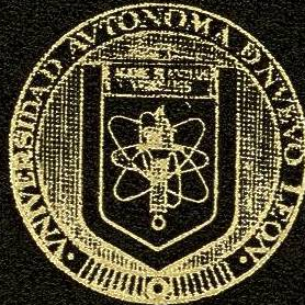


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



EXPRESION DE CITOQUINAS TH1 Y TH2 EN
CANCER CERVICAL AVANZADO Y SU RELACION
A LA PRESENCIA Y EXPRESION DE LOS
ONCOGENES E6 Y E7 DE HPV 16

PRESENTADA
POR

M en C. JUAN MANUEL ALCOCER GONZALEZ

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL
GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS CON
ESPECIALIDAD EN MICROBIOLOGIA

MONTERREY, N. L.

JULIO DE 1997

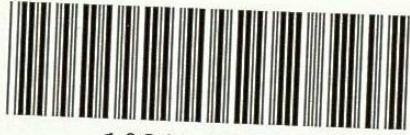
TD

Z5320

FCB

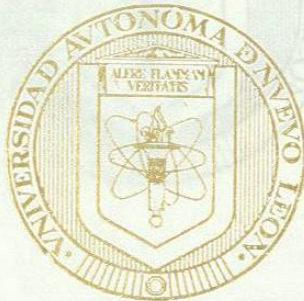
1997

A4



1020120137

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



EXPRESION DE CITOQUINAS TH1 Y TH2 EN
CANCER CERVICAL AVANZADO Y SU RELACION
A LA PRESENCIA Y EXPRESION DE LOS
ONCOGENES E6 Y E7 DE HPV 16

PRESENTADA
POR

M en C. JUAN MANUEL ALCOCER GONZALEZ

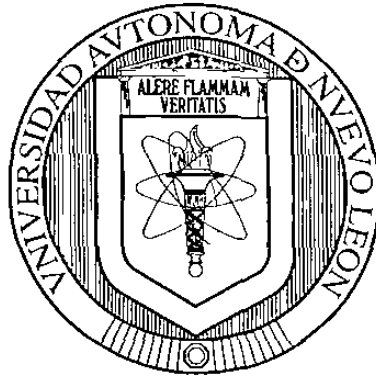
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL
GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS CON
ESPECIALIDAD EN MICROBIOLOGIA

Julio de 1997

MONTERREY, N. L.

JULIO DE 1997

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**EXPRESION DE CITOQUINAS TH1 Y TH2 EN CANCER CERVICAL AVANZADO Y SU RELACION A LA
PRESENCIA Y EXPRESION DE LOS ONCOGENES E6 Y E7 DE HPV 16**

**PRESENTADA
POR**

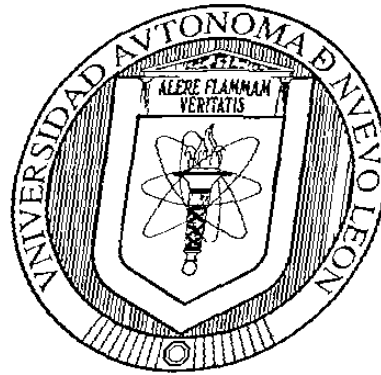
M en C JUAN MANUEL ALCOCER GONZALEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS CON ESPECIALIDAD EN MICROBIOLOGIA**

Monterrey. N.L.

Julio de 1997

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**EXPRESION DE CITOQUINAS TH1 Y TH2 EN CANCER CERVICAL AVANZADO Y SU RELACION A
LA PRESENCIA Y EXPRESION DE LOS ONCOGENES E6 Y E7 DE HPV 16**

COMISION DE EXAMEN

Dr. Reyes S. Tamez Guerra
Presidente

Dra. Cristina Rodriguez Padilla
Secretario

Dr. Luis Galan Wong
Vocal

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



EXPRESION DE CITOQUINAS TH1 Y TH2 EN CANCER CERVICAL AVANZADO Y SU RELACION A
LA PRESENCIA Y EXPRESION DE LOS ONCOGENES E6 Y E7 DE HPV 16

COMISION DE APROBACION DE TESIS

Dr. Reyes S. Tamez Guerra
Director de Tesis

Dr. Vicente Madrid Marina
Co-Director Externo

Dr. Patricio Gariglio Vidal
Co-Director Externo

Dra. Julia Verde Star
Subdirectora de Postgrado

DEDICATORIA

A mis padres Paulina Gonzalez de Alcocer y Santos Alcocer Treto por ser un ejemplo de entereza, dedicación y sacrificio ante la adversidad.

A mis dos amores que representan todo en la vida para mí, por su apoyo y motivación para seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

A el Dr. Reyes S. Tamez Guerra y a la Dra. Cristina Rodriguez Padilla.

Por el privilegio de su amistad, apoyo y asesoría constante necesarios para lograr la conclusión de esta etapa, por su guía y consejos, pilares importantes en mi formación académica y sobre todo por motivarme y enseñarme el maravilloso campo de la inmunología.

A el Dr. Vicente Madrid Marina.

Por su invaluable amistad, apoyo y consejos en todo momento recibidos y por la gran oportunidad de interactuar en el campo de la inmunología del cáncer cervical.

A el Dr. Patricio Gariglio Vidal.

Por su distinguida amistad, apoyo y interes mostrados durante esta etapa, por la motivación y oportunidad de interactuar en el campo de la oncología molecular.

A el Dr. Luis Galan Wong.

Por su apoyo, amistad y consejos dados durante todo momento que han sido muy valiosos y motivantes para lograr la superación en el campo académico.

A la División de Estudios de Postgrado.

Dra. Julia Verde Star, por su apoyo otorgado durante la obtención de los créditos académicos y la realización de este grado.

Al CONACYT.

Por el otorgamiento de una beca doctoral que ha permitido lograr la obtención de este grado.

Al Departamento de Virología Molecular del CISEI, INSP.

Por su invaluable apoyo y facilidades otorgadas para la realización de la presente investigación.

A los miembros del Laboratorio de Inmunología y Virología, F.C.B., U.A.N.L.

Por su amistad, apoyo y motivación en todo momento importantes para la finalización de esta etapa.

INDICE

	Página
1.- RESUMEN	1
2.- IMPORTANCIA y ORIGINALIDAD	2
3.- ANTECEDENTES	4
3.1.-Papel de oncogenes y genes supresores de tumor en cáncer	4
3.2.-Protooncogenes	5
3.3.-Oncogenes celulares	6
3.4.-Genes supresores de tumor	7
3.5.-Oncogenes virales	9
3.6.-Cáncer cervical : Un problema de salud pública	11
3.7.-Factores de riesgo y estadios clínicos	12
3.8.-Cáncer cervical y papilomavirus	19
3.9.-Mecanismos de carcinogénesis cervical : Un proceso de múltiples alteraciones	22
3.10.-La respuesta inmune en cáncer cervical Respuesta inmune humoral	27
3.11.-Respuesta inmune celular	33
3.12.-Papel de las citoquinas en cáncer cervical	39
3.13.-Perspectivas para el desarrollo de una vacuna ó inmunoterapia en cáncer cervical	40
3.14.-Bases para el desarrollo de una vacuna profiláctica	45
3.15.-Bases para el desarrollo de vacunas terapéuticas para eliminar la replicación de HPV	48
3.16.-Bases para el desarrollo de vacunas terapéuticas para controlar células tumorales	50
3.17.-Ensayos clínicos con vacunas terapéuticas en cáncer cervical	53
4.-MATERIAL Y METODOS	55
4.1.-Obtención de tejidos	55
4.2.-Cultivo de líneas celulares	55
4.3.-Obtención de DNA, RNA y proteínas	56
4.4.-Estandarización de la reacción de PCR	57
4.5.-Tipificación de HPV por RFLP's	62
4.6.-Expresión de los oncogenes virales E6 y E7 por	

	Pagina
RT-PCR	64
4.7.-Expresión de citoquinas TH1 y TH2 en biopsias y líneas celulares	68
4.8.-Inmunolectrotransferencia para la detección de IL-10	72
4.9.-Detección de la expresión de IL-10 por medio de inmunohistoquímica	73
5.-RESULTADOS	75
5.1.-Detección de secuencias genómicas de HPV 16 clonadas en plásmidos	75
5.2.-Detección de secuencias genómicas de HPV16 y 18 en líneas celulares	76
5.3.- Detección de secuencias genómicas de HPV16 y 18 en raspados cérvico vaginales	77
5.4.- Detección de secuencias genómicas de HPV en biopsias de cáncer cervical	78
5.5.-Expresión de oncogenes virales E6 y E7 de HPV 16 en biopsias de cáncer cervical	80
5.6.-Expresión de citoquinas en líneas celulares de linfocitos y macrófagos	81
5.7.-Expresión local de citoquinas TH1 en cáncer cervical	82
5.8.- Expresión local de citoquinas TH2 en cáncer cervical	83
5.9.-Expresión local de citoquinas inflamatorias en cáncer cervical	83
5.10.-Detección de IL-10 por inmunolectrotransferencia	85
5.11.-Detección de IL-10 por inmunohistoquímica	86
5.12.-Expresión de citoquinas en líneas celulares de cérvix	86
6.-DISCUSION	108
7.-CONCLUSIONES	118
8.-PERSPECTIVAS	121
9.-BIBLIOGRAFIA	123