Uri-H 1mg/ml, 8.HeLa+Uri-H 0.5mg/ml, 9.HeLa+Uri-H 0.25mg/ml, 10.HeLa+Uri-H 0.125mg/ml, 11.HeLa+Uri-H 0.62mg/ml, 12.control.

Conclusión

Los resultados indican que los productos AC1 y AC2 tienen la capacidad de abatir la expresión de los oncogenes analizados, sin alterar la expresión constitutiva de otros genes ni modificar la tasa de crecimiento celular. Con base en los resultados obtenidos, se sugiere que los productos empleados en el estudio parecen disminuir selectivamente la expresión de los oncogenes E6, E7 y *c-myc* lo que podría convertirse en una herramienta valiosa para el tratamiento del CaCu.

Agradecimiento:

Ing. Jaime Uribe de la Mora (director general de PROBIOMED) y Alejandra Zuñiga P.

Bibliografía

1. Mohar A, E. Lazcano, P. Gariglio, et al. 1999. Carcinoma cérvico uterino en México: una perspectiva multidisciplinaria. En: *Diés Problemas de Salud Pública (JR de la Fuente y J Sepulveda, compiladores)* Fondo de Cultura Económica. Pp. 187-208.
2. Bosch FX, MM Manos, N Muñoz, et al. 1995. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. IBSCC Study Group. *J Natl Cancer Inst* 87; 796-802.
3. zur Hausen H. 1996. Papillomavirus infections-a major cause of human cancers. *Biochem Biophys Acta* 1288; F55-F78