

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



\*ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS "S" Y "Z" DE ALFA-1-ANTRIPSINA Y  
TNF-ALFA- 308 G> A CON LESIONES INTRAEPITELIALES Y CACU DEL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO UANL.\*

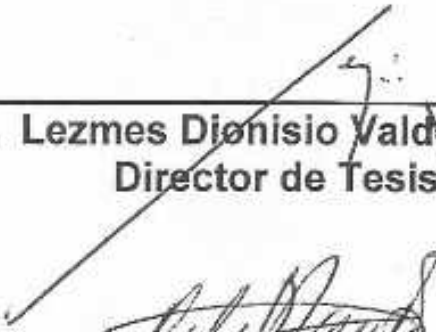
POR

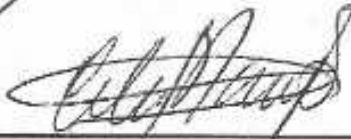
DR. JOSÉ ANTONIO BUENFIL LOZANO


COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN GINCECOLOGÍA Y OBSTETRICIA


FEBRERO ,2016


**Aprobación de la tesis:**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Lezmes Dionisio Valdez Chapa**  
**Director de Tesis**

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. Celia Nohemí Sánchez**  
**Asesora de Tesis**

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. Sci. Geraldina Guerrero González**  
**Asesora de Tesis**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Neri Álvarez Villalobos**  
**Asesor analista de Tesis**

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. med. Raquel Garza Guajardo**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## CAPÍTULO I

Los polimorfismos en el gen de alfa-1-antitripsina y factor de necrosis tumoral se han asociado para el desarrollo de cáncer cervicouterino.

La frecuencia de polimorfismos en población sana del Noreste de México es de: AAT /// IPMS es de 1.5% y de TNF /// 308 G>A es de 2.4%

Materiales y Métodos: Es un estudio transversal, prospectivo participaron 182 pacientes con CaCU, 59 diagnosticadas con cáncer In situ, 44 en estadio I, 36 en estadio II, 34 en estadio III, 9 en estadio IV. Las muestras fueron procesadas mediante PCR para AAT y detección de alelos 1/2 de TNF. Para el análisis estadístico se usó el programa Golden Helix.

Resultados: La frecuencia de presentación del polimorfismo para Alfa-1-AT /// IPMS fue de 4% y para TNF /// 308 G>A de 9.9%.

Referente a la correlación clínica del estadio clínico de la enfermedad con la detección de este polimorfismo: (ver figura 5) Para AAT1 **genotipo AA (normal)**, la media (línea roja) está en estadio clínico "1" y la distribución (50% de todas las pacientes con ese genotipo) del genotipo va desde estadio "0" (carcinoma in situ), hasta estadio "2". Para el **genotipo AT (polimorfismo)**, la **media es "2"**, la distribución de 2 al 3, y ninguno de los pacientes con este genotipo están en estadio 0 a 1 o mayor de 3. Para TNF el genotipo **GG (normal)** la media se encontró en estadio clínico "1" y la distribución va desde el 0 hasta el 4. Y para el genotipo **AG (polimorfismo)**, la media se encontró en **estadio clínico "1"** con mayor distribución del 0 hasta el estadio clínico 1; por lo que tiene relevancia ya que no se encontró una distribución estadio clínico más avanzado en pacientes con el polimorfismo en TNF.

Conclusiones: existe una diferencia estadísticamente significativa para AAT ( $p= 0.053$ ) pero no para TNF .

AAT MS se encontró una mayor frecuencia en estadios avanzados de la enfermedad (II y III, 7 pacientes en total, contra uno en estadio 0 y ninguno en estadio I y IV), y para TNF1/TNF2 en estadios tempranos (14 pacientes en estadios I y II, vs 4 pacientes en estadios 0, III y IV).

## CAPÍTULO II INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix (CaCU), incluye las neoplasias malignas que se desarrollan en la porción del epitelio escamoso a invasión del tejido fibromuscular del inferior del útero que se proyecta dentro de la vagina.

El cáncer cervicouterino es el segundo más común en las mujeres. La mayoría de los casos se deriva de la infección por el VPH. Como en otros cánceres, es de inicio asintomático. La detección temprana y oportuna es esencial y se realiza por medio de citología cervical.<sup>1</sup>

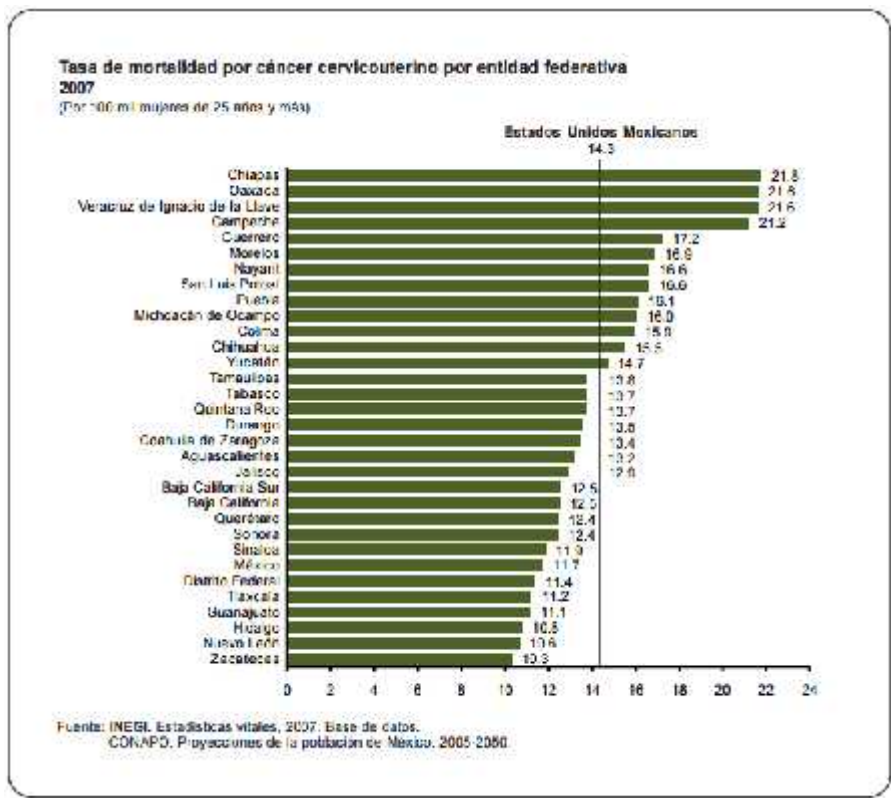
Se estima que 14.3 por cada 100 000 mujeres mueren a causa de esta enfermedad en México según el INEGI 2009.<sup>figura 1</sup> siendo los estados con mayor mortalidad registrada a causa de esta entidad Chiapas, Oaxaca, Veracruz y Campeche.<sup>2, 3, 4</sup>

Teniendo en cuenta la gran tendencia al aumento de esta enfermedad mortal, se busca **algún factor de riesgo o en algún predictor**, con el cual el clínico se pueda orientar.

Los factores de riesgo son: Inicio de vida sexual a temprana edad, múltiples parejas sexuales, tabaquismo, infección por VPH, **polimorfismos de AAT que causan déficit en AAT en suero, polimorfismos en el TNF.**<sup>8, 9, 10, 13, 14, 15, 16</sup>

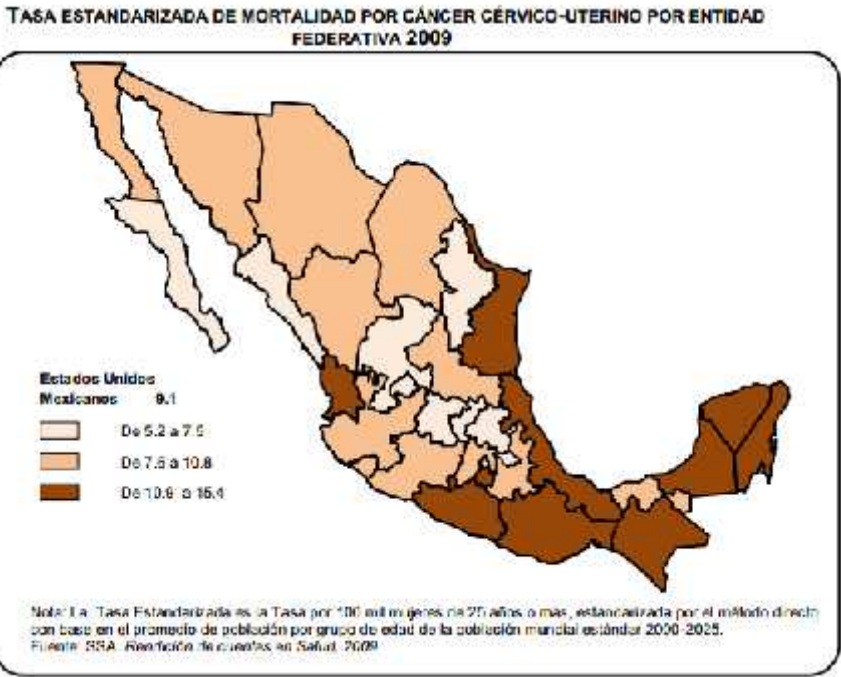
La fisiopatología del CaCU se origina en la unión escamocolumnar a partir de una lesión displásica previa, que en la mayor parte de los casos sigue a la infección con VPH.

Figura 1



Los serotipos oncógenos de VPH pueden integrarse al genoma humano;

como re-  
virus rep-  
E6 y E7  
proteína  
proteína



permiten al  
s proteínas  
une con la  
une con la  
estudiados  
epidérmico

E)  
como la  
que se re-

Cuadro

Factor molecu

Ciclina D1

celular

neoplasia intracelular, aumento de expresión en cánceres.

impacto en el

minuida en

P16	Regulación del ciclo celular	Expresión excesiva en displasias y cánceres cervicouterinos.
PTEN	Gen supresor tumoral candidato	Cambios epigenéticos y pérdida de expresión génica en los cánceres cervicouterinos.
clAP1	Supresión de apoptosis	La expresión excesiva en células cancerosas es un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de la enfermedad
COX-2	Induce la actividad de la ciclooxigenasa	Expresión excesiva en neoplasia intracelular 3
EGFR	Receptor para cinasa de tirosina	La expresión excesiva se relaciona con menos supervivencia libre de enfermedad cuando se vincula con expresión excesiva de COX-2
HLA	HLA*A201, HLA-B7 y DQB1*0302	Alteración de respuesta inmunitaria del hospedador.
<p>***clAP1 = inhibidor celular de la proteína 1 de apoptosis; CIN= neoplasia intraepitelial cervical; COX-2 = ciclooxigenasa – 2; EGFR = receptor para el factor de crecimiento epidérmico; HLA = antígeno leucocítico humano; PTEN = homólogo de fosfatasa y tensina borrado en el cromosoma 10.</p>		

El patrón de crecimiento del cáncer puede ser exofítico cuando la lesión tumoral se proyecta hacia la vagina, endofítico cuando se observa una úlcera a nivel de cérvix. La diseminación puede ser por mecanismo local, vascular y linfático. <sup>18</sup>

Los estadios clínicos están basados en lo establecido por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (**FIGO**) <sup>cuadro 2</sup>. Donde los índices de supervivencia con cáncer cervicouterino dependerán de la etapa en la que se diagnostique, teniendo a los pacientes en estadios IA 100% a supervivencia a 5 años, para los IB es de 88%, los IIA 68%, IIB 44%, III 18-39 % y IV de 18-34%. <sup>17</sup> Por esto es sumamente importante la detección en etapas tempranas. <sup>18</sup>

### Cuadro 2 Clasificación de CaCU FIGO

ETAPA	DESCRIPCIÓN
I	Tumor confinado al cuello uterino
IA	Tumor con invasión diagnosticado por Patología con una profundidad máxima de 5 mm medida desde la capa basal y una extensión horizontal menor o igual a 7 mm

IA1	Invasión estromal menor o igual a 3 mm y extensión horizontal menor o igual a 7 mm.
IA2	Invasión estromal menor o igual a 3 mm pero menor a 5 mm y extensión horizontal menor o igual a 7 mm
IB	Tumor clínicamente visible confinado al cérvix.
IB1	Menor a 4 cm.
IB2	Mayor a 4 cm
II	Tumor que se extiende más allá del cuello uterino sin llegar a la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.
IIA	Tumor que invade fondos de saco vaginal sin invasión parametrial
IIA1	Tumor menor a 4 cm
IIA2	Tumor mayor a 4 cm
IIB	Tumor con invasión parametrial, sin llegar a la pared pélvica.
III	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o involucra el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis, riñón excluido o disfunción renal.
IIIA	El tumor involucra el tercio inferior de vagina y no a la pared pélvica.
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y / o causa hidronefrosis, riñón excluido o disfunción renal.
IV	El tumor se extiende fuera de la pelvis o presente involucro comprobado por biopsia de la mucosa vesical o rectal. Edema buloso se considera enfermedad metastásica
IVA	El tumor invade a la mucosa de la vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera.
IVB	EL tumor invade a la mucosa de la vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera.

Los polimorfismos se refieren a la existencia de una población a múltiples alelos en un mismo gen. Estos, tienen la capacidad de influenciar la presentación de la enfermedad, así como funcionalmente o los productos derivados como también las respuestas a medicamentos. Se incluyen las variables de sustitución de una base, delaciones, inserciones o repeticiones dentro del material genético productor. <sup>5</sup>

LA AAT [figura 2](#) está formada por 394 aminoácidos y tres cadenas laterales carbohidratadas. La proteína está codificada en el extremo distal del brazo largo del cromosoma 14. Su tamaño y estructura molecular condiciona su difusión a los tejidos, de manera que su concentración en el pulmón es el 10% de la



concentración plasmática. El centro activo de la molécula comprende el fragmento situado entre los aminoácidos 358 y 363. La metionina 358 y la serina 359 son fundamentales para la acción sobre la proteasa diana.<sup>5, 7, 8</sup>

La AAT, es producida por los hepatocitos y el inhibidor de proteasa más abundante del suero humano y la principal defensa del pulmón en contra de la elastasa. Circula en concentraciones entre 120 y 220 mg/dl medidas por nefelometría. En condiciones normales, el hígado secreta 34 mg/kg/24 horas, pudiendo incrementarse entre 3 y 5 veces en procesos inflamatorios, tumorales e infecciosos. Está distribuida el 40% en el suero y el 60% restante en el espacio extravascular.

La AAT se analiza por electroenfoque. La proteína es pasada por un gradiente de pH. Como es una proteína neutral, esta no se desliza demasiado y se denomina "M". Las variantes son menos funcionales y se denominan A-L y N-Z, dependiendo si se desplazan distales o proximales a la banda M. Estas variaciones se significan deficiencia/alteraciones de AAT. Como cada persona tiene dos copias de mismo gen; esto significa que tendrá dos bandas, en el caso de "AAT MM" es normal.<sup>5, 7</sup>

Los niveles séricos de AAT dependen del polimorfismo; teniendo un fenotipo de bandas normal "MM" se producirá el 100% AAT funcional en suero, un fenotipo "MS" producirá solo el 80% funcional, los tipos "SS, MZ" producirán solo el 60%, en el tipo "SZ" solo el 40% y en el caso más grave "ZZ" solo el 10 al 15%.<sup>5, 7</sup> Las enfermedades relacionadas con la deficiencia de AAT, son fibrosis quística y cirrosis hepática, que son enfermedades que se presentan en la infancia con un pronóstico de vida. desfavorable.<sup>9, 12</sup>

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF ) es miembro de un grupo de otras citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria. Es una hormona glucopeptídica formada por 185 aminoácidos, que procede de un propéptido formado por 212 aminoácidos. Algunas células sintetizan isoformas

más cortas de la molécula. El gen de TNF está ubicado en el cromosoma 6, región 6p21. <sup>11, 12, 16</sup>

La liberación de TNF- produce activación local del endotelio vascular, liberación de óxido nítrico con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B. También aumenta la activación y adhesión plaquetarias, y probablemente la oclusión vascular sea la causa de la necrosis tumoral, de donde proviene su nombre. Las funciones del TNF se deben a su unión a 2 receptores celulares diferentes que se localizan en diferentes células como neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos. Además, estos receptores se encuentran en forma soluble en el suero y en el líquido sinovial. Aunque localmente los efectos del TNF- son beneficiosos, cuando el TNF actúa por todo el organismo tales efectos son desastrosos, provocando síndromes como el shock séptico y la coagulación intravascular diseminada.

El TNF el polimorfismo 308 G>A in vitro ha mostrado aumento de producción de TNF- posterior a estimulación con lipopolisacáridos, que pudieran influir en el aumento sobre los niveles de expresión y de producción endógena de TNF- .<sup>17</sup>

#### Estadísticas en México:

En el año 2008 se publicó una investigación donde se encontró que la frecuencia de polimorfismos en una población sana en el noreste de México es 1.5% de polimorfismos AAT MS. Ningún polimorfismo del alelo Z, y la frecuencia para TNF es de 2.4%. Este estudio se basó de 103 muestras en pacientes, de población sana, el cual solo fue como un estudio estadístico.<sup>11</sup>

Esto nos lleva a la pregunta; ¿Se verá relacionado estos polimorfismos como un predisponente del proceso multifactorial para el desarrollo del cáncer cervicouterino?

En este proyecto de Tesis la principal justificación es que la deficiencia de la proteína AAT es un factor de riesgo para el desarrollo de CaCU; y los polimorfismos en las secuencias para AAT disminuyen su concentración en suero. Asimismo, los polimorfismos de TNF aumentan el riesgo a desarrollar CaCU.

### **CAPÍTULO III**

#### **HIPÓTESIS**

H 1

El polimorfismo “S” y “Z” de la AAT y de TNF 308 G>A se asocian con una predisposición de desarrollar lesiones intraepiteliales hasta de CaCU.

H 0

El polimorfismo “S” y “Z” de la A1AT y de TNF 308 G>A no se asocian una predisposición de desarrollar lesiones intraepiteliales hasta de CaCU.

## **CAPÍTULO IV**

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo principal:**

Determinar la asociación de polimorfismos “S” y “Z” de Alfa-1-Antripsina y de TNF alfa 308 G>A con lesiones intraepiteliales y CaCU del Hospital Universitario UANL.

#### **Objetivos particulares:**

1. Valorar la frecuencia de variación de polimorfismos “S” y “Z” A1AT y de TNF alfa 308 G>A en pacientes con lesiones intraepiteliales y CaCU en pacientes del HU-UANL.
2. Valorar si existe correlación entre la gravedad de la lesión y los polimorfismos.

## CAPÍTULO V

### MATERIAL Y MÉTODOS

En un estudio prospectivo, transversal, de cohorte realizado en el departamento de ginecología del HU-UANL, se reclutaron personas que acudieron a consulta con diagnóstico de lesiones cervicales intraepiteliales ya sean bajo o alto grado, incluso cáncer cervicouterino en cualquier estadio. Se excluyeron aquellas pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

#### *Tamaño de muestra.*

A un 95% de confianza con un error alfa de 5% y tomando en cuenta la prevalencia de polimorfismos “S” y “Z” AAT y TNF en pacientes sanas, se calculó un tamaño muestral de 182 pacientes, basados en el artículo previo de polimorfismos en pacientes de población sana del noreste de México. [Figura 3](#)

#### *Recolección de muestra.*

Se realizó una única toma de sangre periférica en un tubo de ensayo con 5 ml, que posteriormente se almacenó a -4 grados C y se procesó mediante PCR.

#### *Metodología de PCR*

Las condiciones para la reacción de PCR para ambas variantes y el programa de PCR en el termociclador PTC 100 de MJ Research fueron:

#### **Condiciones del PCR para AAT**

<b>Reactivo</b>	<b>Concentración Final</b>
Amortiguador 10X	1X
Iniciador AATS-F	1 mM
Iniciador AATS-R	1 mM

MgCl <sub>2</sub>	2 mM
dNTP's	0.2 mM
Taq DNA polimerasa	2.5 U
DNA	0.2-1 mg
Agua ultrapura estéril	CBP 25 µl

Condiciones del PCR para AATZ

<u>Reactivo</u>	<u>Concentración Final</u>
<u>Amortiguador 10X</u>	<u>1X</u>
<u>Iniciador AATZ-F</u>	<u>0.5 mM</u>
<u>Iniciador AATZ-R</u>	<u>0.5 mM</u>
<u>MgCl<sub>2</sub></u>	<u>1.5 mM</u>
<u>dNTP's</u>	<u>0.2 mM</u>
<u>Taq DNA polimerasa</u>	<u>2.5 U</u>
<u>DNA</u>	<u>0.2-1 mg</u>
<u>Agua ultrapura estéril</u>	<u>CBP 25 µl</u>

**Programa de ciclos de la PCR para AATS/Z.**

<b>o</b>	<b>Pas</b>	<b>Temperat</b>	<b>Tiempo</b>
		<b>ura °C</b>	
1		94	5 min
2		94	30 seg
3		57	30 seg
4		72	30 seg
5	35 ciclos al paso 2		
6		72	10 min

La identificación de las versiones normal y mutante de los alelos S y Z de AAT se realizó mediante digestión con la enzima de restricción *Taq I*, para lo cual se sometió a digestión 6 mL de producto amplificado con 4 U de *Taq I* (20 U/ mL) y se incubó a 65°C durante toda la noche.

Las digestiones se analizaron en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio. Se comparó contra el marcador de pares de bases pBS + *Msp I* y producto amplificado sin digerir. La imagen fue documentada en el sistema de foto documentación ultravioleta.

### **Identificación del polimorfismo -308 G/A del promotor del gen que codifica para TNF $\alpha$**

La identificación de los alelos TNF1 (G) y TNF2 (A) del promotor del gen de TNF , la reacción de PCR y el programa de PCR en el termociclador Bio Rad.

### **Condiciones de la PCR para la detección de los alelos TNF1/TNF2**

Reactivo	Concentración Final
Amortiguador 10X	1X
Iniciador TNF308-F	0.5 mM
Iniciador TNF308-R	0.5 mM
MgCl <sub>2</sub>	1.5 mM
dNTP's	0.2 mM
Taq DNA polimerasa	2.5 U
DNA	0.2-1 mg
Agua ultrapura estéril	CBP 25 $\mu$ l

Programa de ciclos de la PCR para TNF1/TNF2.

Paso	Temperatura °C	Tiempo
------	----------------	--------



1	94	5 min
2	94	30 seg
3	61	30 seg
4	72	30 seg
5	40 ciclos al paso 2	
6	72	10 min

La identificación de las versiones normal (G) y mutante (A) del polimorfismo -308 se realizó por digestión de 6 microL de producto amplificado con 0.3 U de la enzima Nco I (5 U/microL) y se incubó a 37 C durante toda la noche. Los productos de las digestiones se analizaron en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio. Se comparó contra el marcador de pares de bases pBS Msp I, y producto amplificado sin digerir. La imagen se podrá documentar en el sistema de foto documentación UVP.

El análisis estadístico:

Se utilizó el software Ms Excel 360, para recopilación de datos. Posteriormente se utilizó el software Golden Helix, para la elaboración del análisis estadístico. Se analizaron las variables de edad, gesta, partos, cesáreas, abortos, edad de menarca, inicio de vida sexual, estadio clínico, tratamiento, edad de diagnóstico, recidivas e índice de masa corporal. Las variables demográficas fueron analizadas de manera descriptiva, utilizando frecuencias, media y mediana, con rango o desviación estándar.

## **CAPÍTULO VI RESULTADOS**

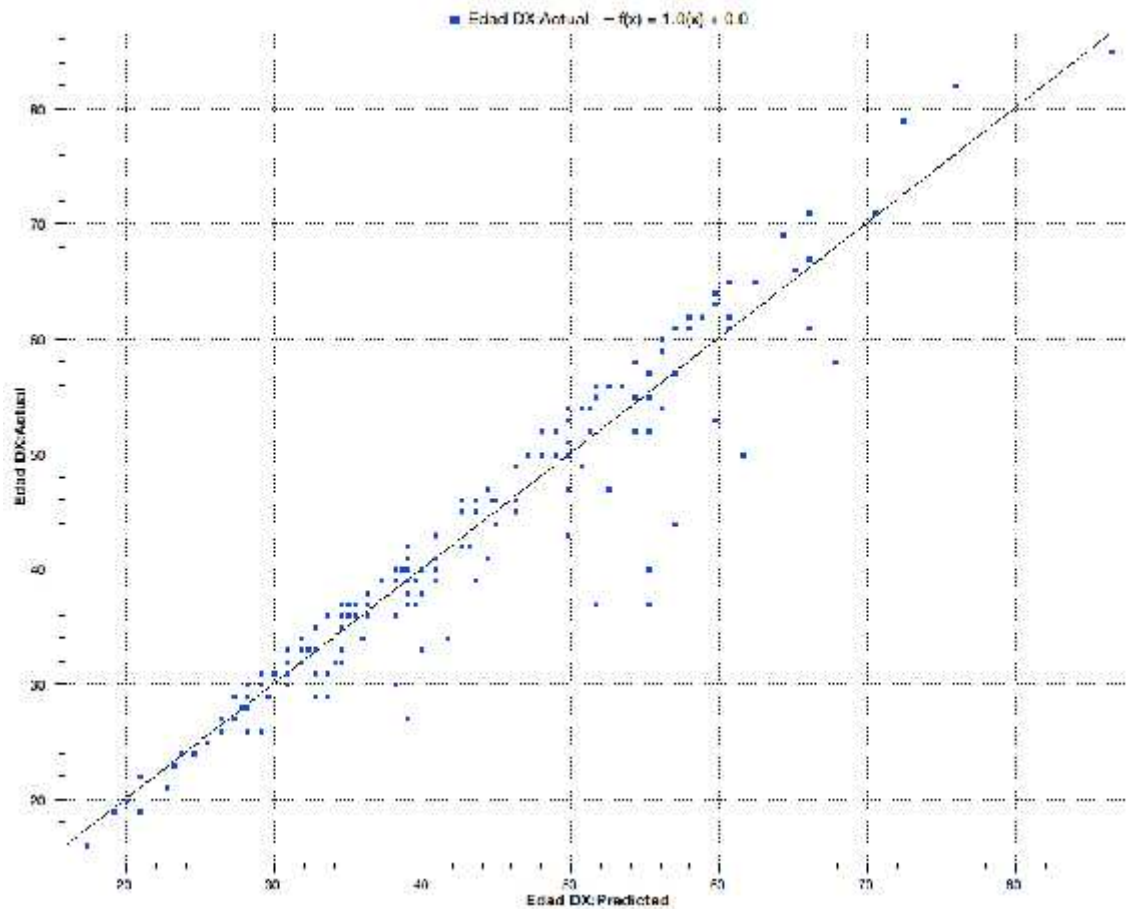
Se estudió una población total de 182 pacientes con diagnóstico de Cáncer cervicouterino: de los cuales 59 fueron in situ, 44 en estadio clínico I, 36 en estadio clínico II, 34 en estadio clínico III, 9 en estadio clínico IV, con una mediana de edad de 42 años. [cuadro 3](#).

**Cuadro 3 TABLA DEMOGRÁFICA.**

Column	Lower Outlier Threshold	Minimum	Q1	Median	Mean	Q3	Maximum	Upper Outlier Threshold	IQR	Variance	Standard Deviation	CV %	Sum
EJAU	5.63	18	35.25	42	45.42	55	34	84.63	19.75	151.155	13.827	30.44	8265
Grasa	2.6	0	2	4	4.02	5	10	9.6	3	0.067	0.422	60.22	712
Puntos	2.6	1	2	3	3.75	5	12	9.6	3	6.549	2.366	62.82	556
Uterinos	-0.5	1	1	1	1.18	2	3	3.5	1	1.146	1.071	60.27	115
Abonco	1	1	1	1	1.25	1	1	1	0	0.513	0.737	51.67	62
ETAT MENARQ	9	9	12	11	12.32	14	17	17	2	2.060	1.437	11.11	2072
MVA	9	12	15	17	17.28	19	31	25	4	9.009	3.002	17.37	3145
ESTADIO CLINICO	-4.38	1	1.25	3	2.55	5	5	10.63	3.75	2.541	1.594	53.33	544
IX	-0.5	1	1	2	1.88	2	1	3.5	1	0.737	0.858	15.68	312
Edad IV	0	10	12.25	14.5	12.39	17.75	30	31	13.5	108.262	10.404	30.82	7603
RECIDIVAS	1	1	1	1	1.10	1	1	1	0	0.112	0.334	33.42	210
EMI	13.26	0	24.44	28.44	28.27	31.93	44.74	43.08	7.468	38.489	6.202	21.94	6,144.46

En la [figura 4](#) se realizó una relación con respecto al estadio clínico de la enfermedad con la edad, observando que si corresponde principalmente. Sin embargo, cabe recalcar que existe tendencia de encontrar CaCU en estadio clínico avanzado a temprana edad.

Figura 4

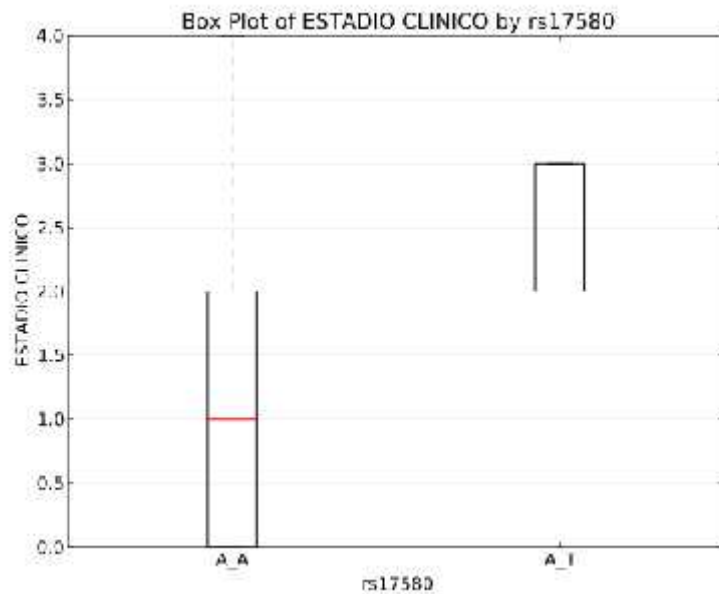


Se encontró una frecuencia de porcentaje en 182 muestras procesadas de polimorfismo para Alfa-1-AT /// IPMS en 3.84% y para TNF /// 308 G>A en 9.9%.

Se buscó de manera intencionada la correlación clínica, entre el estadio clínico de la enfermedad y la detección de este polimorfismo, encontrando que para AAT1 [figura 5](#) y [figura 6](#) el genotipo AA (normal), la media (línea roja) está en estadio clínico “1” y la distribución (50% de todos las pacientes con ese genotipo) del genotipo va desde estadio “0” (carcinoma in situ), hasta estadio 2. Para el genotipo AT (polimorfismo), la media es “2”, la distribución de 2 al 3, y ninguno de los pacientes con este genotipo están en estadio 0 a 1 o mayor de 3. Para TNF [Figura 6](#) el genotipo GG (normal) la media se encontró en estadio

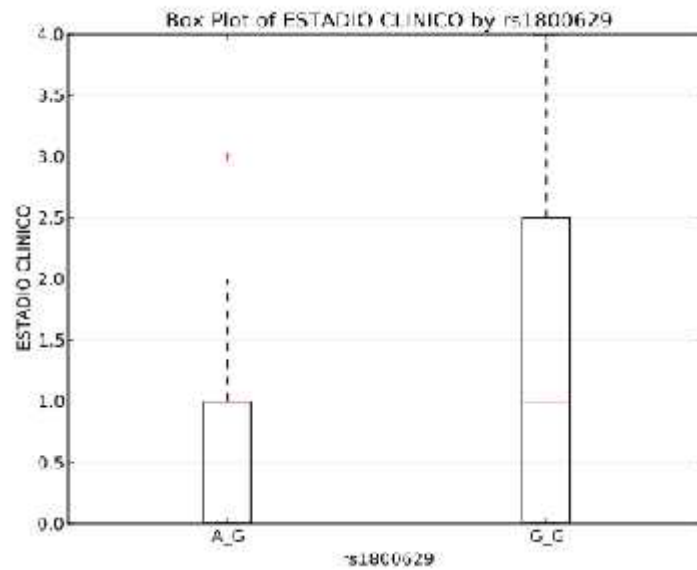
clínico “1” y la distribución va desde el 0 hasta el 4. Además, para el genotipo AG (polimorfismo), la media se encontró en estadio clínico 1 con mayor distribución del 0 hasta el estadio clínico 1; por lo que tiene relevancia ya que no se encontró una distribución estadio clínico más avanzado en pacientes con el polimorfismo en TNF.

**Figura 5**



Esta gráfica es para el SNP de AAT, se aprecia una frecuencia mayor del genotipo AA con estadio clínico “avanzado”. Revisar línea color rojo, es la media, también es más alta.

**Figura 6**



Esta gráfica es para el SNP de TNF, se aprecia una frecuencia mayor del genotipo GG con estadio clínico “avanzado”. Revisar línea color rojo, es la media, también es más alta.

## **CAPÍTULO VII**

### **DISCUSIÓN**

En este trabajo se detectó una frecuencia del alelo AAT S de 2.2% y para TNF2 del 5%. Ambas frecuencias son mayores a las reportadas previamente en población sana del Noreste de México por Sánchez-Domínguez et al <sup>11</sup>; quienes diagnosticaron una frecuencia de 1.5% y 2.4% respectivamente. En cuanto a los genotipos heterocigotos, la frecuencia encontrada de AAT MS fue de 3.8% y para TNF1/TNF2 de 9.9%, mientras que en el estudio anterior se reporta una frecuencia de 2.9% y 4.9% respectivamente. No existen diferencias estadísticamente significativas para las frecuencias anteriormente mencionadas ( $p>0.05$ ), sin embargo es importante considerar la diferencia en el tamaño muestral de ambos estudios (182 de este trabajo vs 103 del anterior) y el tipo de población analizada, ya que el estudio de población sana del Noreste de México incluye hombres, ya que fue un estudio de nivel epidemiológico.

Es necesario comprender la diferencia de presentar concentraciones alteradas (altas o bajas) de TNF o AAT debido a un proceso patológico que provoca su alteración en circulación o localmente en el cáncer y porque una variante genética se ha asociado a niveles elevados (TNF) o reducidos (AAT) de la proteína. <sup>11</sup>

Para TNF se han analizado tanto las variantes genéticas como los niveles séricos e incluso la expresión local en tejido de proteína o RNA. En TNF los resultados encontrados han permitido el empleo de terapias para bloquear su efecto en enfermedades, de las cuales se ha demostrado que su elevación ocasiona un detrimento de la salud, como en el caso de las enfermedades autoinmunes.

Wilson et al. identificaron en la posición -308 situado en el promotor TNF , un polimorfismo bi-alélico que definieron como alelos TNF1 (-308G ) y TNF2 (-308A). El alelo TNF2 está fuertemente asociado con el haplotipo HLA-A1, B8 Y DR3 del complejo mayor de histocompatibilidad y a su vez a una alta producción de TNF <sup>19</sup>. A partir de ahí, este polimorfismo, junto con otros que se han descubierto dentro del mismo promotor, han conducido a estudios de asociación con diferentes enfermedades, sobre todo autoinmunes e infecciosas, aunque también monogénicas <sup>20</sup>. TNF se ha estudiado en diferentes tipos de cáncer, incluyendo de mama, hepático, colorrectal, y cérvix, entre otros.

En cáncer de mama, el polimorfismo de TNF se asocia con la edad de la menarquia y en triple negativo a mayor riesgo de metástasis distantes. El análisis de regresión múltiple mostró que el TNF -308A fue también un factor de riesgo para la metástasis tumoral distante después del ajuste por el tamaño del tumor y estado de metástasis a ganglios linfáticos <sup>21</sup>. También parece tener cierta capacidad de pronóstico de supervivencia pues otro estudio muestra que portadores del genotipo GA mostraron una desventaja significativa en la supervivencia libre de progresión, la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia general <sup>22</sup>.

En un estudio de pacientes con cáncer colorrectal se analizaron los niveles y los genotipos tanto en pacientes como en controles. Aunque no se observaron diferencias significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas, el alelo menor -308A y su genotipo homocigoto estuvieron mayormente representados en pacientes. El alelo -308A fue más frecuente en pacientes en fase temprana en comparación con los casos avanzados. Los niveles séricos de TNF fueron significativamente mayores en pacientes que participantes del grupo control, registrándose el más alto nivel de TNF en etapa IV. Además, la tasa de supervivencia de los pacientes con bajo nivel en suero de TNF fue significativamente mayor que la de los pacientes con niveles altos <sup>23</sup>.

En cáncer de hígado, los genotipos AA y AG TNF -308 se asociaron con 3.42 y 1.23 veces mayores probabilidades de carcinoma hepatocelular que el genotipo GG, siendo evidente entre varones, fumadores y bebedores de alcohol, aunque no en mujeres, no fumadores o no bebedores <sup>24</sup>.

En cáncer cervical TNF -308A se ha asociado a riesgo de infección por VPH <sup>25</sup>. Además, en un meta análisis reciente de dieciséis artículos se observó una asociación marginal entre el polimorfismo rs1800629 TNF y el riesgo de cáncer de cuello uterino bajo el modelo de comparación AA + AG vs. GG aunque no se observó aumento significativo del riesgo en el modelo de alelos. En el análisis estratificado por el origen étnico, se encontraron resultados significativos en caucásicos <sup>26</sup>.

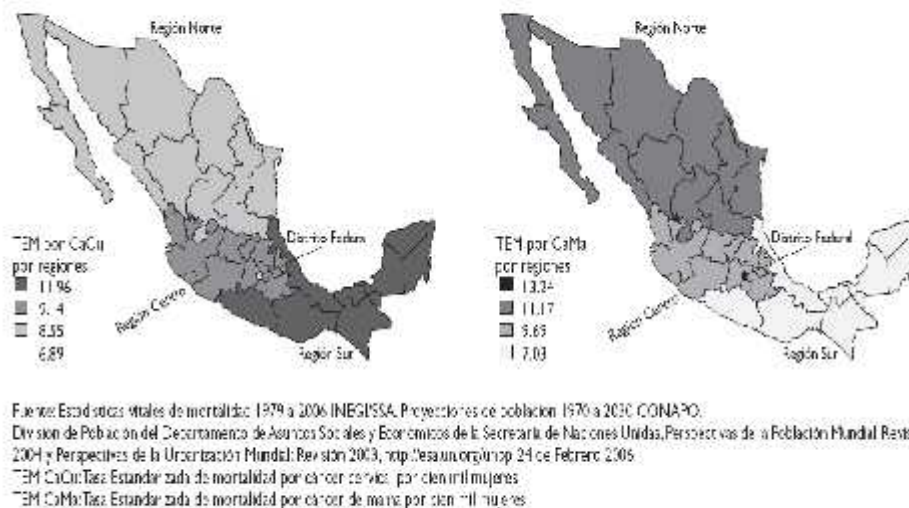
En México, Nieves et al <sup>27</sup> realizaron el estudio de varios polimorfismos del promotor de TNF y no encontraron relación con el polimorfismo -308 en un grupo con lesiones de bajo y alto grado de cérvix, de la zona centro de México comparando con controles. Las frecuencias de los genotipos TNF1/2 de su estudio fueron de 7.6% y 5.1% para lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado respectivamente mientras que en el nuestro del 9.9%. En cambio ellos encontraron que otro alelo, TNF -376 "A" se asoció con desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado. Cabe mencionar que ellos hicieron un estudio de casos y controles y agruparon de distinta manera a las pacientes; en cambio a nuestro estudio, se buscó una cohorte de pacientes que ya tenían diagnóstico de CaCU y su relación con los estadios clínicos.

Se ha demostrado que la composición genética de la población de México es diferente. Esto se evidencia precisamente en el tipo de cáncer que predomina en la zona norte (cáncer de mama) respecto a la zona sur (CaCU) (Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006 Palacio-Mejía et al. salud pública de méxico / vol. 51, suplemento 2 de 2009). [Figura 7](#) Lo cual si existe una diferencia poblacional en el



país, en primer lugar el patrón migratorio que es hacia el norte del país, y como segundo la cuestión de mestizaje que existe en norte y sur; teniendo más cantidad de caucásicos al norte del país, con la diferencia del mestizo mexicano que comprende caucásico con indígena al sur del país. Esto obviamente provoca que la diversidad genética genere un patrón de conducta diferente en la incidencia y comportamiento de la enfermedad.

**Figura 7**



**FIGURA 3. TASAS ESTANDARIZADAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER CERVICAL Y CÁNCER DE MAMA, POR REGIONES, MÉXICO, 2006**

La deficiencia hereditaria de AAT se encuentra entre los tres desórdenes genéticos más comunes en caucásicos. Incrementa considerablemente el riesgo de enfermedades pulmonares obstructivas progresivas, principalmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como desórdenes hepáticos crónicos como hepatitis, cirrosis y cáncer. Esta deficiencia es fácilmente detectable midiendo los niveles séricos, aunque la deficiencia pudiera ser también cualitativa. Estas variantes disfuncionales se caracterizan por escasa actividad antiproteolítica. Por ello es importante la identificación de la variante disfuncional por medio de fenotipo o genotipo.<sup>28</sup>

Para AAT, ha sido más común el análisis de los niveles de la proteína que el análisis de variantes genéticas. Los niveles de AAT se han estudiado en diferentes tipos de cáncer. Se han encontrado concentraciones séricas de AAT más elevadas en pacientes con cáncer colorectal en comparación con los controles, independientemente de si su fenotipo es normal (Pi\*MM) o deficiente (Pi \* MS, Pi \* MZ y Pi \* SZ); aunque hubo una tendencia de genotipo de deficiencia en estadio más avanzado del tumor, los resultados no fueron concluyentes debido al tamaño de la muestra <sup>29</sup>. Estudios de proteómica en tejido gástrico han permitido proponer como candidato a AAT para cáncer gástrico <sup>30</sup>, mientras que sus niveles en orina se han propuesto como biomarcador para cáncer de vejiga <sup>31</sup>.

Boichenko et al realizaron un estudio de proteómica (análisis simultáneo de varias proteínas) y se encontró un panel de seis proteínas entre las cuales se encontraba AAT, con un 67 % de sensibilidad y 88% de especificidad para la discriminación de pacientes con neoplasia cervical intraepitelial de controles sanos <sup>32</sup>. En este trabajo los niveles de AAT en pacientes eran mayores que en controles. En el caso del presente estudio, los estadios II y III del CaCU presentan el mayor número de heterocigotos y por ende de deficiencia, sin embargo es necesario investigar el nivel de proteínas de las pacientes que presentan un genotipo de deficiencia.

## **CAPÍTULO VIII**

### **CONCLUSIONES**

Las frecuencias alélicas y genotípicas para TNF y AAT se vio aumentada en nuestro estudio a comparación de la población sana

Al analizar las diferencias de las frecuencias de los genotipos heterocigotos AAT MS y TNF1/TNF2 en los diferente estadios del CaCU, se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa para AAT ( $p=0.053$ ) pero no para TNF .

Al comparar la distribución de los genotipos en los diferentes estadios, observamos que para AAT MS se encontró una mayor frecuencia en estadios avanzados de la enfermedad (II y III, 7 pacientes en total, contra uno en estadio 0 y ninguno en estadio I y IV), y para TNF1/TNF2 en estadios tempranos (14 pacientes en estadios I y II, vs 4 pacientes en estadios 0, III y IV).

Para elucidar la significancia clínica de estos resultados es necesario realizar estudios multicéntricos, analizar un número adecuado de controles para calcular el posible riesgo o protección de portar los diferentes genotipos analizados en este estudio, y explorar la expresión de dichas proteínas en suero (proteínas circulantes mediante ELISA) y localmente (cuantificación en tejido de los niveles de RNA mensajero mediante PCR en tiempo real).

Sin duda el conocimiento de más factores de riesgo, así como su valor pronóstico podrá de ser útil en cuanto a la comprensión de la enfermedad, así como la toma de decisiones en cuanto al diseño de programas preventivos por parte del sector salud en México y en lo tocante al paciente, el hecho de saber su pronóstico ayudará en la toma de decisiones terapèuticas oportunas.

**CAPÍTULO IX  
ANEXOS**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del Estudio	Asociación de Polimorfismos “S” y “Z” de Alfa1-antitripsina y TNF-alfa-308 G>A con lesiones intraepiteliales de cérvix y CaCU del Hospital Universitario UANL.
Nombre del Investigador Principal	Dr. Lezmes Dionisio Valdez Chapa.
Institución	Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León”
Servicio/Departamento	Ginecología y Obstetricia
Teléfono de Contacto	83463443
Persona de Contacto	Dr. Lezmes Dionisio Valdez Chapa.

Esta forma de consentimiento informado puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pídale a su médico del estudio o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

Su participación en este estudio es voluntaria. Es importante que lea y entienda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Este documento describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos conocidos, molestias, precauciones del estudio incluyendo la duración y la naturaleza de su participación.

También describe las terapias o tratamientos alternativos conocidas que pueden estar disponibles y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No se pueden dar garantías respecto a los resultados del estudio de investigación.

Para ingresar al estudio, Usted como sujeto debe de firmar y fechar este documento con la presencia de dos testigos y finalmente recibirá una copia del mismo.

**1.- PROPOSITO DEL ESTUDIO**

Se basa en la investigación de variantes en los genes que producen la Alfa1-antitripsina y del Factor de necrosis tumoral, y la relación que tienen estos con la enfermedad de lesiones intraepiteliales de cuello uterino y Cáncer cervicouterino. Con la intención de tener un mayor conocimiento de la enfermedad y poder promover medidas

preventivas para el desarrollo de las mismas.

## **2.- CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION**

El médico del estudio verificará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

**Pacientes con diagnóstico de Lesión intraepitelial de cuello uterino y Cáncer cervicouterino.**

## **3.- MEDICAMENTO/DISPOSITIVO DE ESTUDIO**

**No aplica**

## **4.- PROCEDIMIENTOS**

**Consiste en extraer por medio de jeringa de 10 cc, una muestra de 10 cc de sangre de vena periférica.**

## **5.- TERAPIAS ALTERNATIVOS**

**No aplica**

## **6.- RIESGOS Y MOLESTIAS**

**Dolor en zona de extracción de muestra sanguínea.**

## **7.- POSIBLES BENEFICIOS**

Usted puede verse beneficiado por su participación en este estudio, aunque no hay garantías de que tenga un beneficio directo por participar en este estudio.

**Ninguno**

## **8.- NUEVOS HALLAZGOS**

El médico del estudio le informará a usted o a su representante legal acerca de cualquier hallazgo significativo que se desarrolle durante el transcurso de este estudio que pudiera afectar el deseo de seguir participando en este estudio. Usted tiene el derecho de conocerla y tomar la decisión si continúa o no en el estudio.

## **9.- RETIRO Y TERMINACIÓN**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención medica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

El médico podrá suspender su participación en el estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1.- Que el patrocinador del estudio cancele el estudio.
- 2.- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- 3.- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- 4.- Su participación se suspende para cumplir con los requisitos del estudio.

Se Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- 1.- Notificar a su médico tratante del estudio

Si su participación en el estudio se da por terminada, cualquier que sea la razón, el médico por su seguridad, continuará con seguimientos clínicos, además de podrá utilizar la información médica que se recabó antes de su terminación.

#### **10.- COSTOS, REEMBOLSOS Y PAGOS**

Los medicamentos, procedimientos y pruebas relacionadas con el estudio no tendrán ningún costo.

Sin embargo puede incurrir en gastos propios a la atención que normalmente recibiría.

**No aplica**

#### **11.- CONFIDENCIALIDAD/EXPEDIENTE CLINICO**

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las

regulaciones locales. Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al medico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo Agencias reguladoras (Secretaria de Salud SSA) locales así como a comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como Secretaria de Salud y Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución podrán inspeccionar el expediente clínico, incluso los que fueron recabados antes de su inicio de participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio y otra información personal. En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parto o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como pacientes en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted así como su representante autorizan el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

## **12.- INTERVENCIÓN DEL MEDICO FAMILIAR**

Se le informará a su médico de cabecera acerca de su participación en este estudio, enviándole la información médica pertinente si lo solicita así como cualquier información médica relevante.

Para que los médicos de la Institución conozcan de su participación en el estudio, los expedientes clínicos cuentan con un identificador para que el médico de cabecera se ponga en contacto con el Investigador.

## **13.- COMPENSACION Y TRATAMIENTO DE LESIONES**

Si se enferma o se lesiona debido a una complicación o adversidad que sea resultado directo del uso del medicamento/dispositivo o procedimiento en estudio, deberá Usted notificar a su Médico para que el proporcione los cuidados necesarios para el tratamiento de dicha complicación. El tratamiento recibido no tendrá ningún costo y será cubierto por la Institución, así como la indemnización a la cual tendría derecho en caso de requerirla.

Si desea mayor información podrá contactar Lic. Antonio Zapata de la Riva al teléfono (81) 83294050 exts 2870 a 2874.

### 13.- DECLARACIÓN

Reconozco que me han dado la oportunidad de hacer preguntas relacionadas al estudio de investigación y que todas estas se me han respondido de manera clara y precisa.

Entiendo además si tengo preguntas relacionadas al estudio, así como en el caso de lesiones o complicaciones deberé de notificar de inmediato al investigador con la siguiente información de contacto.

Nombre del Investigador Principal	Dr. Lezmes Dionisio Valdez Chapa
Teléfono de Contacto	84463443
Teléfono de emergencias	83891111

Además entiendo que el Comité de Ética en Investigación cuenta con un numero de emergencias para estos casos y que podré contactarlos para notificar de una complicación.

Urgencias Médicas. Comité de Ética en Investigación. Teléfono 044-8119085882

En caso de tener alguna pregunta relacionada a mis derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina podre contactar al Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución al Presidente, **Dr. José Gerardo Garza Leal**, o al Represente legal de los sujetos de Investigación al **Lic Antonio Zapata de la Riva**.

#### **Comité de Ética en Investigación y de Investigación**

Av. Francisco I Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 66460 en Monterrey, Nuevo León México.

Teléfonos: 81-83294050 exts 2870 a 2874

[www.investigacion-medunal.com](http://www.investigacion-medunal.com)





*He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*  
*de molde*

\_\_\_\_\_  
*Firma de la Persona que Obtuvo el*  
*Consentimiento/Investigador Principal*

\_\_\_\_\_  
*Nombre en letra*

## CAPITULO X BIBLIOGRAFÍA

1. Comprehensive cervical cancer prevention and control 2013. World Health Organization.
2. Dirección general de Epidemiología. Informes de los anuarios de morbilidad en México de displasias de cérvix uterino de 2011.
3. Dirección general de Epidemiología. Informes de los anuarios de morbilidad en México de displasias de cérvix uterino de 2012.
4. INEGI. Mortalidad por cáncer cervico-uterino 2009.
5. D L DeMeo, E K Silverman. Thorax.a1-Antitrypsin deficiency: Genetic aspects of a1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. 2004 59: 259-264
6. Lesiones preinvasivas del cuello uterino. Clínica de especialidades médicas de Boyamo.
7. Axelsson U, Laurell CB. Hereditary variants of serum alfa-1-antitripsina. 1965; 17:466-472.
8. Gettins PG. Serpin Structure, Mechanism, and Function. Chem 2002; 102:4751-4803. DOI
9. Granma, Cuba. Dra. Dalgis Lo u Serrano, Msc. María M Millán. Revista cubana de Ginecología, 2012.
10. Angela Vázquez MárquezI; Julio César González Aguilerall; Francisca de la Cruz ChávezIII; Angel Miguel Almirall ChávezIV; Rubilselda Valdés MartínezV.Risk factors of cervicouterine cáncer. Facultad de Ciencias Médicas. Filial Bayamo. Granma, Cuba. Revista cubana de Ginecología, 2008.
11. Mexico. Celia Nohemí Sánchez-Domínguez, M.Sc.,\*# José Antonio Buenfil-Lozano,\*Carlos Alejandro Molina-Guajardo,\* Omar David Borjas-Almaguer,\* Abraham Castillo-Lartigue. Frequency of S and Z alleles for alpha-1-antitrypsin and tumor necrosis factor alpha 308 promoter polymorphism in northeastern. Allergy and Asthma Proceedings. July–August 2008, Vol. 29, No. 4
12. JN Kloth, A Gorter, GJ Fleuren, J Oosting, S Uljee, N ter Haar, EJ Dreef, GG Kenter. Elevated expression of SerpinA1 and SerpinA3 in HLA-positive cervical carcinoma. Journal of Pathology J Pathol 2008; 215: 222–230 Published online 6 March 2008 in Wiley InterScience.
13. Puteri S. Abdul-Rahman, Boon-Kiong Lim2Onn H. Hashim . Expression of high-abundance proteins in sera of patients with endometrial and cervical cancers: Analysis using 2-DE with silver staining and lectin detection methods. Electrophoresis 2007, 28, 1989–1996. Wiley InterScience.
14. Wo niak B, Mila-Kierzenkowska C, Wo niak A, Drewa G, Sopo ska M, Drewa T, Krzyzy ska-Malinowska E, Makarewicz R, Kowalski . The effect of combined therapy on activity of cathepsin D and

alpha-1-antitrypsin in the blood serum of women with cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(6):617-9.

15. Ding B, Fu S, Wang M, Yue C, Wang W, Zhou D, Zhang Z, Han S. Tumor necrosis factor -308 G>A polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Feb;22(2):213-9. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182375aed.

16. Pan F, Tian J, Ji CS, He YF, Han XH, Wang Y, Du JP, Jiang FS, Zhang Y, Pan YY, Hu B. Association of TNF- -308 and -238 polymorphisms with risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(11):5777-83.

17. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(7):3195-9

18. Libro de ginecología de WILLIAMS.

19. Abraham LJ, Kroeger KM (1999) Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J Leukoc Biol* 66: 562-566.

20. Sanchez-Dominguez CN, Reyes-Lopez MA, Bustamante A, Cerda-Flores RM, Villalobos-Torres Mdel C, et al. (2014) The tumor necrosis factor alpha (-308 A/G) polymorphism is associated with cystic fibrosis in Mexican patients. *PLoS One* 9: e90945.

21. Li HH, Zhu H, Liu LS, Huang Y, Guo J, et al. (2015) Tumour Necrosis Factor-alpha Gene Polymorphism Is Associated with Metastasis in Patients with Triple Negative Breast Cancer. *Sci Rep* 5: 10244.

22. Korobeinikova E, Myrzaliyeva D, Ugenskiene R, Raulinaityte D, Gedminaite J, et al. (2015) The prognostic value of IL10 and TNF alpha functional polymorphisms in premenopausal early-stage breast cancer patients. *BMC Genet* 16: 70.

23. Stanilov N, Miteva L, Dobрева Z, Stanilova S (2014) Colorectal cancer severity and survival in correlation with tumour necrosis factor-alpha. *Biotechnol Biotechnol Equip* 28: 911-917.

24. Yang MD, Hsu CM, Chang WS, Yueh TC, Lai YL, et al. (2015) Tumor Necrosis Factor-alpha Genotypes Are Associated with Hepatocellular Carcinoma Risk in Taiwanese Males, Smokers and Alcohol Drinkers. *Anticancer Res* 35: 5417-5423.

25. Tavares MC, de Lima Junior SF, Coelho AV, Marques TR, de Araujo DH, et al. (2015) Tumor necrosis factor (TNF) alpha and interleukin (IL) 18 genes polymorphisms are correlated with susceptibility to HPV infection in patients with and without cervical intraepithelial lesion. *Ann Hum Biol*: 1-8.

26. Wang L, Ma K, Wang Z, Mou Y, Ma L, et al. (2015) Association between tumor necrosis factor alpha rs1800629 polymorphism and risk of cervical cancer. *Int J Clin Exp Med* 8: 2108-2117.

27. Nieves-Ramirez ME, Partida-Rodriguez O, Alegre-Crespo PE, Tapia-Lugo Mdel C, Perez-Rodriguez ME (2011) Characterization of

Single-Nucleotide Polymorphisms in the Tumor Necrosis Factor alpha Promoter Region and in Lymphotoxin alpha in Squamous Intraepithelial Lesions, Precursors of Cervical Cancer. *Transl Oncol* 4: 336-344.

28. Poplawska B, Janciauskiene S, Chorostowska-Wynimko J (2013) [Genetic variants of alpha-1 antitrypsin: classification and clinical implications]. *Pneumonol Alergol Pol* 81: 45-54.

29. Perez-Holanda S, Blanco I, Menendez M, Rodrigo L (2014) Serum concentration of alpha-1 antitrypsin is significantly higher in colorectal cancer patients than in healthy controls. *BMC Cancer* 14: 355.

30. Wu JY, Cheng CC, Wang JY, Wu DC, Hsieh JS, et al. (2014) Discovery of tumor markers for gastric cancer by proteomics. *PLoS One* 9: e84158.

31. Miyake M, Ross S, Lawton A, Chang M, Dai Y, et al. (2013) Investigation of CCL18 and A1AT as potential urinary biomarkers for bladder cancer detection. *BMC Urol* 13: 42.

32. Boichenko AP, Govorukhina N, Klip HG, van der Zee AG, Guzel C, et al. (2014) A panel of regulated proteins in serum from patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *J Proteome Res* 13: 4995-5007.

## **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

José Antonio Buenfil Lozano

Candidato para el Grado de

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Tesis: "ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS "S" Y "Z" DE ALFA-1-  
ANTRIPSINA Y TNF-ALFA- 308 G> A CON LESIONES INTRAEPITELIALES Y  
CACU DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO UANL."

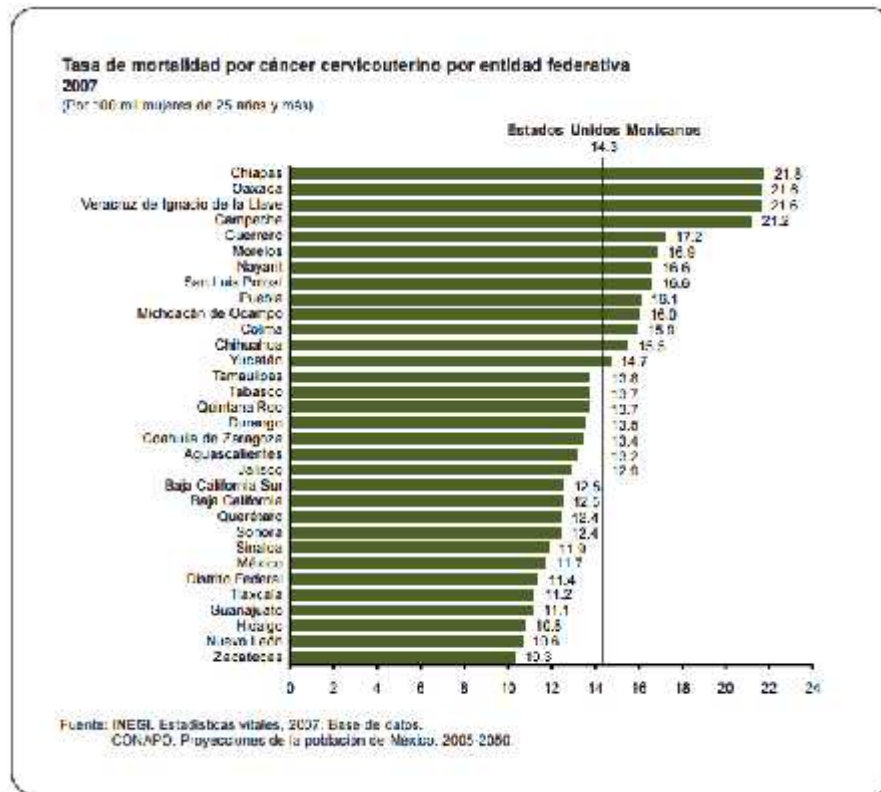
### **Biografía:**

Datos Personales: Nacido en Monterrey, nuevo León México el 29 de  
mayo de 1986. Hijo de José Antonio Buenfil López y Elisa María Lozano

González

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado  
obtenido Médico Cirujano y Partero en 2010.

Figura 1



**TASA ESTANDARIZADA DE MORTALIDAD POR CÁNCER CERVICO-UTERINO POR ENTIDAD FEDERATIVA 2009**

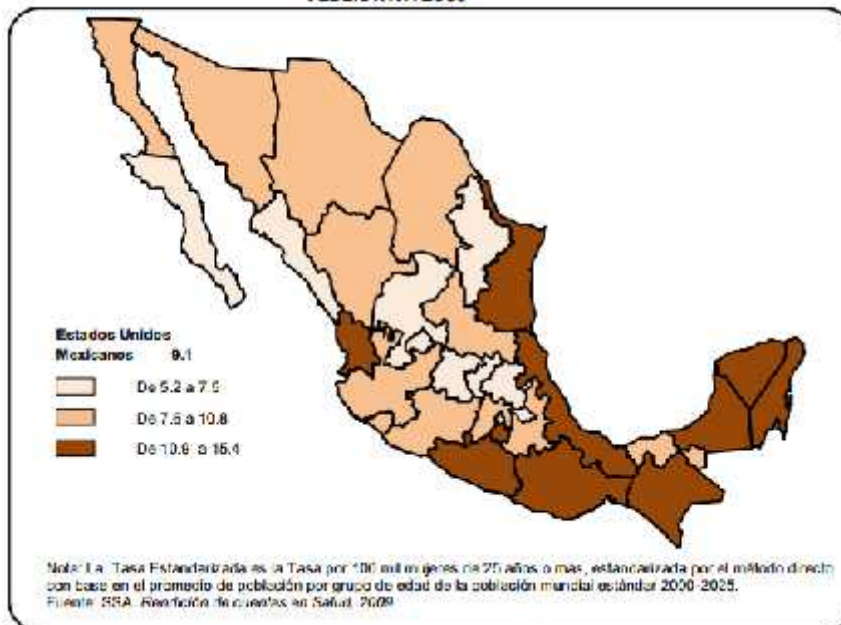


Figura 2

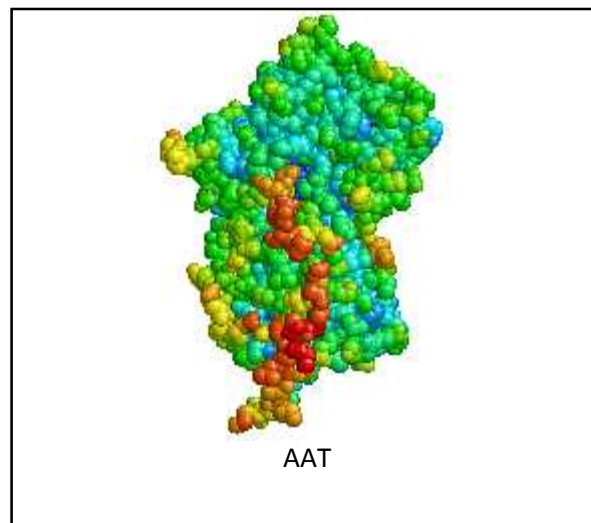


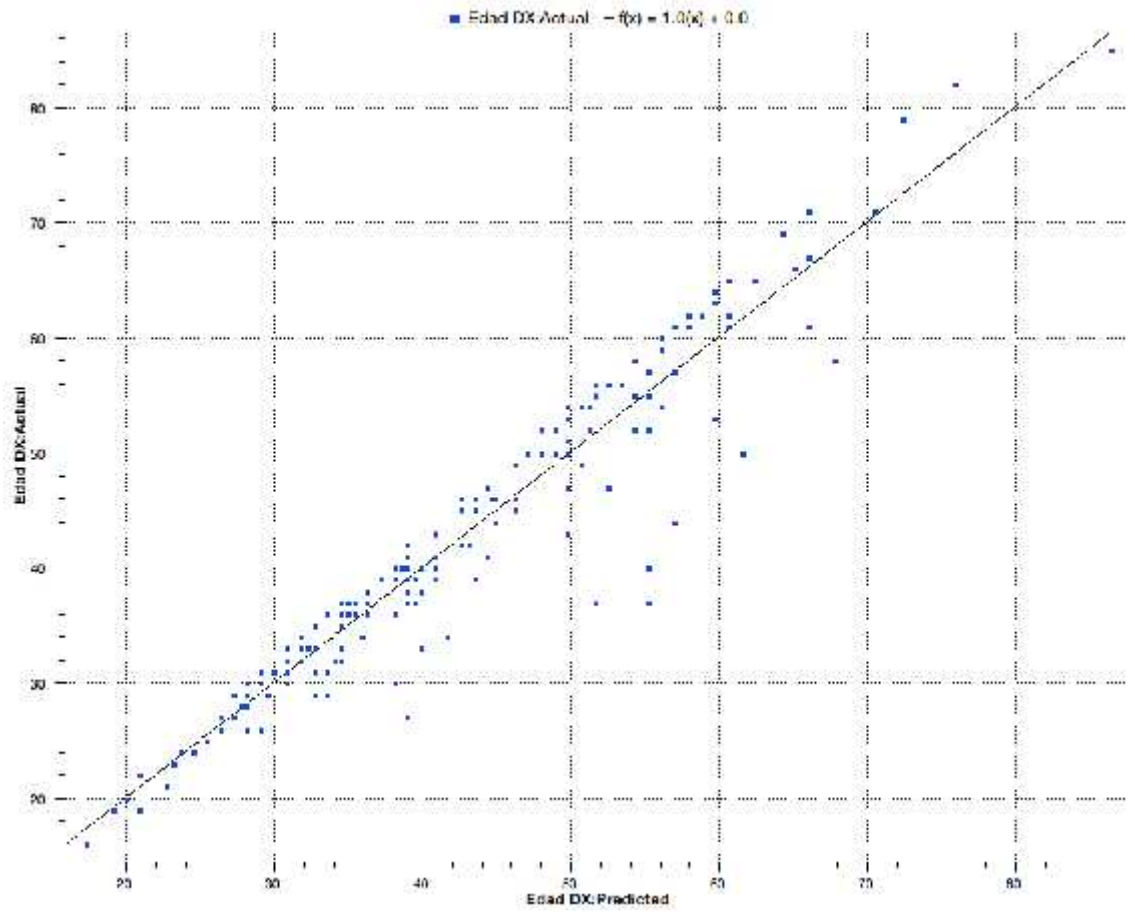
Figura 3

TAMAÑO DE MUESTRA PARA POBLACIÓN FINITA				
$n = \frac{N^2 Z^2 p \cdot q}{d^2 (N - 1) + Z^2 p \cdot q}$				
	al cuadrado	P x Q	N - 1	
valor K	1,47			MF
valor Z	1,96	3,8416		
valor P	0,5			n = 182,56703
valor Q	0,5		0,25	
valor d	0,05	0,0025		

N= Total de la población.  
 p = Proporción esperada de sujetos portadores del fenómeno en estudio.  
 q= 1-p (complementaria, sujetos que no tienen la variable de estudio)  
 B= Precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar.  
 Z= distancia de la media del valor de significación propuesto.

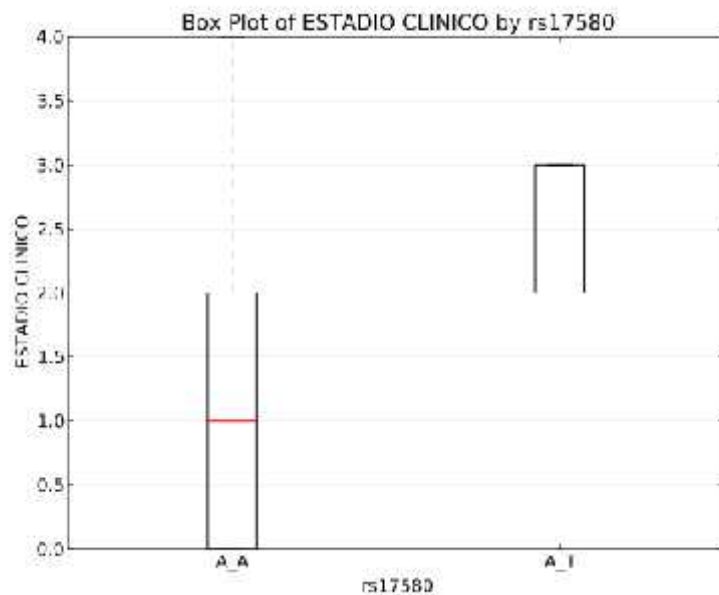


Figura 4



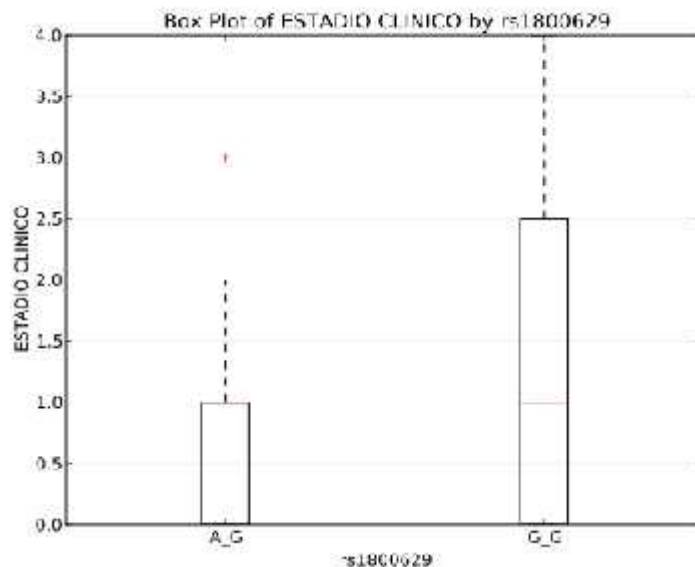
*Esta gráfica ilustra la edad de diagnóstico experimental respecto a la teórica en base a la base de datos de pacientes. Se aprecia una edad anticipada de diagnóstico, en algunos de las pacientes.*

**Figura 5**



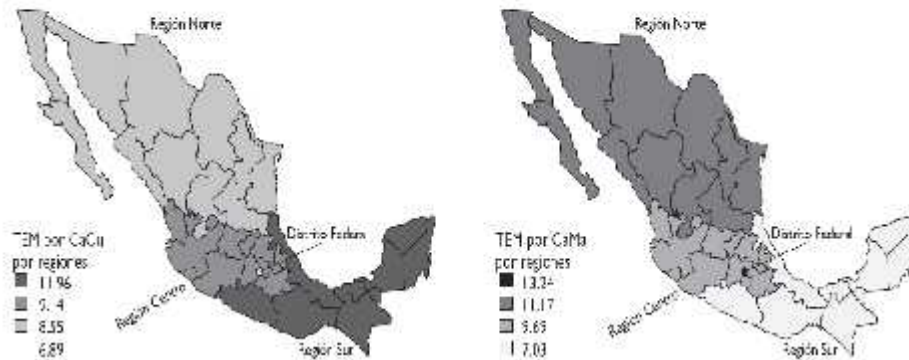
Esta gráfica es para el SNP de AAT, se aprecia una frecuencia mayor del genotipo AA con estadio clínico “avanzado”. Revisar línea color rojo, es la media, también es más alta.

**Figura 6**



Esta gráfica es para el SNP de TNF, se aprecia una frecuencia mayor del genotipo GG con estadio clínico “avanzado”. Revisar línea color rojo, es la media, también es más alta.

Figura 7



Fuente: Estadísticas vitales de mortalidad: 1979 a 2006 INEGI/ISSA. Proyecciones de población: 1976 a 2030 CONAPO.  
División de Población del Departamento de Asuntos Sociales y Económicos de la Secretaría de Naciones Unidas, Perspectivas de la Población Mundial: Revision 2004 y Perspectivas de la Urbanización Mundial: Revisión 2003, <http://esa.un.org/unp> 24 de febrero 2006.  
TEM CaCv: Tasa Estandarizada de mortalidad por cáncer cervic; por cien mil mujeres.  
TEM CaMa: Tasa Estandarizada de mortalidad por cáncer de mama; por cien mil mujeres.

FIGURA 3. TASAS ESTANDARIZADAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER CERVICAL Y CÁNCER DE MAMA, POR REGIONES, MÉXICO, 2006

## Cuadro 1

Factor molecular	Función	Expresión e impacto en el pronóstico
Ciclina D1	Regulación del ciclo celular	Expresión disminuida en neoplasia intracelular, aumento de expresión en cánceres.
P16	Regulación del ciclo celular	Expresión excesiva en displasias y cánceres cervicouterinos.
PTEN	Gen supresor tumoral candidato	Cambios epigenéticos y pérdida de expresión génica en los cánceres cervicouterinos.
clAP1	Supresión de apoptosis	La expresión excesiva en células cancerosas es un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de la enfermedad
COX-2	Induce la actividad de la ciclooxigenasa	Expresión excesiva en neoplasia intracelular 3
EGFR	Receptor para cinasa de tirosina	La expresión excesiva se realaciona con menos supervivencia libre de enfermedad cuando se vincula con expresión excesiva de COX-2
HLA	HLA*A201, HLA-B7 y DQB1*0302	Alteración de respuesta inmunitaria del hospedador.

\*\*\*clAP1 = inhibidor celular de la proteína 1 de apoptosis; CIN= neoplasia intraepitelial cervical; COX-2 = ciclooxigenasa - 2; EGFR = receptor para el factor de crecimiento epidérmico; HLA = antígeno leucocítico humano; PTEN = homólogo de fosfatasa y tensina borrado en el cromosoma 10.

## Cuadro 2 Clasificación de CaCU FIGO

ETAPA	DESCRIPCIÓN
I	Tumor confinado al cuello uterino
IA	Tumor con invasión diagnosticado por Patología con una profundidad máxima de 5 mm medida desde la capa basal y una extensión horizontal menor o igual a 7 mm
IA1	Invasión estromal menor o igual a 3 mm y extensión horizontal menor o igual a 7 mm.
IA2	Invasión estromal menor o igual a 3 mm pero menor a 5 mm y extensión horizontal menor o igual a 7 mm.
IB	Tumor clínicamente visible confinado al cérvix.
IB1	Menor a 4 cm.
IB2	Mayor a 4 cm
II	Tumor que se extiende más allá del cuello uterino sin llegar a la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.
IIA	Tumor que invade fondos de saco vaginal sin invasión parametrial
IIA1	Tumor menor a 4 cm
IIA2	Tumor mayor a 4 cm
IIB	Tumor con invasión parametrial, sin llegar a la pared pélvica.
III	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o involucra el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis, riñon excluido o disfunción renal.
IIIA	El tumor involucra el tercio inferior de vagina y no a la pared pélvica.
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y / o causa hidronefrosis, riñon excluido o disfunción renal.
IV	El tumor se extiende fuera de la pelvis o presente involucro comprobado por biopsia de la mucosa vesical o rectal. Edema buloso se considera enfermedad metastásica
IVA	El tumor invade a la mucosa de la vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera.
IVB	EL tumor invade a la mucosa de la vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera.

### Cuadro 3 TABLA DEMOGRÁFICA.

Column	Lower Outlier threshold	Minimum	Q1	Median	Mean	Q3	Maximum	Upper Outlier threshold	IQR	Variance	Standard Deviation	CV %	Sum
EJAO	5.63	16	35.25	42	45.42	55	94	84.63	13.75	151.135	12.287	30.44	8255
Grato	2.6	0	2	4	4.02	5	16	9.0	3	6.007	2.427	50.22	732
Puroca	2.6	1	2	3	3.75	5	12	9.6	3	6.649	2.556	62.82	666
Construye	-0.5	1	1	1	1.73	2	5	3.5	1	1.145	1.071	50.27	115
Ahorce	1	1	1	1	1.35	1	6	1	0	0.613	0.737	54.37	62
FRATO METARQ	9	9	12	13	12.30	14	17	17	2	2.063	1.435	11.11	2072
FRSA	9	12	15	17	17.28	19	31	26	4	9.009	3.002	17.37	3145
ESTADIO CLINICO	-4.38	1	1.25	3	2.53	5	5	10.63	3.75	2.541	1.554	53.33	544
TA	-0.5	1	1	2	1.88	2	5	3.5	1	0.727	0.853	45.68	312
Fidel TX	3	16	32.25	39.5	32.08	51.75	80	81	19.5	169.282	13.014	70.92	7600
RECIBIAR	1	1	1	1	1.13	1	2	1	0	0.112	0.334	70.42	200
EMI	-13.26	0	24.44	28.44	28.27	31.90	44.74	43.08	7.466	36.469	6.202	21.34	6,144.45

### Cuadro 4 Asociación

Estudio de asociación genética con **Estadio clínico**, solo se incluyó en este análisis los pacientes con CaCU, N = 182. Con modelos genéticos aditivo y dominante (modelo recesivo no se pudo analizar por las frecuencias alélicas), con y sin ajuste de componentes principales (PCA)

**No se encontró asociación, el “P value” fue superior a 0.05**

### Estadísticas genotípicas de los marcadores

SNP	Chromosome	Gene	Minor Allele (Test Allele)	Major Allele	Minor Allele Freq. (N)	Major Allele Freq. (N)	HWE P	Genotype DD Freq. (N)	Genotype Dd Freq. (N)	C dpon	Regre FDR
rs1800620	8	TNF	A	G	0.060 (18)	0.940 (314)	0.181	0 (0)	0.000 (18)	0.	0.161
rs17580	14	SERPINA1	T	A	0.022 (8)	0.978 (352)	0.760	0 (0)	0.044 (8)	0.	0.186
rs1800629		TN F	G]	[A/ minante	0	0.16	0	0.16	0.161		0.161
rs17580	4	SE RPINA1	T]	[A/ minante	3	0.09	6	0.18	0.093		0.186