



UNIVERSIDAD FRANCISCO DE PAULA SANTANDER

DIVISIÓN BIBLIOTECA EDUARDO COTE LAMUS



## RESUMEN TRABAJO DE GRADO

**AUTOR:**

**NOMBRES:** MARIA AUXILIADORA      **APELLIDOS:** GALLARDO SANTOS

**FACULTAD:** CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE

**PLAN DE ESTUDIOS:** INGENIERÍA BIOTECNOLÓGICA

**DIRECTOR:**

**NOMBRES:** PATRICIO      **APELLIDOS:** GARIGLIO VIDAL

**CO-DIRECTOR:**

**NOMBRES:** ENRIQUE      **APELLIDOS:** GARCÍA VILLA

**TÍTULO DEL TESIS:** ESTUDIO DE LA COOPERACIÓN DEL HPV16 Y LAS MUTANTES DE p53 R273C, R248Q Y R273H CON RELACIÓN A LA EXPRESIÓN DE UN FENOTIPO ASOCIADO A RESISTENCIA, RECURRENCIA Y METÁSTASIS EN LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER.

### RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, dicha enfermedad se caracteriza por un crecimiento descontrolado de las. Este trabajo se realizó en líneas celulares derivadas de cáncer cervical (CC) y cáncer de cabeza y cuello (HNC). Recientemente se ha encontrado que en pacientes con algún tipo de mutación en p53 junto con la presencia del HPV-HR, tienen un mal pronóstico reflejado en resistencia, recurrencia y metástasis. Por lo anterior en la presente investigación se estudió en 4 líneas celulares (C33A, SiHa, SCC25 y UPCI:SCC090) si la expresión de tres diferentes mutantes de p53, en presencia de la oncoproteína E7 del HPV16 o su genoma completo, promovían la adquisición de un fenotipo asociado a una mayor agresividad. Inesperadamente se encontró un efecto posiblemente dependiente del origen tisular de las células, observándose en las líneas derivadas de CC un cambio favorable hacia un fenotipo más agresivo reflejado en la adquisición de una mayor resistencia al cisplatino y una regulación positiva de los genes SOX 2 y NANOG mientras que en las líneas de HNC se tuvo un efecto contrario, volviéndolas más sensibles al cisplatino. Los resultados sugieren que la combinación de mutaciones de p53 de tipo disruptivas y HPV16 pudiera no ser favorable para las células tumorales derivadas de HNC.

**Palabras clave:** Cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, virus de papiloma humano de alto riesgo, proteína supresora de tumor p53, oncoproteína E7.

### CARACTERÍSTICAS:

PÁGINAS: 110 PLANOS:     ILUSTRACIONES:     CD ROOM:   1

**ESTUDIO DE LA COOPERACIÓN DEL HPV16 Y LAS MUTANTES DE p53 R273C,  
R248Q Y R273H CON RELACIÓN A LA EXPRESIÓN DE UN FENOTIPO ASOCIADO  
A RESISTENCIA, RECURRENCIA Y METÁSTASIS EN LÍNEAS CELULARES DE  
CÁNCER**

**MARIA AUXILIADORA GALLARO SANTOS**

**UNIVERSIDAD FRANCISCO DE PAULA SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE  
PLAN DE ESTUDIOS DE INGENIERÍA BIOTECNOLÓGICA  
SAN JOSÉ DE CÚCUTA**

**2016**

**ESTUDIO DE LA COOPERACIÓN DEL HPV16 Y LAS MUTANTES DE p53 R273C,  
R248Q Y R273H CON RELACIÓN A LA EXPRESIÓN DE UN FENOTIPO ASOCIADO  
A RESISTENCIA, RECURRENCIA Y METÁSTASIS EN LÍNEAS CELULARES DE  
CÁNCER**

**MARIA AUXILIADORA GALLARDO SANTOS**

Trabajo de grado modalidad investigación como requisito para optar al título de  
INGENIERO BIOTECNOLÓGICO

**Director: PATRICIO GARIGLIO VIDAL**

Doctor en Ciencias

**Co-director: ENRIQUE GARCÍA VILLA**

Biólogo

**UNIVERSIDAD FRANCISCO DE PAULA SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE  
PLAN DE ESTUDIOS DE INGENIERÍA BIOTECNOLÓGICA  
SAN JOSE DE CÚCUTA**

**2016**



ACTA DE SUSTENTACION DE UN TRABAJO DE GRADO

FECHA: 22 DE SEPTIEMBRE DE 2016

HORA: 8:00 A.M.

LUGAR: SALA DE FOTOGRAFIA EDIFICIO CREAD

PLAN DE ESTUDIOS: INGENIERIA BIOTECNOLÓGICA

TITULO: "ESTUDIO DE LA COOPERACIÓN DEL HPV16 Y LAS MUTANTES DE P53 R273C, R248Q Y R273H CON RELACIÓN A LA EXPRESIÓN DE UN FENÓTIPO ASOCIADO A RESISTENCIA, RECURRENCIA Y METÁSTASIS EN LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER"

MODALIDAD: INVESTIGACIÓN

JURADO: LILIANA YANET SUAREZ CONTRERAS  
LADY YESENIA SUAREZ SUAREZ  
JUAN CARLOS RAMÍREZ BERMÚDEZ

DIRECTOR: DR. PATRICIO GARIGLIO VIDAL- PROFESOR TITULAR DPTO.  
GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR- MÉXICO

CODIRECTOR: BIOL. ENRIQUE GARCIA VILLA - AUX. DE INVESTIGACIÓN  
DPTO. GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR- MÉXICO

NOMBRE DEL ESTUDIANTE	CODIGO	CALIFICACION
MARIA AUXILIADORA GALLARDO SANTOS	1610751	5.0

OBSERVACIONES:  
LAUREADA

FIRMA DE LOS JURADOS:

Liliana Yanet Suarez Contreras

Lady Yesenia Suarez Suarez

Juan Carlos Ramirez Bermudez

VxBo. Coordinador Comité Curricular

Patricio Gariglio Vidal

*Dedicado a mis padres y hermanos, mi  
mayor orgullo y motivación.*

## Agradecimientos

La autora expresa sus agradecimientos:

A mis padres, *MARIA SANTOS SUAREZ* y *FRANCISCO GALLARDO CHAUSTRE*; hermanos, *FRANCISCO JAVIER*, *HAROLD OSWALDO* y *MAYERLY YULIZA*; sobrino *JEFRAN SANTIAGO* por ser mi soporte en los momentos difíciles, mi motivo y mi ejemplo para seguir. A mis familiares en general en especial a mis tías *TATA*, *CRISTINA*, *SANDRA*; mi nonita *OLGA MARIA*, mi primo *JESUS DAVID*, tío *GIOVANI* y cuñada *JENIFER* gracias por estar siempre ahí conmigo.

Al Dr. *PATRICIO GARIGLIO VIDAL* por la confianza y la oportunidad de desarrollar este proyecto de gran interés para mí, por su apoyo, asesoramiento y tiempo dedicado.

Al Biol. *ENRIQUE GARCÍA VILLA* por ser mi mayor guía en esta gran experiencia, porque más que mi mentor fue mi amigo y mi más grande apoyo gracias por el asesoramiento y sobre todo por la gran paciencia y por ser como un padre Mexicano.

A todo el equipo de trabajo del laboratorio 25 de *ONCOLOGÍA MOLECULAR* del *CINVESTAV*: *ARTURO*, *TOÑO*, *ARMANDO*, *LAURA*, *RUBI*, *LAURO*, en especial *ANDY* y *JENNY* gracias por sus consejos, risas y demás cosas que hicieron esta travesía más fácil y amena. A *RODOLFO OCADIZ* por ser parte crucial en mi proceso de aceptación, por sus consejos y asesoría.

A *LEONEL RAMIREZ*, *GIOVANY LEAL* y *DIANA NIÑO* gracias por su amistad y tanto amor recibido en todos estos años, por las alegrías, enojos, locuras y sobre todo el apoyo.

A *CARLOS SANCHEZ* por sus ánimos constantes y por llegar en el momento indicado a mi vida.

De igual forma a mis niñas *LUCI*, *MAYA* y *ROSA* muchas gracias.

Gracias a Dios por tantas bendiciones que le ha dado a mi vida...

## Tabla de contenido

	Pág.
Resumen	14
Introducción	15
1 El problema	17
1.1 Título	17
1.2 Planteamiento del problema	17
1.3 Formulación del problema	18
1.4 Justificación	18
1.5 Objetivos	20
1.5.1 Objetivo general	20
1.5.2 Objetivos específicos	20
1.6 Alcances y limitaciones	21
1.6.1 Alcances	21
1.6.2 Limitaciones	21
1.7 Delimitaciones	22
1.7.1 Delimitación espacial	22
1.7.2 Delimitación temporal	22
1.7.3 Delimitación conceptual	22
2 Marco referencial	23
2.1 Antecedentes	23

2.2	Marco teórico	25
2.2.1	Generalidades del cáncer	25
2.2.2	Cáncer de cabeza y cuello	27
2.2.3	Cáncer cervicouterino	28
2.2.4	Generalidades del virus de papiloma humano	29
2.2.5	Proteína supresora de tumores p53	33
2.2.6	Mutaciones en p53	35
2.2.7	Asociación de p53mt y el HPV en cáncer	37
2.3	Marco conceptual	38
2.4	Marco legal	41
2.5	Marco contextual	41
3	Diseño metodológico	43
3.1	Tipo de investigación	43
3.2	Población y muestra	43
3.2.1	Población	43
3.2.2	Muestra	43
3.3	Hipótesis	44
3.4	Variables	44
3.4.1	Variables dependientes	44
3.4.2	Variables independientes	44
3.5	Fases de la investigación	44
3.5.1	Realización de transfecciones	45
3.5.2	Utilización de la metodología MTT	48

3.5.3	Niveles de expresión de mRNA	49
3.6	Instrumentos	53
3.7	Técnicas de análisis y procesamiento de datos	55
4	Resultados y análisis	55
4.1	Resultados	55
4.1.1	Detección del mRNA de E7 del HPV16 y la proteína p53mt en líneas celulares transfectadas	55
4.1.2	Efecto de E7 y mutantes de p53 sobre la proliferación celular	58
4.1.3	Resistencia a cisplatino	59
4.1.4	Cambios en la expresión de genes relacionados a recurrencia, metástasis, pluripotencialidad y supresión tumoral en las líneas celulares C33A, SiHa, SCC25 y UPCI:SCC090	60
4.2	Análisis	70
5	Conclusiones	80
6	Recomendaciones	83
	Bibliografía	84
	Anexos	103