



Expresión de las isoformas de OCT4 en cáncer cervicouterino



Dania Ayala-Reyna^{1*}, Daniel Villanueva-Morales^{1*}, Julio Ortiz-Ortiz¹, Marco Antonio Leyva-Vázquez¹, Yazmín Gómez-Gómez¹, Ramón Antaño-Arias¹, Luz del Carmen Alarcón-Romero², Ma. Isabel Zubillaga-Guerrero², Mónica V. Saavedra-Herrera³, Marco Antonio Jiménez-López³, Berenice Illades-Aguilar^{1d}, Jorge Organista-Nava^{1d}.

¹Laboratorio de Biomedicina Molecular de la FCQB-Universidad Autónoma de Guerrero. ²Servicio de Diagnóstico Integral en la detección oportuna de Cáncer Cérvico Uterino y VPH de la FCQB-Universidad Autónoma de Guerrero. ³Instituto Estatal de Cancerología "Dr. Arturo Beltrán Ortega". *Autores con contribución igual. ^dAutor de correspondencia, e-mail: b.illadesaguilar@gmail.com o joorna@gmail.com

Resumen:

En México, el cáncer cervicouterino (CaCU) es la segunda causa de muerte entre las mujeres de 35 a 45 años de edad. Para el desarrollo de CaCU es necesaria una infección persistente relacionada con el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR). OCT4 es un factor de transcripción que se encuentra involucrado en mantener la pluripotencia y auto renovación de las células madre, se ha reportado una alta expresión de OCT4 en CaCU. OCT4 puede dar origen a tres isoformas por empalme alternativo del ARNm, OCT4A, OCT4B y OCT4B1. Un estudio ha demostrado que la oncoproteína E7 de VPH16, está involucrada en el proceso de auto-renovación de células cancerosas, además observan que E7 induce un aumento importante en la expresión de OCT4 tanto in vivo como in vitro. Sin embargo, se desconoce cuál de estas isoformas se expresan en CaCU en mujeres positivas a CaCU. El gen OCT4 presenta isoformas, de las cuales; la isoforma OCT4A es responsable de la auto-renovación y se le atribuyen funciones oncogénicas en el desarrollo de cáncer, la isoforma OCT4B aumenta la proliferación y la formación de tumores, debido a la actividad anti-apoptótica y la isoforma OCT4B1 se expresa principalmente en células pluripotentes y tumorales, donde tiene propiedad anti-apoptótica

Introducción:

Para el desarrollo de CaCU es necesaria una infección persistente relacionada con el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR). OCT4 es un factor de transcripción que se encuentra involucrado en mantener la pluripotencia y auto renovación de las células madre y se ha reportado una alta expresión de OCT4 en CaCU.

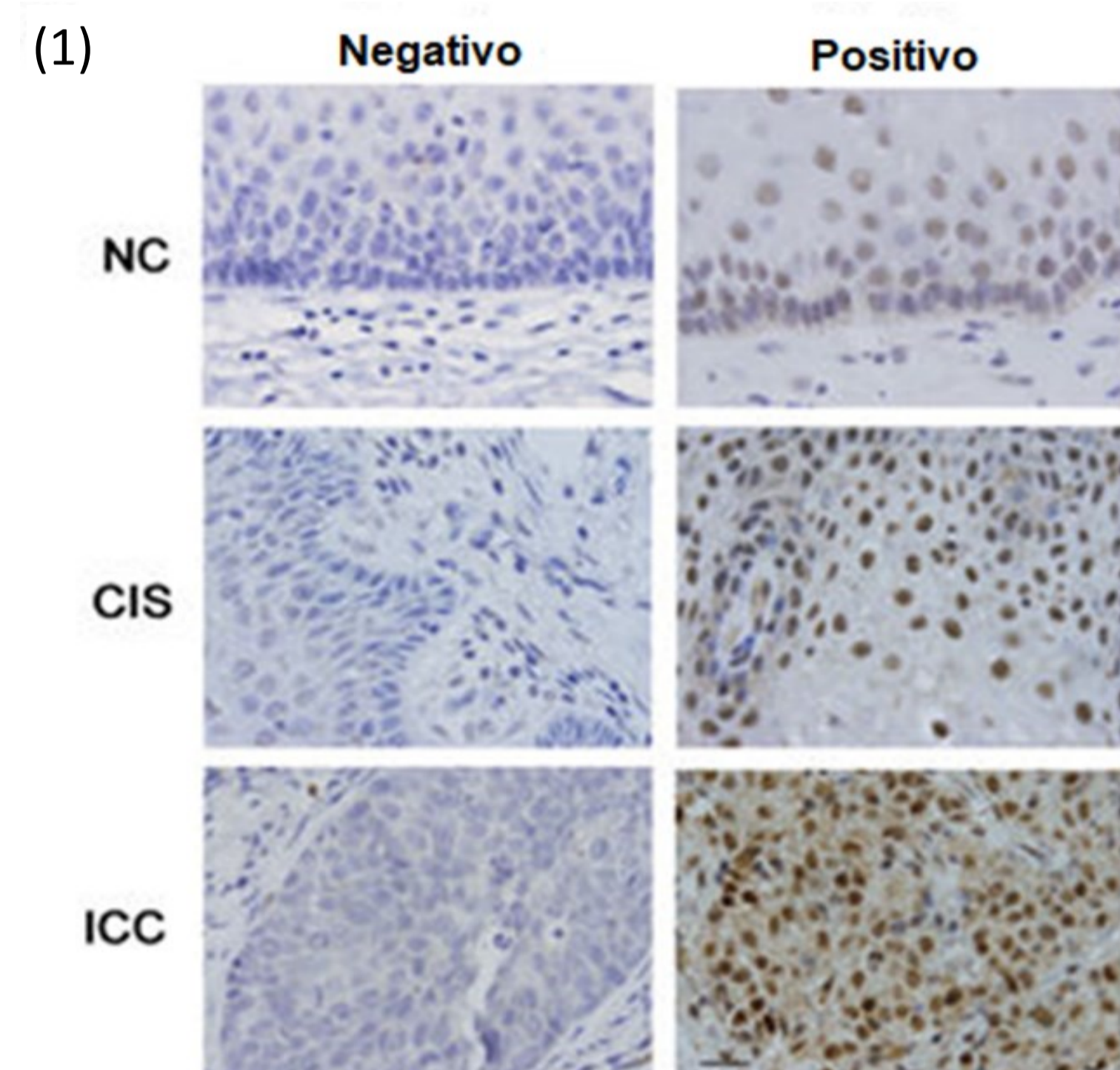


Figura 1. Inmunotinción de OCT4:

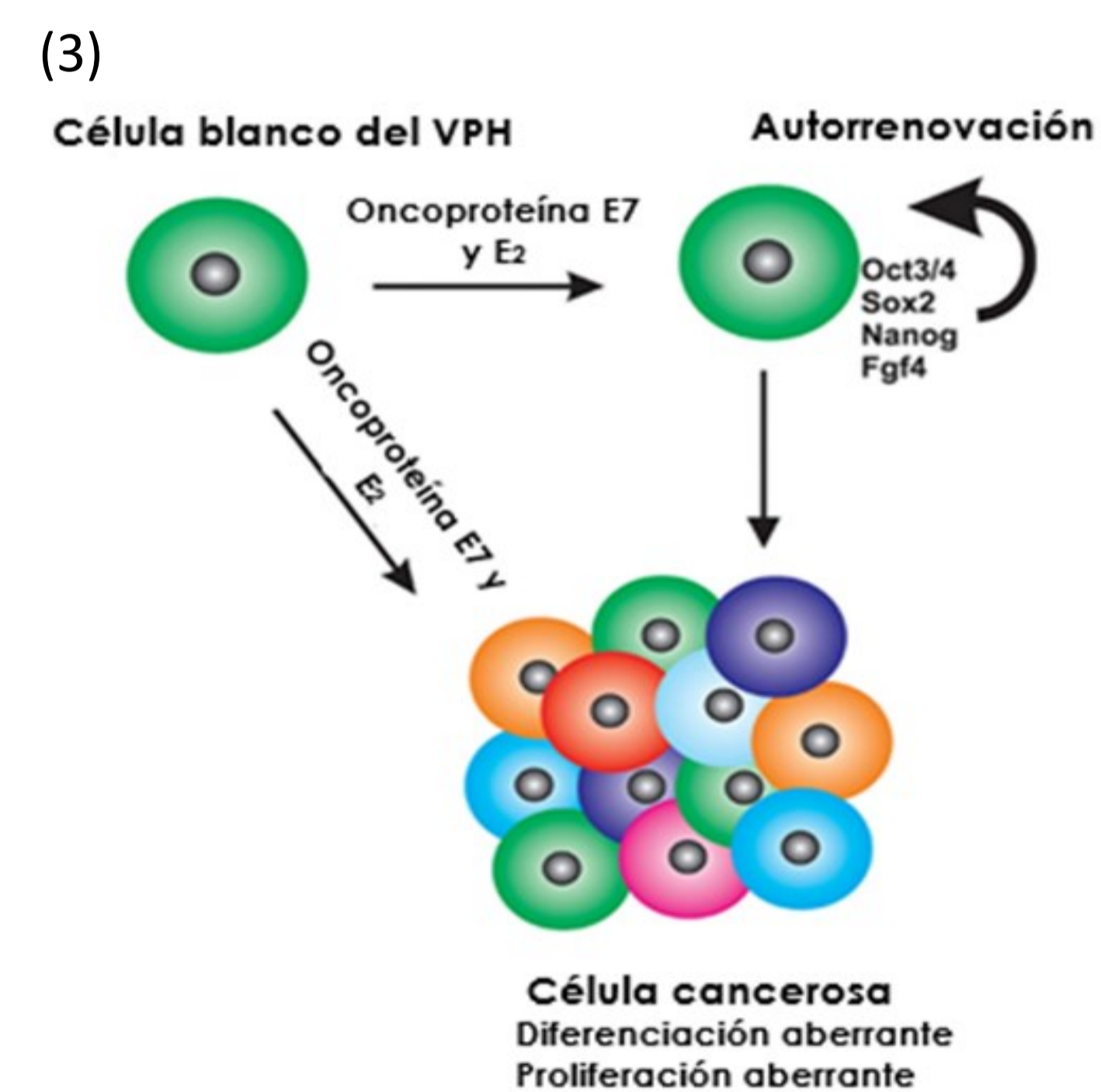


Figura 3. Posible mecanismo de autorregulación de células cancerosas.

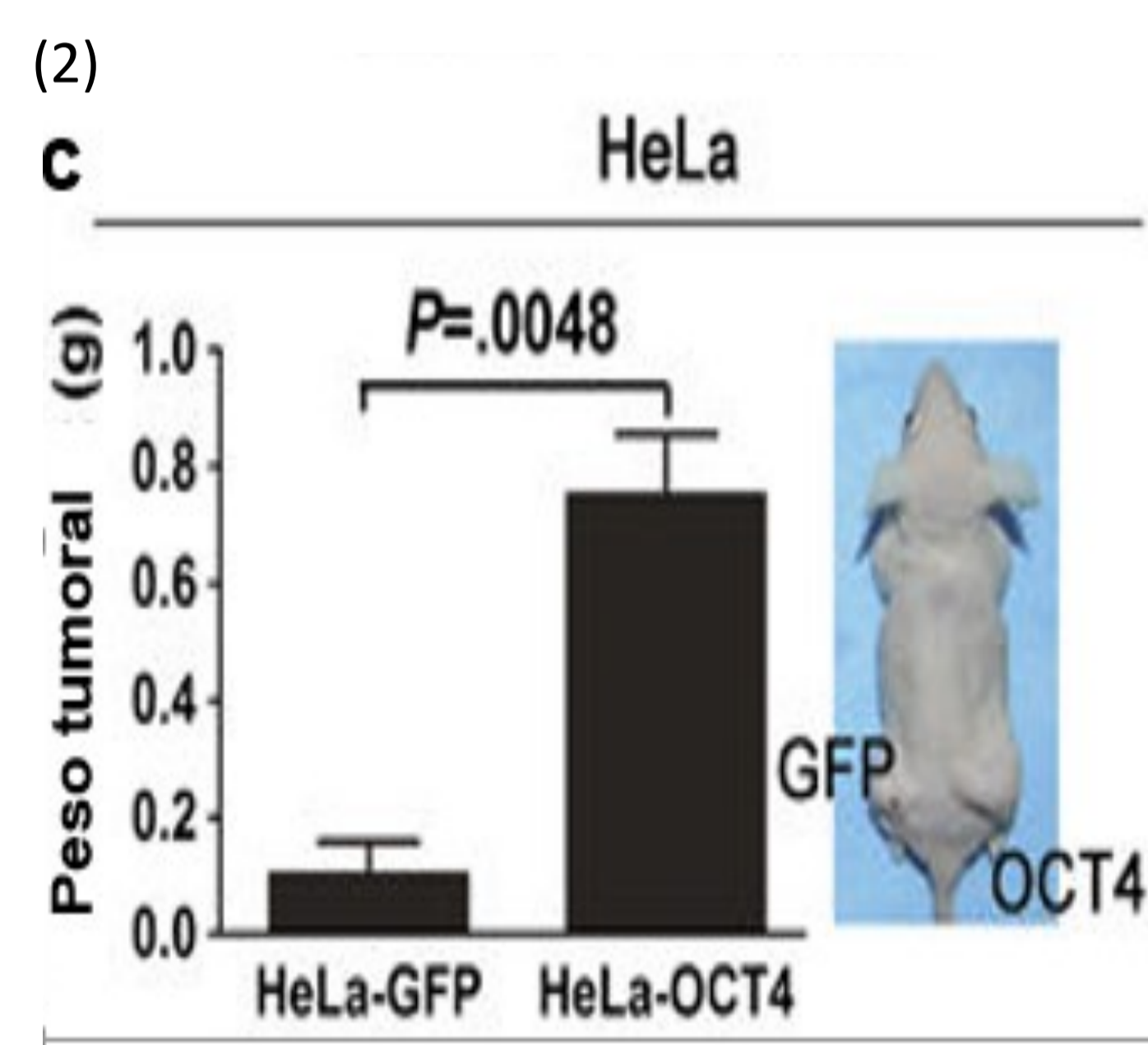


Figura 2. OCT4 aumenta el tamaño del tumor.

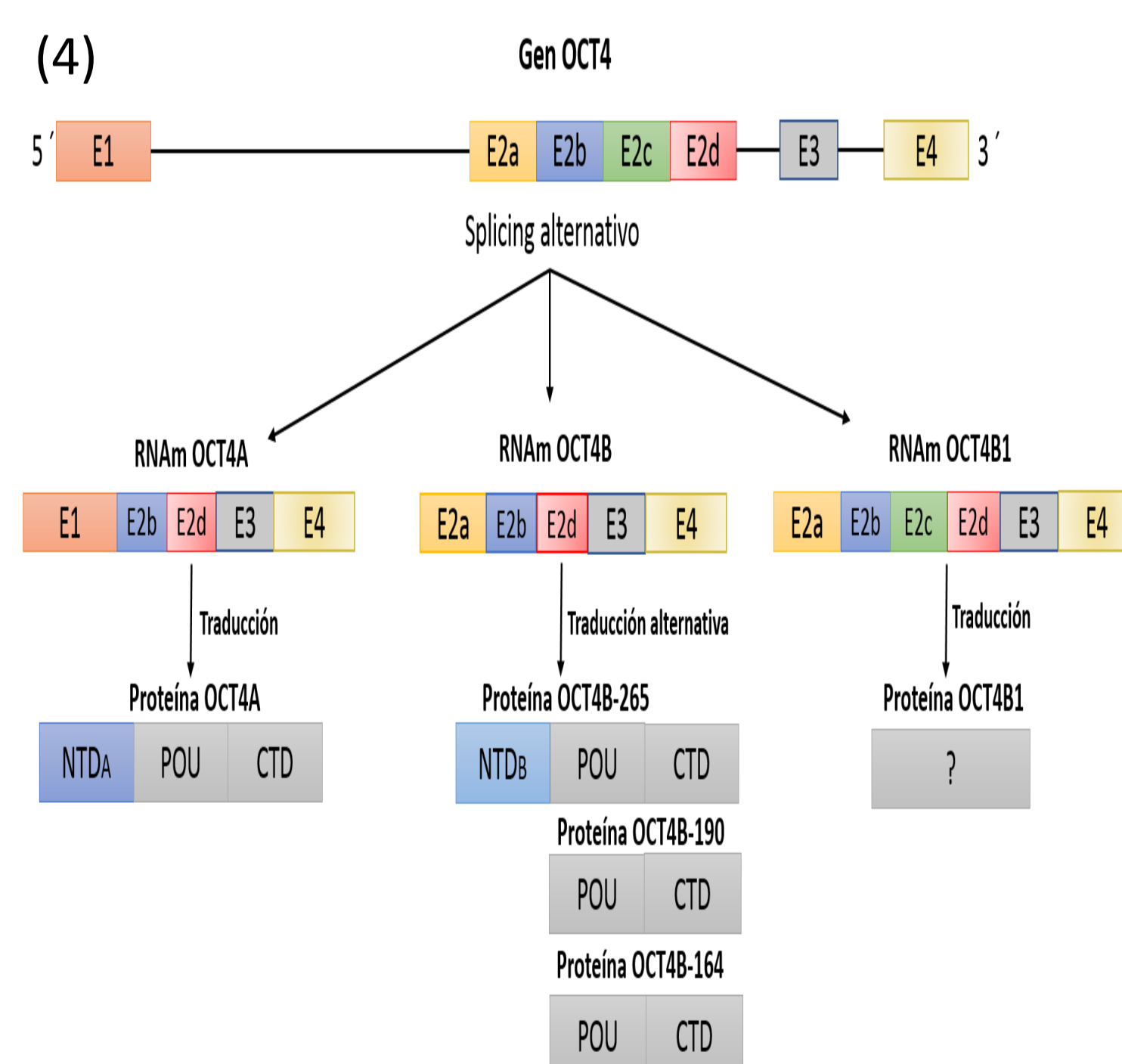


Figura 4. Isoformas de OCT4.

Resultados:

Tabla 1. Diagnóstico citopatológico de muestras VPH16 positivas y edad de las pacientes.

Variables	Sin LEI n=8	Cáncer n=16	Total 24
Edad (Media ±Desviación estándar (DS))	38±14.57	52.75±15.97	
Infección VPH-16 Positivas	-	16 (100%)	16
Infección VPH-16 Negativas	8 (100%)	-	8

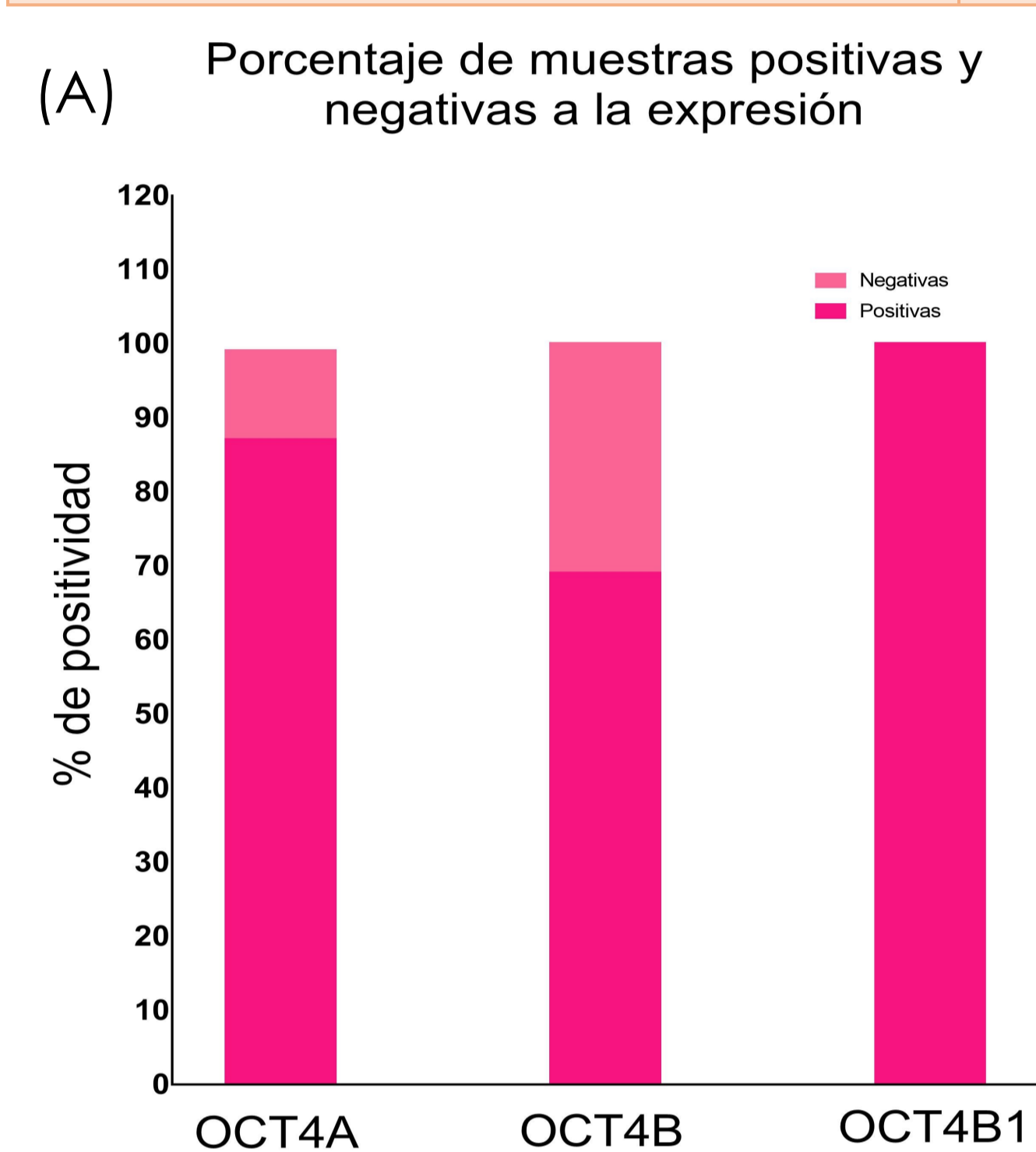


Figura A. Muestras positivas y negativas a la expresión.

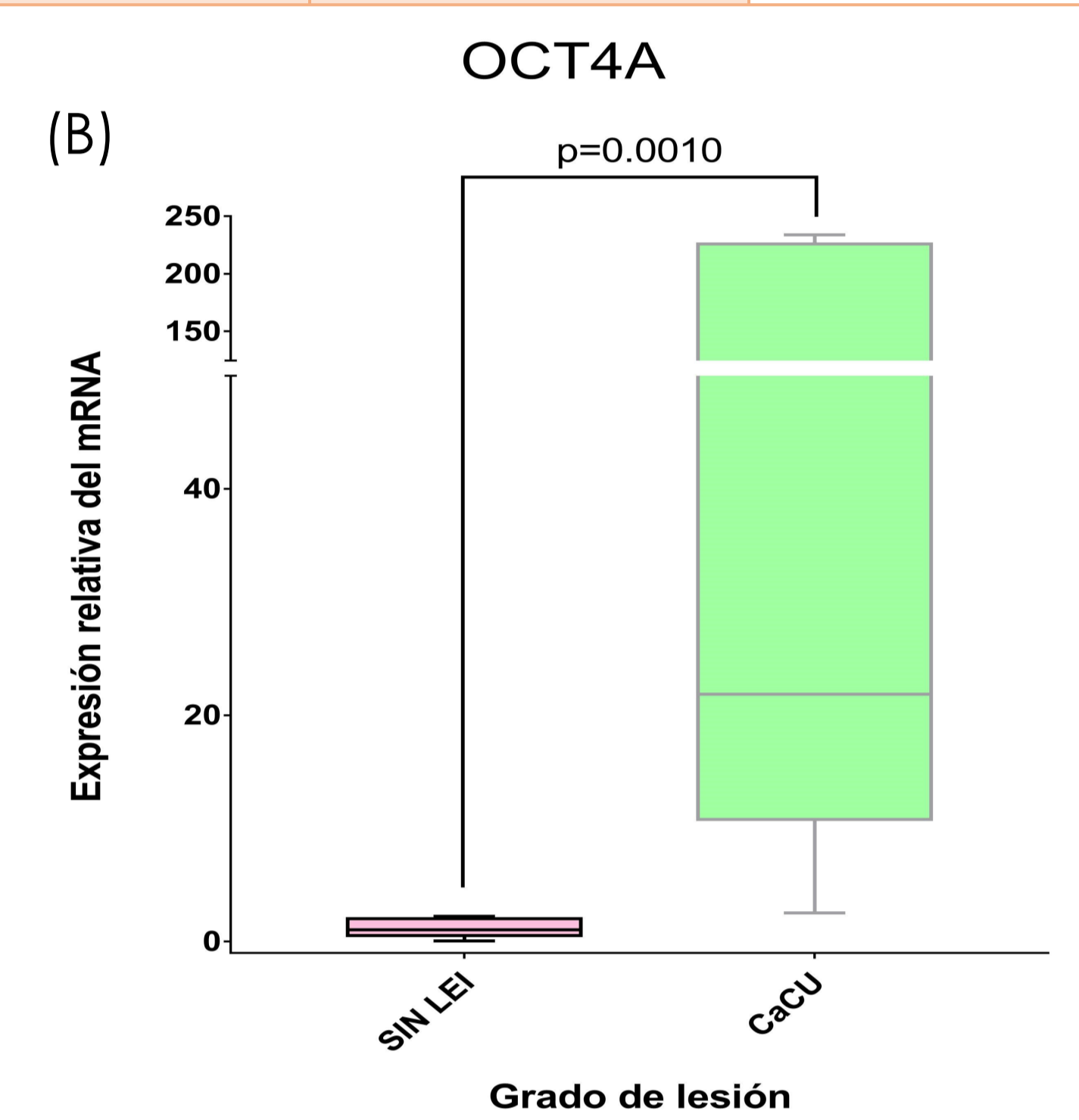


Figura B. Expresión de OCT4A:

Los resultados mostraron que OCT4A se expresó en un 87.5% (n=14) de las muestras con CaCU, en comparación con muestras de mujeres sin LEI, OCT4A (p=0.0010).

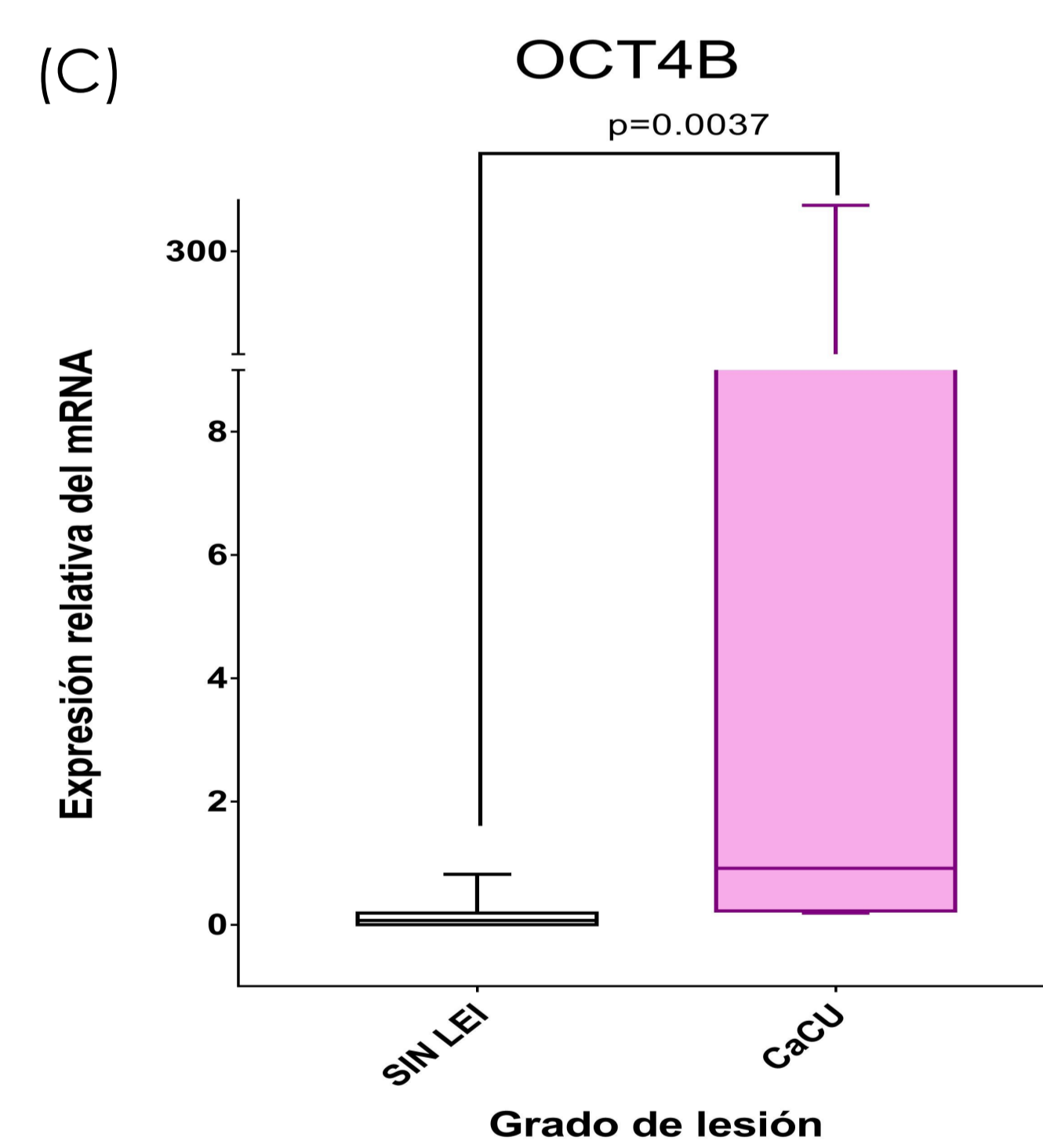


Figura C. Expresión de OCT4B:

Los resultados mostraron que OCT4B se expresó en un 68.75% (n=11) de las muestras con CaCU, en comparación con muestras de mujeres sin LEI, OCT4B (p=0.0037).

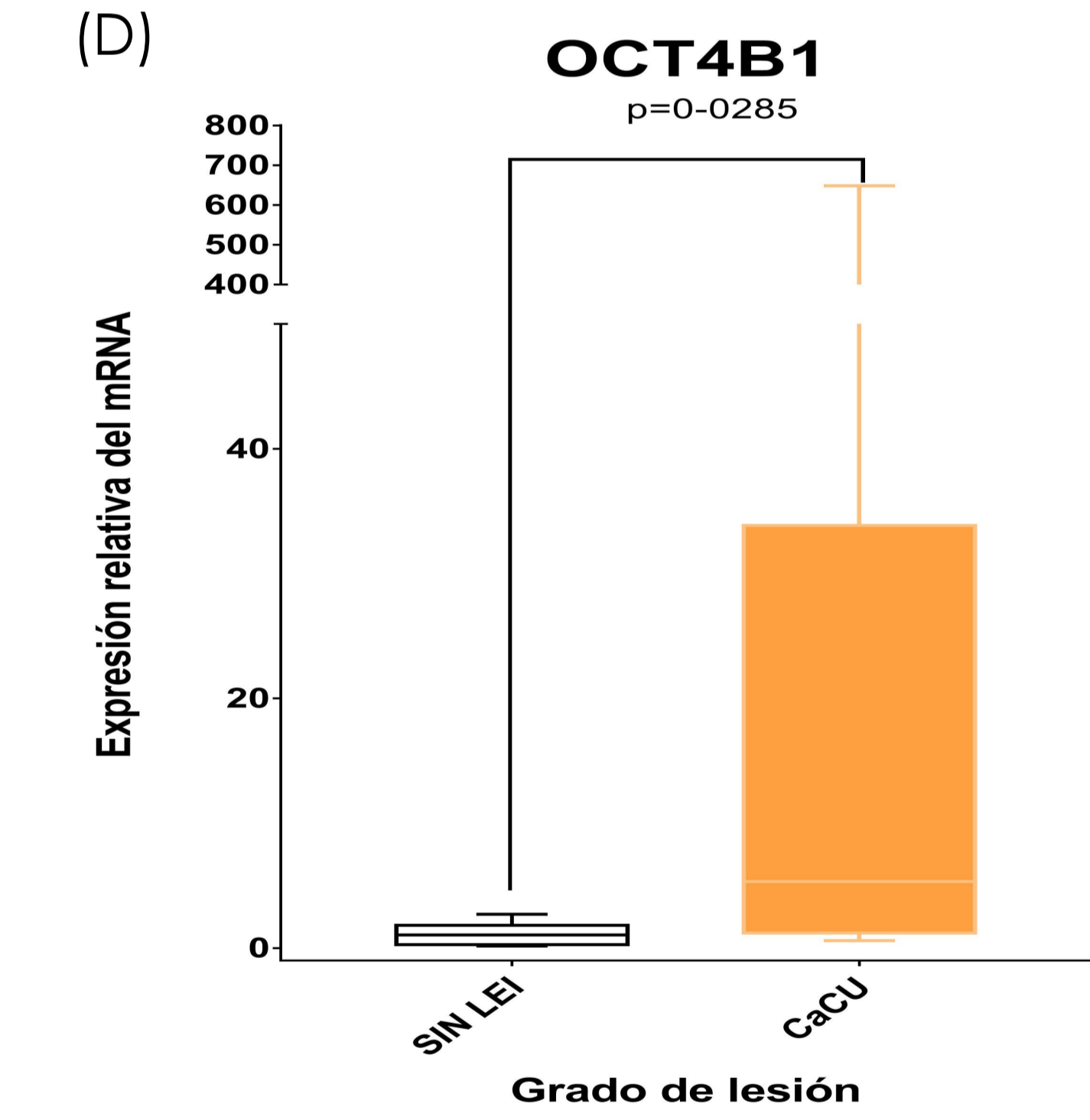


Figura D. Expresión de OCT4B1:

Los resultados mostraron que OCT4B1 se expresó en un 100% (n=11) de las muestras con CaCU, en comparación con muestras de mujeres sin LEI, OCT4B1 (p=0.0285).

Conclusión:

Determinamos que OCT4A y OCT4B1 se encuentran mayormente expresadas en CaCU.

Referencias:

- Wang, Y.-D., Cai, N., Wu, X., Cao, H., Xie, L. & Zheng, P. (2013b). OCT4 promotes tumorigenesis and inhibits apoptosis of cervical cancer cells by miR-125b/BAK1 pathway. *Cell death & disease*, 4, 1-10.
- Organista-Nava, J., Gómez-Gómez, Y., Ocadiz-Delgado, R., García-Villa, E., Bonilla-Delgado, J., Lagunas-Martínez, A., et al. (2016). The HPV16 E7 oncoprotein increases the expression of Oct3/4 and stemness-related genes and augments cell self-renewal. *Virology*, 499, 230-242.
- Wang, X. & Dai, J. (2010). Concise review: isoforms of OCT4 contribute to the confusing diversity in stem cell biology. *Stem cells*, 28, 885-893.

Objetivo:

Fue analizar la expresión de las isoformas OCT4A, OCT4B y OCT4B1 en CaCU.

Materiales y métodos:

Se utilizaron 16 muestras de pacientes con CaCU positivas a la infección por VPH16 y 8 muestras de mujeres sin lesión y negativas a la infección por VPHs, para analizar la expresión del ARNm de OCT4 A, OCT4B y OCT4B1 por RT-PCR tiempo real. La prueba de Mann-Whitney será utilizada para comparar las diferencias de los niveles de expresión del ARNm entre los grupos. Un valor de p<0.05 será considerado como estadísticamente significativo.