

11216  
2  
2e1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
SECRETARÍA DE SALUD

**“ DETERMINACION DE HAPLOTIPOS  
DEL SISTEMA PRINCIPAL DE  
HISTOCOMPATIBILIDAD EN PACIENTES CON  
CANCER CERVICO - UTERINO.”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

**G E N E T I C A M E D I C A**

**P R E S E N T A :**

**DRA. CARMEN AMOR AVILA REJON**

SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES  
MÉXICO, D. F.

ASESORA DE TESIS: M<sup>CA</sup> EN C. BEATRIZ SILVA RAMIREZ.

FECHAS: 16/05/1995



*[Handwritten signature]*

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

DIRECCION DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION CIENTIFICA



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

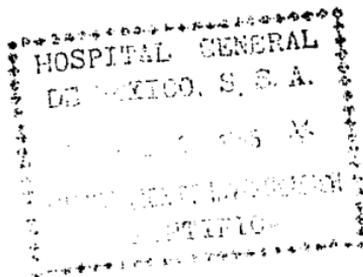
### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

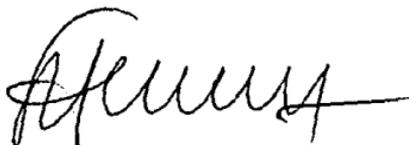
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS FUE REGISTRADA Y REVISADA POR LA UNIDAD DE  
EPIDEMIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.Sa.  
CON CLAVE DIC/91/PC/94/111/01/139.**

Unidad de Epidemiología Clínica  
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.



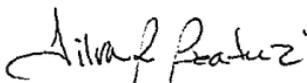
**"DETERMINACION DE HAPLOTIPOS DEL SISTEMA PRINCIPAL DE  
HISTOCOMPATIBILIDAD EN PACIENTES CON CANCER CERVICO-  
UTERINO".**



**DRA. SUSANA KOFMAN-ALFARO**

**JEFA DE SERVICIO**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**M en C. BEATRIZ SILVA RAMIREZ**

**TUTOR DE TESIS**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**



**DIRECCION DE ENFERMERIA E  
INVESTIGACION CIENTIFICA**

***ESTA TESIS LA DEDICO A MIS QUERIDOS PADRES***

***CARLOS Y AMOR***

## TABLA DE CONTENIDO

### RESUMEN

I.- INTRODUCCION	1
A.- ANTECEDENTES	
A.1.- HLA Y ENFERMEDAD	8
A.2.- GENERALIDADES DE CANCER CERVICO-UTERINO	13
II.- ESTADO ACTUAL.	20
III.- MATERIAL Y METODOS.	23
IV.- RESULTADOS.	26
V.- DISCUSION.	28
VI.- CONCLUSIONES.	33
VII.- ANEXOS.	34
VIII.- BIBLIOGRAFIA	35

## RESUMEN

El cáncer cérvico-uterino es la neoplasia femenina más frecuente en México, se realizó un estudio en población mexicana, con el fin de encontrar marcadores del sistema principal de histocompatibilidad (SPH), que se asocien con la presencia de cáncer cérvico-uterino (CaCu), en dicha población en todos sus estadios clínicos; se estudiaron 100 pacientes con CaCu, 100 familiares en primer grado y 100 individuos como grupo control negativo. Se determinaron antígenos clase I y II mediante la técnica de microlinfocitotoxicidad. El análisis estadístico se realizó por la prueba de chi-cuadrada y corrección de Yates usando el programa estadístico EPISTAT.

Los antígenos HLA-A, no presentaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control. El antígeno HLA-B 35, común en la población mexicana presenta un importante aumento en el grupo de pacientes ( $p=0.005$  con  $R.R=2.49$ ). El antígeno HLA-DR 5, el segundo más frecuente en la población mexicana también presentó diferencias entre las pacientes y el grupo control, siendo más alto en el primero. ( $p=0.001$  con  $R.R=2.79$ ). El HLA-DR1 presentó una frecuencia génica disminuida en el grupo de pacientes, sin que sea significativa comparada con el grupo control.

El presente trabajo establece que en población mexicana, los antígenos HLA-B 35 y HLA-DR 5 están asociados con susceptibilidad al CaCu, y que el antígeno DR 1 podría ser un factor protector.

Estos datos sugieren que pueden existir genes dentro del SPH que intervengan en el desarrollo de cáncer cérvico-uterino.

## I. INTRODUCCION

### A. ANTECEDENTES.

El sistema principal de histocompatibilidad (SPH), está formado por un grupo de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 humano (6p21.3)(Fig.1). Este sistema abarca entre tres mil y cuatro mil pares de bases nucleotídicas y se ha podido localizar mediante estudios de electroforésis de gel en campo pulsado(1-3).

Hacia el telómero se encuentra la región clase I del SPH, que tiene por lo menos 17 genes relacionados entre sí (4) y que incluye los loci HLA-A, -B y -C. Hacia el centrómero está la región clase II, que se puede dividir en cuatro subregiones (DP, D0/DZ, DQ y DR), cada una por lo menos con un par de genes alfa y beta (11). Dentro de la región de clase II se incluyen los determinantes HLA-Dw, los cuales se determinan por cultivo mixto de linfocitos (6). Entre las regiones clase I y clase II, se encuentra la región clase III, cuyos genes codifican para los componentes del complemento C2, factor B (fB), C4A y C4B, así como los genes estructurales de la 21 hidroxilasa A y B (21-OHA y 21-OHB). Dentro del SPH se incluyen el gen de la glioxalasa I, el más centromérico de todos; los genes del factor de necrosis tumoral alfa y beta (TNF-alfa y TNF-beta) que están entre al HLA-B y la región clase III y el gen de una proteína con estructura periódica no común llamada RD, que se encuentra entre el gen del factor B y el de C4A.

Recientemente se han encontrado otros cinco genes asociados al locus HLA-B, llamados transcritos asociados a B, que se designan como: BAT-1, -2, -3, -4 y -5, así como también

un gen llamado B-144, que es análogo a un gen con igual nombre que el del ratón(7). En 1989 se encontraron dos loci de la proteína de "choque térmico", HSP70-1 y HSP70-2, situados entre los genes de clase III y el factor de necrosis tumoral alfa (3).

Los genes clase I, II y III se heredan de manera mendeliana codominante. Las moléculas clase I se expresan en la membrana de todas las células nucleadas del cuerpo, excepto en neuronas y trofoblastos maduros y son difíciles de detectar en eritrocitos. De los tres loci de clase I clásicos, HLA-A, -B y -C, el locus de C es el que menos adecuadamente se expresa. Las moléculas clase II se expresan sólo en ciertas células como macrófagos, linfocitos B, células endoteliales, células dendríticas y células de Langerhans; no se expresan en linfocitos T en reposo, pero su expresión puede inducirse con mitógenos o estímulos antígeno-específico; ni los eritrocitos maduros ni los granulocitos expresan moléculas de clase II (8). La frecuencia de recombinación genética dentro del SPH es muy baja (menos del 2%) debido a que este conjunto de genes ocupa solamente unas 3,800 kb.(9).

Por esta razón el complejo génico puede considerarse como una sola unidad genética.

Los alelos de los loci del SPH de un cromosoma en particular constituyen un haplotipo (el genotipo de un individuo esta dado por dos haplotipos, uno de origen materno y otro de origen paterno). Una combinación dada de alelos de los loci fB,C2,C4A y C4B forman un llamado COMPLEOTIPO (10) o haplotipo de genes del complemento.

### a) Genes Clase I

Los antígenos de clase I son mediadores de la eliminación alogénica y de la restricción de linfocitos T efectores (11). Están constituidos por un par de cadenas polipeptídicas unidas no covalentemente: una cadena pesada alfa, que es glucoprotéica, transmembranal de 45 kilodaltones(kd) y una cadena ligera beta, también glucoprotéica, de 12 kb. La cadena alfa, es polimórfica y está codificada por el HLA-A, -B, -C y la cadena beta, monomórfica, es la beta 2-microglobulina codificada por un gen en el cromosoma 15 (Fig 2).

La estructura de los antígenos de clase I del SPH, se dedujo inicialmente a partir de la determinación de la secuencia de aminoácidos de material purificado de una línea celular humana linfoblastoide(12). Estas moléculas tienen dominios extracelulares, una región transmembranal y una cola citoplasmática corta. Se ha podido encontrar además la estructura tridimensional de una molécula de clase I, el antígeno HLA-A2 por medio de cristalografía de rayos X(19). La cadena pesada alfa consta de tres dominios externos(alfa 1, alfa 2 y alfa 3). Los dominios alfa 1 y alfa 2 son los más distales a la membrana celular y son los que contienen los residuos polimórficos. Estos dos dominios conforman el sitio de unión a un antígeno (14), que es de ésta forma presentado por la molécula del HLA al receptor del linfocito T.

La mayor diversidad de aminoácidos de los antígenos de clase I se halla en diferentes sitios en los dominios alfa 1 y alfa 2, lo que se ha confirmado con experimentos de transfecciones génicas y por medio de reconocimiento con aloanticuerpos(11). El dominio

alfa 3 esta muy conservado. El polimorfismo de estas moléculas es mayor que el de las regiones variables de las inmunoglobulinas y la mayoría de las posiciones polimórficas están en los residuos 1 al 94. En el humano se han detectado por serología alrededor de 23 alelos del locus HLA-A, 49 de HLA-B y se estima que al encontrarse mas subtipos de cada alelo por otras metodologías, aumenten a 50 para HLA-A y a más de 100 para HLA-B (15).

#### b) Genes clase II.

Los antígenos de clase II son determinantes primarios en la generación de respuestas proliferativas de linfocitos T en cultivo mixto de linfocitos (12) y pueden presentar antígenos al receptor del linfocito T. Estas moléculas se encontraron como impurezas en preparaciones de antígenos de clase I.

Se constituyen de dos cadenas alfa glucoprotéicas, unidas no covalentemente, una pesada alfa monomórfica, de 33 kd y una cadena ligera beta polimórfica, de 28 kd(5), ambas codificadas por loci del HLA. La molécula de clase II tiene cuatro dominios externos: alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2, análogos a los dominios alfa 1, alfa 3, alfa 2 y a la  $\beta$ 2-microglobulina de la molécula de clase I.

Los dominios alfa 2 y beta 2 son del tipo de los dominios de las inmunoglobulinas, muy conservados y los dominios alfa 1 y  $\beta$ 1 son polimórficos. Recientemente se obtuvo la estructura tridimensional por cristalografía de rayos X de las moléculas de clase II (16), la cual tiene cierto parecido a la estructura de la molécula de clase I (Fig 2).

La molécula de clase II tiene asociada a las cadenas alfa y beta una glucoproteína transmembranal de 31 kd, conocida como cadena gama o cadena invariante. Esta cadena no se detecta con anticuerpos en la superficie celular, por lo que se piensa que se disocia del complejo entre el paso por el aparato de Golgi y el arrivo a la membrana celular (17).

De las cuatro subregiones de los genes de las moléculas de clase II, la subregión DP consta de dos pares de loci alfa y dos beta, de los cuales DP alfa 2 y DP beta 2 parecen ser pseudogenes (genes que no codifican para proteína). La subregión DZ/DO se constituye de los genes DZ alfa y DO beta, pero como estos dos loci están separados por varios cientos de kilobases, quizá no formen un dímero alfa/beta (5). La subregión DQ tiene dos genes alfa y dos beta: incluye dos genes DX (alfa y beta) y un gen DV beta entre los genes DQ y DX. La subregión DR tiene cuatro genes beta: el beta 1 codifica para las variantes de DR, de DR1 al DR18; el beta 2 es pseudogén, el beta 3 codifica para el determinante DRw52 y el beta 4 para el determinante DRw53. Hay un gen DR alfa no polimórfico. Se expresan tres tipos de productos de clase II: DP, DQ y DR. No hay evidencias de que DZ alfa y DO beta se expresen como proteínas, aunque se ha encontrado RNA<sub>m</sub> normalmente poliadenilado de ambos genes en células B. Pueden formarse pares de cadenas DQ alfa y DQ beta en "trans", es decir, la cadena alfa 1 y beta 1 codificadas cada una por uno de los dos cromosomas homólogos de un individuo.

También se pueden combinar productos de diferentes loci, como DR alfa y DQ beta, en ratones transfectados (5).

El polimorfismo de las moléculas de clase II se encuentra en las cadenas beta de los antígenos HLA-DP,-DQ y -DR. Los residuos polimórficos están en cuatro cúmulos en los dominios beta 1 de DQ y DR, así como en un cúmulo en alfa 1 de DQ. El polimorfismo de la cadena DP beta es limitado (12).

El polimorfismo alélico de los antígenos de clase I y II se reconoce fenotípicamente por serología y recientemente también por técnicas moleculares.

Las variantes de HLA-Dw se detectan por cultivo mixto de linfocitos; el polimorfismo genotípico se reconoce mediante secuenciación de nucleótidos y análisis de fragmentos de restricción(18).

### c) Genes clase III

Los genes de clase III del SPH, después del HLA, forman el conjunto de marcadores genéticos más polimórficos del humano(19).

Los cuatro loci de esta región (C2, factor B, C4A y C4B) se heredan en bloque, pues al analizar centenares de meiosis informativas, se ha observado que no hay intercambios genéticos entre ellos(20,21).

Las moléculas de C2 y del factor B son glucoproteínas de una sola cadena de 102,000 y 90,000 daltones respectivamente y circulan en el plasma en forma de pro-enzimas (22); se sintetizan en el hígado y en células de la línea monocito/macrófago. Ambas parecen tener tres dominios globulares. La molécula de C4, pesa 200 kd y tiene tres subunidades unidas por puentes disulfuro: alfa (95 kd), beta (75 kd) y theta (30 kd). Se sintetiza como una sola cadena en el orden b-a-t que luego se glucosila y se procesa intracelularmente; se secreta

por puentes disulfuro: alfa (95 kd), beta (75 kd) y theta (30 kd). Se sintetiza como una sola cadena en el orden b-a-t que luego se glucosila y se procesa intracelularmente; se secreta como una estructura de tres cadenas (23).

La enzima 21-hidroxilasa es un citocromo P-450, cuando está ausente de manera total o parcial, provoca un defecto en el metabolismo esteroideo y causa entonces hiperplasia adrenal congénita; se sintetiza en la glándula suprarrenal.

Se ha podido hacer un mapa molecular de los genes de clase III, mediante el aislamiento de clonas de cósmidos que lo contienen y se ha establecido el orden relativo de los loci de C2, FB y C4.

Esta región ocupa aproximadamente 120 kd. El orden de los genes, de centrómero a telómero es 21-OHB, C4B, 21-OHA, C4A y C2.

Los dos loci de la 21-hidroxilasa, 21-OHA y 21-OHB, se encuentran en dirección 3' junto a los loci de C4A y C4B, respectivamente (23,24).

Se ha sugerido que los genes de la 21-hidroxilasa se duplicaron junto con los dos genes de C4; solo el locus 21-OHB es importante en la biogénesis de esteroides, el otro es un pseudogén (23).

### A.1. HLA Y ENFERMEDAD

Desde el descubrimiento de que las moléculas del HLA sirven como elementos de restricción para el reconocimiento de muchos patógenos, se pensó que este sistema podría estar relacionado con la predisposición para desarrollar algunas enfermedades. La primera indicación que apoyo esta hipótesis fue el descubrimiento hecho en ratones, en los que se demostró que el desarrollo de leucemia inducida por virus esta asociada al complejo H-2. Estos hallazgos estimularon la investigación para la búsqueda de asociaciones similares en el humano, sin embargo, los primeros estudios solo produjeron resultados que fueron negativos o dudosos.

Los avances ocurridos en el conocimiento de la genética y la biología de las moléculas clase I, II y III han estimulado la investigación en el área de la asociación de enfermedad con alelos de estos genes, especialmente por la función que tienen en la regulación de la respuesta inmunitaria. En 1973 se reportó la asociación entre espondilitis anquilosante y el antígeno HLA-B27, desde entonces más de 50 enfermedades han sido descritas como asociadas con uno o mas antígenos del SPH(26).

Estas enfermedades se pueden incluir básicamente en tres grupos:

- 1.- Enfermedades asociadas a los antígenos clase I (principalmente las espondiloartropatías asociadas al B27).

- 2.- Enfermedades asociadas a los antígenos clase II principalmente con el locus HLA-DR.
- 3.- Enfermedades asociadas a los antígenos clase III.

El estudio de la relación entre marcadores del SPH y algunas enfermedades presenta varios problemas: en primer lugar, los alelos que se encuentran asociados con algunas enfermedades, también se encuentran presentes en la población normal, en segundo lugar, se ha observado que en muchos casos un solo alelo se asocia con más de una enfermedad; y por último, dentro de una misma enfermedad, esta no se asocia en el 100% de los casos con un solo alelo.

Por lo anterior, se ha intentado determinar un mayor polimorfismo dentro de los alelos del HLA mediante el uso de la biología molecular. De esta manera se han descrito subtipos de alelos que se encuentran asociados a algunas enfermedades; aún más, se ha propuesto que no es un antígeno específico el que se asocia con un padecimiento, sino más bien que debe ser un epítotope que puede estar presente en varios alelos el que determina la susceptibilidad para una enfermedad, incluso se ha encontrado que un aminoácido es el responsable de la susceptibilidad, como en la diabetes mellitus insulino dependiente que está asociada con la presencia de un aminoácido sin carga en la posición 57 de la cadena  $\beta$  del HLA-DQ.

Por otro lado, es factible, que el gen de susceptibilidad para una enfermedad este dentro del SPH o que la enfermedad sea causada por genes recesivos, como ocurre en los casos de deficiencias de C2 y de C4, o en la hiperplasia adrenal congénita debida a la deficiencia del gen para la enzima 21-hidroxilasa. De la misma manera se ha demostrado un gen dentro del SPH que confiere susceptibilidad al desarrollo de hemacromatosis idiopática. En esta enfermedad, el poseer ambos haplotipos HLA en común con el caso índice, confiere mayor expresión bioquímica de sobrecarga de hierro y la aparición de síntomas clínicos que caracterizan a la enfermedad (27). Por otro lado, existen enfermedades como la ataxia cerebelosa en la que se han demostrado genes de susceptibilidad con forma de herencia dominante unidos al SPH.

La mayoría de las enfermedades estudiadas en relación con el SPH, muestran asociación pero no se ha demostrado ligamiento:

entre ellas cabe resaltar el caso de la espondilitis anquilosante con el B27, ya que esta asociación tiene uno de los riesgos relativos mas elevados (> 100). Esta asociación se ha evidenciado en todas las poblaciones del mundo hasta ahora estudiadas.

En cuanto a la participación de las moléculas clase II, es importante considerar que estas moléculas participan en los eventos de activación tanto en condiciones normales como en fenómenos autoinmunes. Su importancia radica en que estas moléculas estan implicadas en los eventos de presentación antigénica, así como en la selección del repertorio de la célula T. A través de esos dos eventos, el polimorfismo del SPH controla aspectos tan importantes

como la competencia inmune, la selección del repertorio de la célula T y la activación periférica.

Debido a esta influencia que tienen las moléculas clase II en la respuesta inmune, es lógico que muchas enfermedades que involucran alteraciones inmunológicas estén asociadas específicamente con ciertos alelos polimórficos de la región clase II del SPH. Entre estas enfermedades tenemos a la diabetes mellitus insulino dependiente asociada con el DR4 y DR1 (28,29); la miastenia gravis asociada con el DR3 y DR7; el pénfigo vulgar asociado con el DR4 y DR6; la esclerosis múltiple asociada con el DR2 y DR3 (30).

Se han propuesto varias hipótesis para explicar el papel de los alelos del SPH en el establecimiento de la susceptibilidad a enfermedades (31).

Entre estas hipótesis se encuentran:

- 1.- La de similitud molecular, la cual explica la susceptibilidad mediante reacción cruzada entre organismos infecciosos y un determinado antígeno del sistema HLA.
- 2.- La del receptor, establece que ciertos antígenos HLA pueden actuar como receptores específicos para agentes infecciosos y que este evento está directamente relacionado con el desarrollo de la enfermedad.
- 3.- La del antígeno HLA modificado, sugiere que los antígenos HLA están modificados químicamente por antígenos extraños y entonces el sistema inmunitario los reconoce como extraños, respondiendo por lo tanto con la producción del autoanticuerpo

correspondiente, generándose así el estado de la enfermedad.

- 4.- La de genes de respuesta inmune, intenta explicar que la asociación ocurre como resultado de respuesta versus no respuesta a un determinante crítico que es propio del agente patógeno.

Desde luego, ninguna hipótesis en forma aislada explica todas las relaciones que se han registrado y bien pudiera ser que cada uno de estos mecanismos este implicado ya sea en uno o varios de los procesos de enfermedad asociados con el SPH(31).

## A.2.GENERALIDADES DE CANCER CERVICO-UTERINO

### Epidemiología

El cáncer cervico-uterino es uno de los principales problemas de salud pública en la República Mexicana(35) y en gran parte de América Latina(36). A nivel mundial se estima que el CaCu ocupa el 2º lugar en frecuencia relativa de las neoplasias femeninas, después del cáncer de mama, asimismo el número de casos incidentes anuales se estima en 465,600(37). Al comparar las tasas de incidencia por Ca.Cu. de los países Latinoamericanos con otros países, se encuentran diferencias sustantivas, tal es el caso de Colombia(36), donde se ha llegado a estimar una tasa de incidencia de 48.2/100,000 mujeres, mientras que en Israel se reporta una tasa de incidencia de 6/ 100,000 mujeres(38,46,47).

Es importante destacar que las mujeres de origen Latino, que residen en otros países conservan frecuencias elevadas, a éste respecto las mujeres latinas que residen en E.U.A., sufren CaCu en tercer lugar en orden de frecuencia dentro de las neoplasias reportadas en este país(39). Así mismo, la incidencia de CaCu entre mujeres con apellido Hispánico que viven en E.U.A., es 7 veces mayor que la de otros grupos étnicos (40), en este grupo poblacional las tasas de mortalidad por CaCu, son dos veces mayor que la de mujeres anglosajonas, con una tasa de 4.8 en comparación con 2.3/100,000 respectivamente(40). En la Cd de México, la incidencia de CaCu, se estima que cada año se presentan

aproximadamente 3 500 casos, lo cual representa una tasa estimada de incidencia en población femenina mayor de 25 años de 115/ 100,000 (35).

Con respecto a las tasa de mortalidad por CaCu, en el continente Americano, en un análisis ajustado para la población mundial realizado por la OPS, la República Mexicana ocupó el 3º lugar con 12.5/100,000 mujeres y 25.8 / 100,000 en mujeres de 35-64 años (35,41).

En este sentido, el número de muertes por Ca.Cu. en el área Metropolitana de la Cd. de México para el año de 1990 se estimó en 400, esta cifra representó una tasa de mortalidad cruda de 7.6/ 100 000 mujeres, que es menor a la tasa de mortalidad nacional por esta misma neoplasia de 9.5/ 100,000(35). Asimismo, existe variabilidad geográfica y regional en las tasas estimadas de mortalidad por Ca.Cu., observándose una tasa de 19.2 y 17.6 / 100 000 en Yucatán y Nayarit respectivamente, en relación al 4.5 en Quintana Roo y 6.1/ 100 000 en Chihuahua y el Edo. de México(35) .

La mortalidad por tumores malignos en México, en relación a los datos anteriores, ha mantenido una tendencia sostenida al incremento desde hace 40, durante este período se ha observado un exceso de mortalidad en las mujeres, que es reflejo de las elevadas tasas de mortalidad por CaCu(42)(Fig 3).

De acuerdo con resultados obtenidos en estudios epidemiológicos, el CaCu, se ha relacionado con los hábitos sexuales, características sociodemográficas, factores reproductivos, hábito tabáquico, consumo de anticonceptivos hormonales, factores nutricionales, inmunológicos e infecciosos, cuyos resultados varían de acuerdo al tipo de diseño utilizado(43,47) .

### Patogénesis.-

La teoría de patogénesis del carcinoma de células escamosas del cérvix, señala una posible vía de transformación metaplásica a partir de células cilíndricas(46,47,48); de esta manera el epitelio cilíndrico cervical evoluciona a metaplasia temprana a través de dos posibles vías de transformación, la primera que da lugar a un epitelio plano bien diferenciado es originada por una metaplasia fisiológica a una zona normal de transformación; y la segunda vía origina metaplasia atípica de una zona de transformación de la unión escamocolumnar del cérvix uterino, posiblemente generada por el trauma cervical durante los partos vaginales, sitio que con sus acentuadas alteraciones proliferativas generadas durante la pubertad y la adolescencia puede ser afectado como resultado de una selección natural en una población heterogénea genéticamente ante la presencia de un estímulo carcinogénico (46,48).

La población celular anormal ya establecida prolifera gradualmente involucrando el espesor del epitelio, con lo que se establece la neoplasia intraepitelial cervical, (displasia leve, moderada, y grave, así como carcinoma in-situ), que en su inicio altera las capas profundas de epitelio (displasia leve), para luego extenderse a las capas intermedias (displasia moderada) y finalmente a las superficiales(displasia grave y carcinoma in-situ), con lo que la totalidad de la población celular del epitelio estará constituido por células neoplásicas (carcinoma in-situ), pero con integridad de la membrana basal(46).

Posteriormente la emergencia de nuevas clonas con capacidad invasiva debido al desarrollo

de receptores de laminina y acción enzimática de colagenasa tipo IV interactúan sobre la membrana basal, hacen posible la invasión al estroma, y se desarrolla el carcinoma microinvasor, el cual se define como aquel carcinoma que ha roto la membrana basal en uno o varios sitios pero que no llega a una profundidad mayor de 3 mm por debajo de dicha membrana; no invade vasos linfáticos ni sanguíneos y las áreas de microinvasión no son confluentes (47,48).

De acuerdo a evidencias epidemiológicas, clínicas y de laboratorio el CaCu, dentro de un modelo epidemiológico es considerado de etiología multicausal(43). En este modelo(Fig 4), se postula que algunos de los agentes involucrados en su etiología participan en forma aislada en la iniciación o inducción de la transformación neoplásica de un grupo de células susceptibles. Otros agentes actúan en un segundo paso o de promoción, activando la multiplicación de estas células ya alteradas con lo que se obtiene la progresión de la enfermedad(45,47). Otro grupo de factores inherentes a las características biológicas se encuentran en el grupo de predisponentes; algunos agentes pueden actuar como inductores y/o promotores(47).

De acuerdo a la teoría de los oncogenes de Huebner y Zodare enunciada en 1969, todas las células del hombre tienen en la composición de su DNA genomas oncogénicos de virus que contienen RNA, se ha postulado que anomalías cromosómicas clonales tienen importancia patógena en cáncer humano, de tal manera que la neoplasia está llegando a ser considerada como una enfermedad genética. La expresión de los oncogenes H-RAS,c-MYC y ERB-2 está siendo investigada en relación a la presencia de CaCu(57,58).

Se ha sugerido la hipótesis de que aquellas mujeres con predisposición genética y expuestas a un estímulo carcinogénico son más propensas a desarrollar CaCu (47,57,58).

La estrecha asociación que ha sido documentada en numerosos estudios entre CaCu e infecciones virales del cérvix uterino, ha situado a la neoplasia cervical como enfermedad de transmisión sexual, porque esta se asocia a patrones de comportamiento sexual (45,47,50). La evidencia de un componente infeccioso en la etiología de CaCu se originó de numerosos estudios epidemiológicos, en los que se ha observado que la incidencia de CaCu es considerablemente menor en grupos de religiosas y en mujeres núbiles(39,46). El riesgo de desarrollar neoplasia cervical depende en forma importante del número de parejas sexuales, además se ha documentado que el riesgo de desarrollar CaCu es mayor en mujeres relacionadas con hombres cuya primera esposa padeció CaCu o cuya pareja sexual sufrió cáncer de pene(40,41,42,46) y que el riesgo de CaCu en mujeres monogámicas se encuentra asociado al número de contactos sexuales de la pareja masculina(47).

#### INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

La hipótesis de que el virus del papiloma humano (VPH), es un agente sexualmente transmisible y relacionado causalmente con CaCu fué formalmente sugerida por Zur Hausen en el año de 1976(49). Estudios inmunológicos y de hibridación molecular del ácido nucleico han demostrado la presencia de antígenos estructurales de VPH, DNA o ambos en una alta proporción de lesiones benignas, premalignas y malignas del cérvix uterino(50-57). El descubrimiento y la clonación molecular del VPH subtipos 16 y 18 en

pacientes con CaCu invasor, y la subsecuente demostración de DNA viral en la mayoría de las lesiones premalignas de aCu han sugerido una relación causal(50-56,59). Respecto al VPH se le atribuye un papel importante, tanto en la inducción como promoción de CaCu. Actualmente han sido identificados más de 50 subtipos, De los que cinco han demostrado capacidad oncogénica a nivel cervicovaginal. Los tipos 6, 10 y 11 son considerados de bajo riesgo en el desarrollo de neoplasias malignas, y los tipos 16 y 18 son de acuerdo a algunos autores de alto riesgo para el desarrollo de Ca.Cu(50-54 ).

Se estima que las tres variedades clínicas de condilomas que afectan el cérvix uterino cuyo agente responsable es el virus del papiloma humano, que son el acuminado, plano e invertido, evolucionan a condilomas atípicos y que en esta variedad junto con los condilomas planos son precursores de CaCu(53,54,55).

Se han encontrado proteínas virales del VPH como antígenos en células precancerosas y genomas del VPH en células malignas de CaCu (52,53,56). Asimismo, se han descrito células de transición entre las infectadas por VPH y las malignas del cérvix uterino, habiéndose postulado que estas células con figuras mitóticas anormales aneuploides, son las que progresan a la malignidad(47). Por otra parte, se ha encontrado DNA de VPH insertado cerca de oncogenes como c-myc, c-ras y c- src(47,57,58,59). En 1987, el grupo de Gariglio(57), obtuvo evidencia experimental indicando que en algunos tumores de CaCu de pacientes mexicanas, las secuencias del VPH 16 se encuentran muy cerca o dentro del oncogen c-muy, presentando además tanto rearrreglos como amplificación génica (57,58,59).

## **VIRUS DEL HERPES GENITAL TIPO II.**

En las últimas dos décadas, se ha prestado mucha atención al posible papel del virus herpes simple tipo II (VHS-II) en relación al CaCu(46,61) sin embargo, no existen pruebas de que tenga una relación causal; actualmente se acepta que el VHS-II es un marcador de comportamiento sexual, y oportunista en inmunodeficiencias primarias o inducidas por tratamiento médico junto con el virus del papiloma humano (46,47).

## II. ESTADO ACTUAL.

Muchos factores se han correlacionado con el desarrollo de cáncer cérvico-uterino: edad temprana de inicio de vida sexual, múltiples compañeros sexuales, multiparidad vaginal, estado socioeconómico, factores nutricionales, tabaquismo, uso de anticonceptivos hormonales así como infecciones vaginales frecuentes causadas principalmente por virus del herpes simple tipo II y sobre todo del virus del papiloma humano, siendo los tipos 16 y 18 los que están más íntimamente relacionados en la etiología del CaCu(44-57,61). Sin embargo, de las mujeres que tienen vida sexual activa solo el 15 al 20% están infectadas por virus del papiloma humano y de ellas solamente del 2-5% tienen anomalías secundarias a la infección, además solamente un pequeño porcentaje de mujeres con lesiones inducidas por VPH se puede esperar que desarrollen cáncer cervical (69-70).

El hecho de que únicamente un bajo porcentaje de pacientes infectadas persistentemente con VPH desarrollen CaCu, sugiere que existan eventos secundarios para la progresión a carcinoma. Uno de éstos eventos secundarios puede ser el deterioro de la respuesta inmune, la cual puede ser crucial para la regresión o progresión de la neoplasia; se ha reportado una elevación en el riesgo de desarrollar neoplasia cervical hasta de 14 veces, posterior a inmunosupresión sistémica(66). La respuesta inmune está controlada por los genes del SPH, y se ha demostrado la disminución o pérdida de expresión de antígenos clase I en una

proporción significativa de carcinoma de células escamosas del cérvix; así mismo, en contraste, en el epitelio escamoso cervical normal no se encuentra expresión de antígenos HLA clase II, en la mayoría de los tumores derivados de éste epitelio expresan antígenos HLA clase II (64,65).

Esto sugiere que genes del SPH pueden influir en la correcta respuesta inmune en contra de tumores, los cuales pueden ser inducidos por agentes virales(64,65).

Se ha reportado asociación entre antígenos HLA-DR1 y susceptibilidad a carcinoma de la glándula tiroidea(67). En otros tipos de tumores se han identificado pérdida de la expresión de antígenos clase I y sobreexpresión de antígenos clase II (64,65,68,69). En 1991, Wank y Thomssen(70), reportan una fuerte asociación entre el antígeno HLA-DQw3 en pacientes con carcinoma de células escamosas del cérvix, así como el antígeno HLA-DR5. En 1992, Glew y cols.(71), reportan que ellos no encuentran una relación entre estos antígenos y la susceptibilidad al CaCu. En el mismo año Wank(72), utilizando oligonucleótidos de secuencia específica para definir el alelo DQ, no solo confirma la susceptibilidad, sino que también encuentra un incremento preferencial de los alelos DQB1\*0301 y DQB1\*0303, lo cual fué confirmado en el mismo año por Helland(73) y por David y cols.(74), respectivamente. A principios de 1993, Vandenvelde(75), reporta un riesgo mayor de transformación displásica en un estudio realizado a mujeres belgas con diferentes grados de neoplasia intraepitelial cervical (I-III), las cuales fueran DQB1\*03 positivo, pero no encontró un mayor riesgo de transformación neoplásica. En ese mismo año Wank(76), reporta la asociación de los alelos HLA-DQB1\*0301,\*0302,\*0303 y \*0602 en pacientes

con neoplasia intraepitelial y carcinoma cervical; sugiriendo además el estudio de otros alelos del SPH como HLA-DR y HLA-DP, y otros genes ligados a la respuesta inmune en contra de VPH y otros virus y su contribución en el desarrollo de éste cáncer. Coleman(78), reportó la expresión de antígenos HLA-DR en queratinocitos de neoplasia cervical de alto grado de malignidad.

Todos los trabajos mencionados anteriormente se realizaron en diferentes poblaciones, Wank realizó su investigación en mujeres de Tanzania pero su grupo control no correspondía a la misma población; en el presente año, Gregoire y cols.(77), reporta un trabajo realizado en mujeres Africo-Americana, las cuales presentaban cáncer de cérvix, en donde los alelos asociados a ésta neoplasia eran DQB1\*0303 y DQB1\*0604. Estas diferencias observadas en los diferentes trabajos reportados, puede ser debida al grupo étnico que se estudie. Está generalmente aceptado que las diferencias raciales influyen manifiestamente en la epidemiología del cáncer de cuello(36,40,46).

Es interesante que siendo la población Latina la de mayor incidencia de esta neoplasia, aún no se halla estudiado, ya que sería interesante determinar los alelos moleculares para esta población en particular y así correlacionarla con lo reportado en diversos grupos étnicos.

### III. MATERIALES Y METODOS

El estudio incluyó 300 individuos mexicanos los cuales fueron divididos en 3 grupos. El primer grupo correspondió al de individuos con diagnóstico histológico de cáncer cervicouterino en diversos estadios clínicos de evolución, las cuales acudieron al Servicio de Oncología del Hospital General de México y referidos al Servicio de Genética del mismo hospital. Las pacientes eran originarias del Distrito Federal y de los diferentes estados de la República Mexicana. Los estadios clínicos fueron 0, I, II, III Y IV. EL segundo grupo (control positivo) correspondió a familiares en primer grado (padres, hermanos o hijos). Los datos clínicos fueron obtenidos realizándose Historia Clínica completa, interrogando intencionadamente antecedentes familiares de cáncer, antecedentes Gineco-Obstétricos (Menarca, Inicio de vida sexual, Número de parejas sexuales, Número de embarazos, Infecciones, Métodos anticonceptivos).

Y el tercer grupo (control negativo), los cuales fueron 100 individuos de 50 familias mexicanas (padres e hijos). Para el análisis estadístico únicamente se utilizaron los haplotipos presentes en los padres de dichas familias ( $n=100$ ); ellos acudieron al programa de Transplante Renal del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. S.Sa, como probables donadores, y los cuales se encontraron sanos y sin antecedentes de enfermedad asociada al HLA. Tanto ellos como sus padres y abuelos nacieron en la República Mexicana.

### Tipificación de antígenos clase I y II :

Se tomaron muestras de sangre (20 ml) de las pacientes, familiares y controles, los linfocitos se obtuvieron de sangre periférica utilizando un gradiente de densidad (37,38) mediante Fycoll-Hypaque.

La tipificación serológica de los antígenos HLA-A, -B y -C, fue realizada en células mononucleares con la técnica de microlinfocitotoxicidad(37), mientras que la tipificación de los antígenos HLA-DR y DQ se realizó en células B, utilizando una técnica similar pero mediante anticuerpos monoclonales comerciales(One lambda, California, USA). Las placas de tipificación fueron obtenidas comercialmente (C-Six Diagnostic, Mequon, Wisconsin EUA) y contenían un total de 210 antisueros, 140 para definir 40 especificidades de los loci HLA-A, -B y -C y 70 para definir 18 especificidades de los loci HLA-DR y -DQ. (39) Para los ensayos se usó suero de conejo como fuente de complemento y eosina Y como colorante, evaluándose la reacción microscópicamente.

Análisis Estadístico: La frecuencia génica se calculó por cuenta directa ( dividiendo el numero de cromosomas positivos para un alelo dado, entre el número total de cromosomas estudiados). Las frecuencias génicas así obtenidas de ambos grupos se compararon por medio de la prueba de chi-cuadrada con corrección de Yates; calculándose el Riesgo Relativo como una medida de asociación entre la enfermedad y un alelo dado.

$$RR=(p+)(c-)/(p-)(c+).$$

p=pacientes.

c=controles

+ = No. de cromosomas positivos para un alelo.

- = No. de cromosomas negativos para ese mismo alelo.

#### IV. RESULTADOS

La distribución de los casos de acuerdo al resultado del reporte histopatológico indica que de 100 casos, 3 correspondían a estadio 0, 18 a estadio I, 59 a estadio II, 12 a estadio III y 8 a estadio IV, como se muestra en la Figura 5. 20 de nuestros casos presentaban antecedentes familiares de algún tipo de cáncer. El rango de edad era de 33 a 72 años con una media de 50.12 años; el promedio de la edad de inicio de la neoplasia fué de 46 años. La edad promedio de inicio de vida sexual fué de 19 años; el 90 % de nuestros casos tuvieron 1 pareja sexual. El nivel socioeconómico era bajo lo cual ha sido reportado en otros trabajos(44). El nivel escolar fué de 2do. de primaria.

El promedio de embarazos fue de 7.1. La distribución de nuestros casos de acuerdo al lugar de nacimiento fué el siguiente: Veracruz (17), Oaxaca (13), Edo. de México (12), Hidalgo (10)(Fig 6).

En cuanto a anticoncepción, 34 pacientes utilizaron algún tipo de método los que en su mayoría fueron hormonales orales, seguidos de hormonales inyectables y dispositivos intrauterinos.

La distribución de Frecuencias Génicas de antígenos HLA-A entre el grupo de pacientes y el grupo control presentó algunas diferencias, pero éstas no fueron significativas  
Tabla 1. Los antígenos más frecuentes en las dos poblaciones fueron A2 y el Aw 19 ( que comprende los subtipos A 30, A 31, A 32) y los menos frecuentes son los alelos A 1, A

3, y A 11, siendo estos eventos característicos de la población mexicana.

En la Tabla 2, podemos observar la distribución de Frecuencias Génicas de antígenos HLA-B; los antígenos B 16 ( que comprende los subtipos B 38 y B 39) y el B 40 (subtipos B 60 y B 61) fueron los más comunes, lo cual caracteriza a la población mestiza mexicana; antígenos como el B 13, B 17, B 22, B 37, Bw41 y Bw42 tienen frecuencias génicas bajas, lo que podría indicarnos que son alelos de reciente ingreso en los genotipos de la población mexicana.

Es importante hacer notar que el antígeno B 35, común en la población mestiza mexicana, presenta un importante aumento en la frecuencia génica en el grupo de pacientes ( $p = 0.005$  con  $RR = 2.49$ ).

Las Frecuencias Génicas de los alelos HLA-DR en pacientes y controles las podemos observar en la Tabla 3. El antígeno DR 4, es un antígeno característico de la población mestiza mexicana, en ambos grupos fue como se esperaba muy frecuente, seguido del antígeno DR 5, sin embargo la diferencia entre sus frecuencias génicas fue significativa ( $p = 0.001$  y  $RR = 2.79$ ).

El análisis de los haplotipos nos permite observar que los antígenos B 35 y DR 5 no se segregan juntos, demostrándose que se presentan en forma independiente uno del otro.

El antígeno DR 1 tiene frecuencia génica disminuída en nuestros pacientes, sin que la diferencia con los controles sea significativa.

#### IV. DISCUSION

Los genes del Sistema Principal de Histocompatibilidad (SPH), se han visto involucrado en la susceptibilidad a ciertas enfermedades(29-31), ésto es debido a que esta región tiene un rol bien definido dentro de la respuesta Inmune.

En el presente trabajo, realizado en población mexicana, siendo el grupo de pacientes y controles de características similares, se observa una elevada Frecuencia Génica de los antígenos B 35 y el DR 5 y una disminución en la frecuencia del alelo DR 1 en los pacientes con cáncer cérvico-uterino, con respecto al grupo control. Debe mencionarse que estos antígenos son particularmente frecuentes dentro de nuestra población y además ambos antígenos no estuvieron en Desequilibrio de Ligamiento, sino que se presentan en forma independiente. Relacionándose con el aumento al riesgo relativo del cáncer cérvico-uterino.

El cáncer cérvico-uterino sigue planteando todavía en nuestros tiempos problemas de extraordinaria importancia ya que es la neoplasia femenina msrecuentes en México y otros países de Latino América(35,36), presentando una tasa de mortalidad Nacional de 9.5/100,000 mujeres, incrementada notablemente en las últimas décadas, a pesar de los programas de detección oportuna de cáncer que existen en el país (35), y constituye no sólo un grave problema de salud, sino que, además, representa un serio reto socioeconómico (54). En este estudio, de las 100 pacientes con cáncer cérvico-uterino que acudieron al Servicio de Genética del Hospital General de México S.Sa., se observó que la mayoría

correspondía al estadio clínico II, siendo el subtipo IIB el más frecuente con 38 casos, este estadio se ha reportado como el más frecuente en varios trabajos (43,54,55,58,59).

Se considera al carcinoma del cuello uterino como un modelo de neoplasia, cuya etiología es multifactorial, siendo importante resaltar que la carga genética del individuo es un factor crucial para el desarrollo de la neoplasia(43).

La edad de mayor incidencia del cáncer de cuello oscila entre los 40 y los 60 años, siendo el promedio entre los 45 y 55 años; esto no es obstáculo para que mujeres menores o mayores de estas edades presenten cáncer cérvico-uterino; en nuestros casos el promedio de edad de inicio de la neoplasia fué a los 46 años, lo cual está dentro de lo reportado(46,47), pero también tuvimos casos que iniciaron a los 30 años.

Se ha demostrado que a mayor número de parejas sexuales, el riesgo para desarrollar cáncer del cuello uterino se incrementa(40,43-46). En el grupo de enfermas que comprende este estudio, la mayoría refirió una pareja sexual. Sin embargo, no fué posible estudiar el comportamiento sexual de la pareja para poderla clasificar como "pareja de alto riesgo"; el hombre infectado por VPH, debido a que no presenta manifestaciones clínicas, no es consciente de que es "vector", aunque también es víctima de riesgo para desarrollar carcinoma de pene(46,47).

La edad de inicio de vida sexual activa en nuestros casos fué de 19 años lo cual no refleja como en otros trabajos una fuerte asociación para el desarrollo de la neoplasia. La paridad en nuestras pacientes fué un factor de promoción muy importante ya que en promedio fue de 7.1 hijos.

Todas nuestras pacientes provenían de medio socioeconómico bajo, lo cual se relaciona con mala higiene personal; el nivel escolar en promedio fué de 2do. de primaria, lo cual ha sido reportado en diversos trabajos (44,46,47).

En el humano se ha demostrado un mayor riesgo familiar a padecer cancer, esto ha sido demostrado sobre todo en cancer de mama y colon, Furgyikn et al.(81), reportaron que existía una mayor incidencia de cáncer cervical en madres de pacientes con cáncer cérvico-uterino(7.9%) así como en sus hermanas(7.5%), lo que confirmaba una etiología multifactorial del cáncer cérvico-uterino, y también plantearon que debería de haber un marcador para determinar el mayor riesgo entre los miembros de una misma familia. En nuestro trabajo encontramos que 20 pacientes tenían antecedentes de algún tipo de cancer y de ellos encontramos que 11 de ellas presentaron cáncer cérvico-uterino, esto es un dato interesante, ya que esto apoya el hecho que existe un factor genético que determina el aumento en el riesgo para desarrollar esta neoplasia.

Actualmente se acepta que entre los precursores del cáncer cervical, se encuentran los de origen viral. Sin embargo, la relación entre infección por VPH y cáncer cervical no es directa, ya que el resultado depende de varios factores: tipo de célula infectada por el VPH, serotipo de VPH, nivel inmunológico y carga genética del huésped, así como la exposición a otros cofactores(48,50-52,64,66).

En nuestros casos, 48 pacientes refirieron antecedentes de infecciones vaginales más o menos frecuentes, sin embargo, no pudimos saber que agente causal provocó dicha infección, solo una paciente refirió haber presentado condilomas; esto es de suma

importancia ya que las mujeres que tienen infecciones con algún tipo de VPH principalmente subtipos 16 y 18, tienen mayor riesgo de transformación displásica(50-57). Sin embargo, la presencia de secuencias de VPH en el tejido genital, no implican necesariamente que exista transformación maligna, sino que existen otros factores que intervienen en la génesis del cáncer; uno de estos factores es la respuesta inmune, ya que se ha demostrado que el riesgo de desarrollar cáncer cervical aumenta hasta 14 veces en mujeres inmunosuprimidas (78). Durante la infección de las mucosas genitales, los VPH inducen frecuentemente coilocitos, el signo patognomónico en la histopatología y citopatología de las infecciones por VPH(54). Se ha reportado que existe en estas células expresión aberrante de moléculas del SPH, principalmente HLA-DR(78). En el presente trabajo no realizamos determinación de haplotipos en tejido de mucosa vaginal.

Con éstos resultados no podemos asegurar que la mujer que presente estos alelos presentará cáncer cérvico-uterino, sino que deberá realizarse estudios de biología molecular para determinar el alelo molecular específico que se relacione con esta neoplasia, ya que como mencionamos es un antígeno muy frecuente en nuestra población; esto explica por que los familiares en primer grado, presentan al igual que el grupo de pacientes una elevada frecuencia del antígeno B 35, ya que pueden ser heredados tanto por rama materna como por rama paterna, pero es pertinente advertir que comparados con el grupo control negativo, las familiares deberán estar más alertas y disminuir los factores de riesgo que favorecen la aparición del cáncer cervical.

Además por ser de etiología multifactorial, tendrán que estar presentes otros factores para que el proceso de transformación neoplásica suceda.

El estudio de éstos marcadores es de suma importancia, ya que en el futuro podríamos contar con marcadores que pueden ser utilizados para identificar a mujeres con un alto riesgo de padecer cáncer cérvico-uterino y así tendríamos un arma mas para la prevención de ésta neoplasia, y así reducir la tasa de morbi-mortalidad.

## V. CONCLUSIONES

Por lo anterior concluimos que, en nuestra población de estudio los antígenos B 35 y el DR 5 están asociados con la susceptibilidad al CaCu, y que el antígeno DR 1 podría ser un factor protector. Que el CaCu es una neoplasia con una forma de herencia multifactorial, y que la respuesta inmune juega un papel muy importante en el desarrollo o regresión de la neoplasia. Es necesario realizar estudios moleculares de alta resolución de los alelos más frecuentes para determinar los alelos moleculares específicos asociados al aumento en el riesgo de padecer CaCu.

Realizar además, estudios en otros genes genes, los cuales puedan estar involucrados en la respuesta inmune.

La asociación entre antígenos HLA y susceptibilidad a tumores malignos, ha sido reportada con anterioridad: Carcinoma de glándula tiroides y el DR 1 o el de Carcinomas de células escamosas del cérvix y los antígenos DQw 3 y el DR 5, con una disminución en la frecuencia del DRw 6, estudio realizado en caucásicos (67,70)

Es de interés observar que el antígeno HLA- DR 5 se encuentra involucrado en susceptibilidad a un carcinoma en dos poblaciones diferentes.

Se puede pensar que el cáncer, es un desorden inmunológico que se origina porque ciertas células se transforman y al dividirse aprenden a detectar y evadir el sistema inmune.

Estos trabajos nos hacen resaltar que pueden existir genes dentro del SPH, que intervienen en el desarrollo de cáncer cérvico-uterino.

# ANEXOS

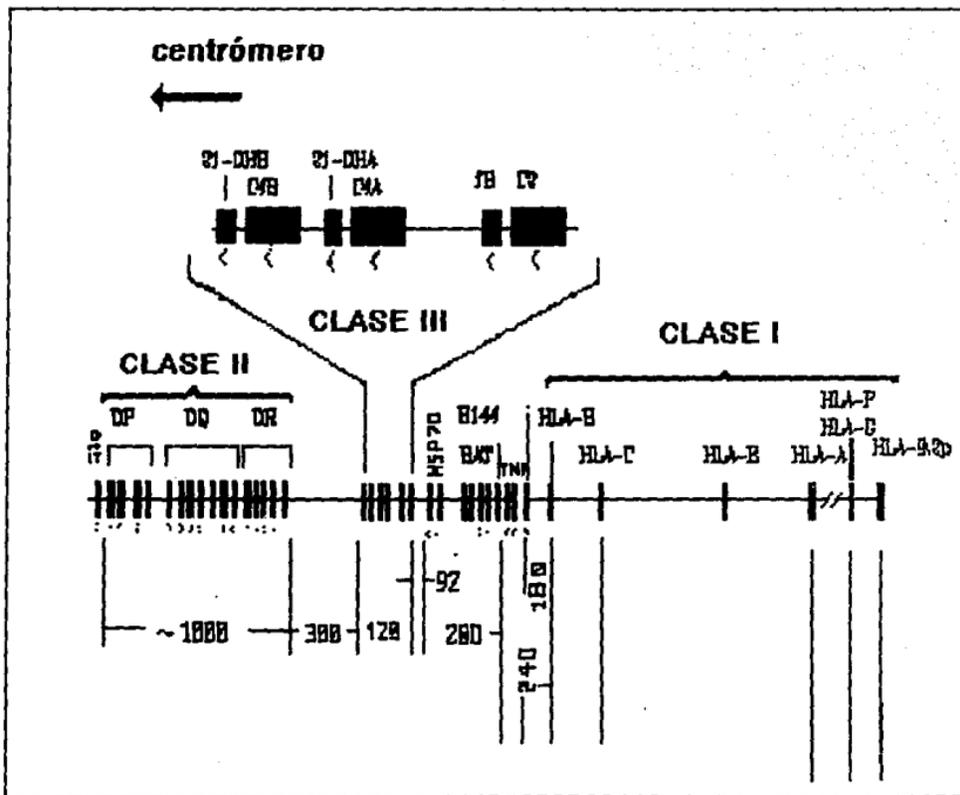


Figura 1. Mapa Genético del SPH en el cromosoma 6.

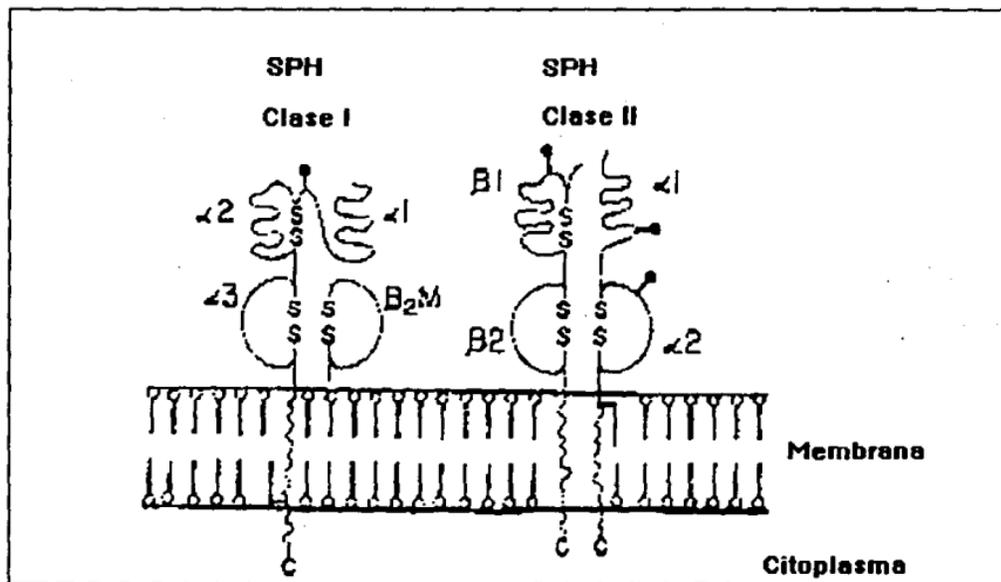


Figura 2. Estructura de los antígenos SPH Clase I y Clase III.

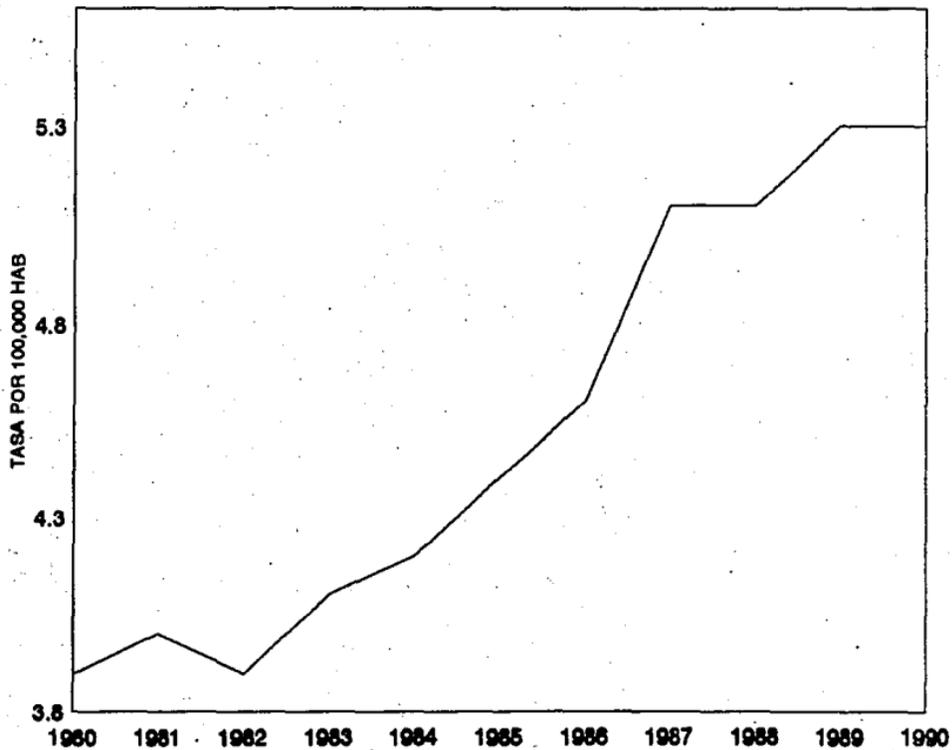


FIGURA 3. TASA DE MORTALIDAD DEL CáCu DE 1960 A 1990

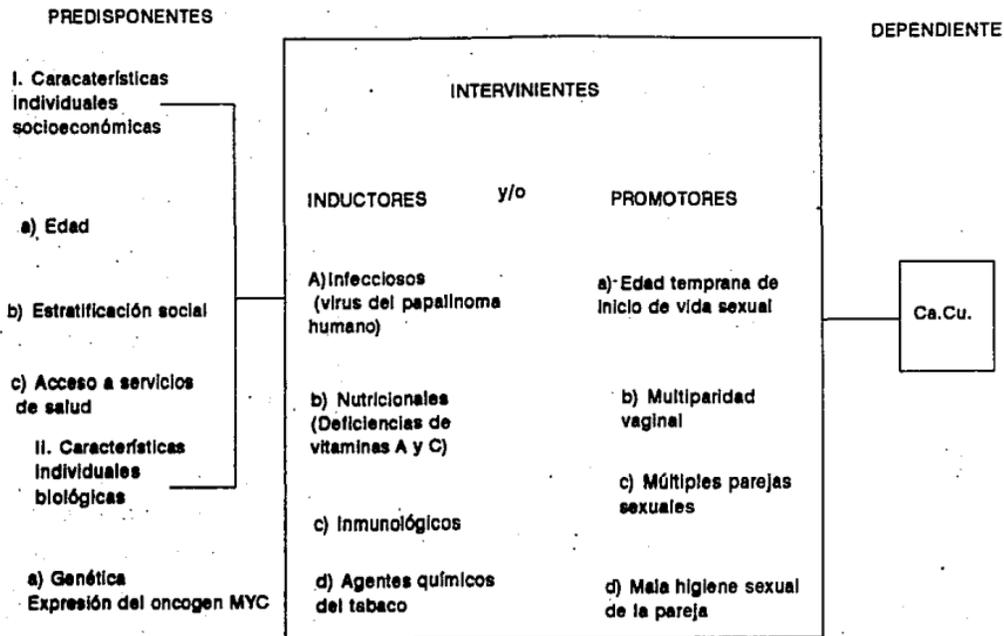


Figura 4. Marco de Referencia de el origen Multicasual del Cáncer Cérvico-Uterino

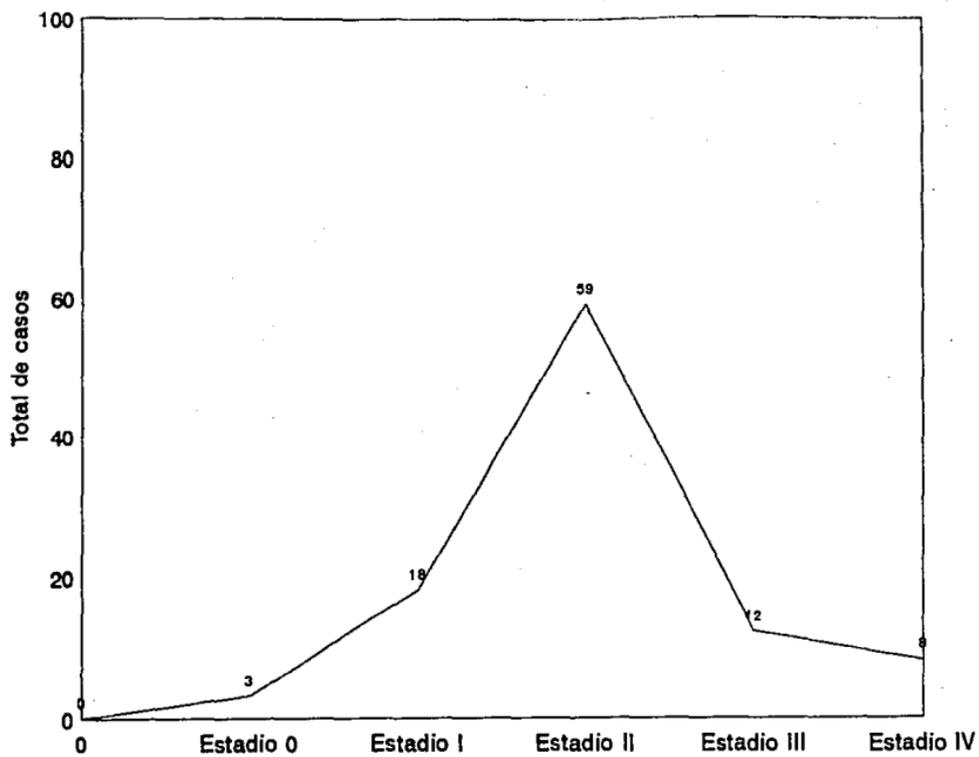


FIGURA 5.- DISTRIBUCION DE CASOS POR ESTADIOS CLINICOS

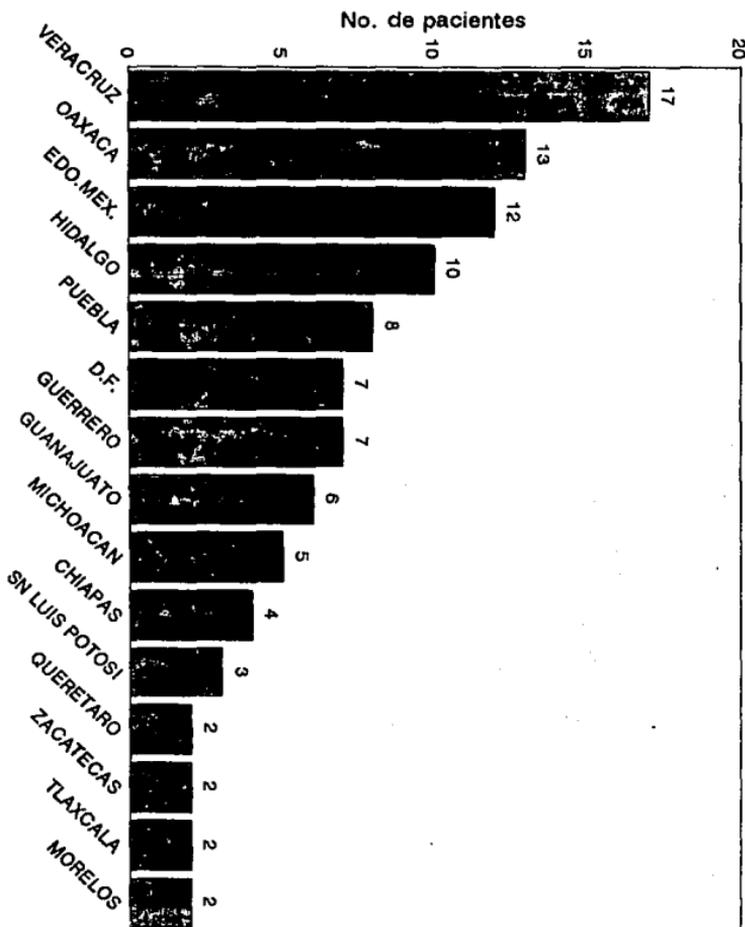


FIGURA 6.- DISTRIBUCION DE CASOS POR LUGAR DE ORIGEN

TABLA 1.-

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS GENICAS (F.G.) DE ANTIGENOS HLA EN  
 PACIENTES CON CaCu Y CONTROLES.

ANTIGENOS HLA LOCUS A	F.G. PACIENTES CaCu N= 200 CROMOSOMAS	F.G. CONTROLES (+) N=200 CROMOSOMAS	F.G. CONTROLES (-) N= 200 CROMOSOMAS
A 1	0.040	0.05	0.070
A 2	0.320	0.375	0.282
A 3	0.000	0.01	0.077
A 9	0.190	0.21	0.160
A 10	0.090	0.06	0.056
A 11	0.030	----	0.043
Aw19	0.220	0.240	0.201
A 28	0.065	0.02	0.121
A 29	0.015	0.02	N.D.

\* No existen diferencias significativas entre los tres grupos.

TABLA 2.

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS GENICAS (F.G.) DE ANTIGENOS HLA-B  
EN PACIENTES CON CaCu Y CONTROLES

ANTIGENOS HLA LOCUS B	F.G. PACIENTES CaCu N= 200 CROMOSOMAS	F.G. CONTROLES (+) N= 200 CROMOSOMAS	F.G. CONTROLES (-) N=200 CROMOSOMAS
B 5	0.055	0.07	0.094
B 7	0.020	0.01	0.060
B 8	0.030	0.04	0.036
B 12	0.055	0.05	0.089
B 13	0.010	0.02	0.019
B 14	0.035	0.02	0.070
B 15	0.070	-	0.061
B 16	0.170	0.14	0.152
B 17	0.030	0.01	0.022
B 18	0.015	0.01	0.034
B 21	0.020	0.02	0.046
B 22	0.010	-	0.007
B 27	0.005	0.005	0.024
B 35	*0.280	0.280	0.133
B 37	0.005	-	0.005
B 40	0.130	0.18	0.104
Bw41	0.005	-	0.012
Bw42	0.020	0.005	0.009

\*  $p = 0.005$  Y  $RR = 2.49$

**TABLA 3.**  
**DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS GENICAS DE ANTIGENOS HLA EN**  
**PACIENTES Y CONTROLES**

ANTIGENOS HLA LOCUS DR	F.G. PACIENTES CaCu N=200 CROMOSOMAS	F.G. CONTROLES (+) N= 200 CROMOSOMAS	F.G. CONTROLES (-) N=200 CROMOSOMAS
DR 1	0.045	0.01	0.090
DR 2	0.47	0.02	0.075
DR 3	0.058	0.15	0.070
DR 4	0.315	0.33	0.370
DR 5	*0.185	0.10	0.110
DR 6	0.010	-	0.075
DR 7	0.090	0.04	0.075
DR 8	0.080	0.14	0.100
DR 9	0.023	0.077	0.020
DR 10	0.000	0.04	0.020

\*  $p = 0.001$  Y  $RR = 2.79$

**VIII. BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Dunham I, Sargent CA, Trowsdale J, Campbell RD. Molecular mapping of the human major histocompatibility complex by pulsed-field gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7237-41.
- 2.- Lawrence K, Smidth CL, Srivastava R, Cantor CR, Weissman SM. Megabase scale mapping of the HLA gene complex by pulsed field gel electrophoresis. *Science* 1987;235: 1387-90.
- 3.- Sargent CA, Dunham I, Trowsdale J, Campbell RD. Human major histocompatibility complex contains genes for the mayor heat shock protein HSP70. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:1968-70.
- 4.- Koller BH, Geraghty DE, Shimizu Y, De Mars R, Orr HT. HLA-E:A novel HLA class I gene expressed in resting T lymphocytes. *J Immunol* 1988; 141:897-904.
- 5.- Trowsdale J. Genetic and polymorphism class II antigens. *Brit Med Bull* 1987; 43:15-36.

- 6.- Trowsdale J, Powis S. The MHC relationship between linkage and function. *Curr Opin Genet Dev* 1992; 2: 492-497.
- 7.- Bodmer JG, Kennedy LJ, Lindsay J, Wasik AM. Applications of serology and the ethnic distribution of three locus HLA haplotypes. *Brit Med Bull* 1987; 43: 94-121.
- 8.- Spies T, Blanck G, Bresnahan M., Sands J, Strominger JL. A new cluster of genes within the human major histocompatibility complex. *Science* 1989; 243: 214-17.
- 9.- Cavelli S, Bodmer F. The genetic of human population. A.P.II. Segregation and linkage analysis in human pedigrees and the estimation of gene frequencies. 1980; pp: 851.
- 10.- Alper CA, Awdeh ZL, Raum DD, Yunis EJ. Hypothesis extended major histocompatibility complex haplotypes in man: role of alleles analogous to murine *t* mutants. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 24: 276-85.
- 11.- Awdeh ZL, Raum DD, Alper CA. Major histocompatibility complex (MHC)linked complement haplotypes(complotypes) (Abstract). *Fed Proc* 1981; 40: 1066.

- 12.- Strachan T. Molecular genetic and polymorphism of class I HLA antigens. Brit Med Bull 1987; 43: 1-14.
- 13.- Strominger JL. Structure of class I and class II HLA antigens. Brit Med Bull 1987; 43: 81-93.
- 14.- Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, et al. The foreign binding site and T cell recognition regions of the human class I histocompatibility antigens, HLA-A2. Nature 1987a; 329: 506-12.
- 15.- Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, et al. The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. Nature 1987b; 329: 512-18.
- 16.- Klein J. Origin of the major histocompatibility complex polymorphism the trans-species hypothesis. Hum Immunol 1987;19: 155 -62.
- 17.- Brown JH, Jardetzky T, Gorga JC, Stern LJ, et al. Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. Nature 1993; 364: 33-39.

- 18.- Crewswell P. Regulation of HLA class I and II antigens expression. *Brit Med Bull* 1987; 43: 66-80.
- 19.- Bidwell J. DNA-RFLP analysis and genotyping of HLA-DR and DQ antigens. *Immunol Today* 1988; 9: 18-22.
- 20.- Alper CA, Raum DD, Karp S, Awdeh ZL, Yunis EJ. Serum complement "supergenes" of the major histocompatibility complex in man (complotypes). *Vox Sang* 1983; 45: 62-67.
- 21.- Alper CA. Inherited structural polymorphism in human C2: Evidence for genetic linkage between C2 and Bf. *J Exp Med* 1976; 144: 1111-5.
- 22.- Awdeh ZL, Alper CA. Inherited structural polymorphism of the fourth component of human complement (C4). *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 3576-80.
- 23.- Campbell RD. The molecular genetics and polymorphism of C2 and factor B. *Brit Med Bull* 1987; 43: 37-49.
- 24.- Carroll MC, Alper CA. Polymorphism and molecular genetics of human C4. *Brit Med Bull* 1987; 43: 49-56.

- 25.- Carroll MC, Campbell RD, Porter RR. Mapping of steroid 21-hydroxylase genes adjacent to complement component C4 genes in HLA, the major histocompatibility complex in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 521-5.
- 26.- White PC, Grossberger D, Onufer BJ, Chaplin DD, et al. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:1089-93.
- 27.- Tiwari JL, Terasaki PI. HLA and disease associations. New York Springer Verlag 1985.
- 28.- Basset ML, Holliday JW, Powell LW. HLA typing in idiopathic hemochromatosis: distinction between homozygotes and heterozygotes with biochemical expression. *Hepatology* 1981;1: 120-126.
- 29.- Nepom GT, Byers P, Seyfried C, et al. HLA genes associated with rheumatoid arthritis. Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 15-21.
- 30.- Charron D. Molecular basis of human leukocyte antigen class II disease association. *Advances Immunol* 1990; 48: 107-159.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 31.- Mcfarlane IG. Autoimmunity in liver disease. Clin Sci 1984; 67:416-20.
- 32.- Terasaki PI, Bernoco DD, Park MS, O'Zturk G, Iwaki Y. Microdroplet testing for HLA-A, -B, -C, and -D antigens. Am J Clin Pathol 1978; 69: 103-120.
- 33.- Boyum A. Isolation of leukocytes from human blood : further observations. Scand J Clin Lab Invest (Suppl) 1968; 97: 31.
- 34.- Bodmer JG, Pickbourne P, Richards S. In Serology In: Bodmer WF, Batchelor Jr, Bodmer JG, Festenstein H, Morris PJ, Editors: Histocompatibility testing 1977, Munksgaard, Copenhagen, Denmark 1978, p 612.
- 35.- Compendio de información epidemiológica de cáncer 1982-1988. Dirección General de Epidemiología, México. S.Sa. 1991.
- 36.- Restrepo HE, González J, Robert E, Lituak J. Epidemiología y control del cáncer del cuello uterino en América Latina y el Caribe. Bol of Sanit Panam 1987; 102: 578-592.
- 37.- Parkin DM, Lara E, Muir CS. Estimates of worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. Int J Cancer 1988; 41:184-197.

- 38.- Glezerman M. et al. Cervical cancer in Jewish women. Am J Obst Gynecol 1989; 161(5): 1186-1190.
- 39.- Page H, Asire A. Cancer rate and risks. 3rd ed Washington, DC 1985 Government Printing Office (USDHHS Publication No (NIH) 85-695.
- 40.- Peters RK, Thomas D, Hagan DO, Mack TM, Henderson BE. Risk factors for invasive cervical cancer among Latinas and non Latinas in Los Angeles County. JNCI 1986;77: 941-946.
- 41.- Effectiveness of cervical screening programs. Pan American Health Organization. WHO PNSP (36): 86-15.
- 42.- Verduzco Solís C, López Cervantes M, y Vandale Toney S. Principales características epidemiológicas de mortalidad por cáncer en México. Salud Pública Mex 1986; 28: 543-550.
- 43.- Torres Lobatón A. y cols. Cáncer cervico-uterino. Evidencias a favor de una etiología multifactorial. Ginec Obstet Mex 1987;55: 11-22.

- 44.- Cohart E. Socioeconomic distribution of cancer of the female sex organs in New Haven. *Cancer* 1955;8: 34.
- 45.- Bosch F, y Muñoz N. Cáncer del cuello uterino: Evidencias epidemiológicas y nuevas hipótesis sobre los factores de riesgo. *Revisiones de Salud Pública* 1989; 1: 83-110.
- 46.- Mateu Aragonés, José Ma.: *CANCER DE UTERO; diagnóstico precoz del carcinoma cervical y endometrial*. Edit JIMS, Barcelona 1982.
- 47.- Lazcano Ponce, E C. : *Estudio de Vitaminas A y C en relación a Neoplasia Cervical en Mujeres de la Ciudad de México*. Tesis de Maestría. 1993.
- 48.- Starrevelt A. et al. The latency period of carcinoma in situ of the cervix. *Obst Gynecol* 1983; 62 (3) : 348-352.
- 49.- Di Saia PhJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. C.U. Mosby Co San Luis Mo 1981; 52-54.
- 50.- Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36: 794.

- 51.- Zur Hausen H. Human genital cancer. Synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiation events. *Lancet* 1982; 18: 1370-1372.
- 52.- Zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991; 84: 9-13.
- 53.- Gariglio P, García Carrancá A. Papilomavirus humanos y cáncer cervico-uterino. *Adel Microbiol Enf Infecc* 1990;8: 45-58.
- 54.- Figueroa Arredondo P, Gariglio Vidal P, Calderón Jaimes E. Infección por el virus del papiloma humano y cáncer cérvico-uterino. Aspectos clínicos, epidemiológicos y moleculares. 1990; 10(4): 231-240.
- 55.- De la Torre Díaz A, Rosales Elorduy F, Mora Tiscareño A, Ramírez Gaytan JL, Frías Mendivil M. Correlación entre variables ginecoobstétricas con lesiones morfológicas por virus del papiloma humano, premalignas y malignas del cérvix uterino. *Revist Inst Nal Cancerol (Mex)* 1994; 40: 76-80.

- 56.- Chen TM, Chen Ca, Wu CC, Huang SC, Chang CF, and Hsieh CY. The Genotypes and prognostic significance of human papillomaviruses in Cancer cervical. *Int J Cancer* 1994; 57: 181-184.
- 57.- Reeves W, Raels W, Briton L. Epidemiology of genital papilloma virus and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990;37:151-164.
- 58.- Gariglio, P., Ocadiz, R., Saucedo, R. :Human Papillomavirus DNA Sequences and c-myc Oncogene Alterations in Uterine Cervix Carcinoma. *Cancer Cells/Papillomaviruses*. 1987; 343-48.
- 59.- Salcedo, M., Ocadiz, R., Saucedo, R., Ortega, V., Gordillo, C., Rodriguez, H., Gariglio, P.: Alteraciones Moleculares del Oncogene c-myc en el Carcinoma Cervico-Uterino Invasor. *Rev. del INC*.1987; 33 (4): 463-69.
- 60.- Garcia-Carranca, A., Alvarez-Salas, L., Bravo, C., Yaniv, M.,Gariglio, P.: A nuclear factor from epithelial binds to conserved "TTGGCTT" motifs on the long control region of human papillomavirus type 18 (HPV18). *Papillomaviruses* 1990:445-454.

- 61.- Ulrich Petry K, Scheffel D, Bode V, Gabrysiak T, Kochel H, Kupsch E, Glaubitz M, Niesert S, Kuhnle H, and Schedel I. Cellular Immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus. Associated cervical lesions, *Int J Cancer* 1994; 57: 836-840.
- 62.- Zur Hausen H. Herpes simplex virus in human genital cancer. *Int Rev Exp Pathol* 1983; 25:307.
- 63.- Scheffner, M., Munger, K., Byrne, JC., Howley, PM.: The state of the p53 and retinoblastoma genes in human cervical carcinoma cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991; 88: 5523-27.
- 64.- Garrido F, Cabrera T, Concha A, Glew S, Ruiz-Cabello F. Natural history of HLA expression during tumour development. *Immunology Today* 1993;14 (10): 491-99.
- 65.- Tanaka K, Yoshioka T, Bieberich C, Jay G. Role of the major histocompatibility complex class I antigens in tumor growth and metastasis. *Ann Rev Immunol* 1988; 6: 359-80.

- 66.- Porreco R, Penn I, Droegemueller W, Greer B and Makowski E. Gynecologic Malignancies in Immunosuppressed Organ Homograft Recipients. *Obstetrics and Gynecology* 1975;45(4):359-364.
- 67.- Panza, N.: association between the HLA-DR1 antigens and susceptibility to a rare carcinoma of the gland. *Tissue Antigens* 1982;20:155-58.
- 68.- Zaloudik J, Moore M, Ghosh AK, Mechl Z, and Rejthar A. DNA content and MHC class II antigen expression in malignant melanoma: clinical course. *J Clin Pathol* 1988;41: 1078-1084.
- 69.- Zuk J, and Walker RM. Immunohistochemical analysis of HLA antigens and mononuclear infiltrates of benign and malignant breast. *Journal of Pathology* 1987; 152: 275-285.
- 70.- Wank R, Thownssen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. *Nature* 1991;352: 723-25.
- 71.- Glew S, Stern P. HLA antigens and cervical carcinoma. *Nature* 1992; 356: 22.

- 72.- Wank R and Schendel D. HLA and cervical carcinoma. *Nature* 1992;356:22-23.
- 73.- Helland A, Borresen AL, Kaern J, Ronningen KS and Thorsby E. HLA and cervical carcinoma. *Nature* 1992;356:23.
- 74.- David AL, Taylor GM, Gokhale D, Aplin JD, Seif MW, and Tindall VR. HLA-DQB1\*03 and cervical intraepithelial neoplasia type III. *Lancet* 1992; 340: 52.
- 75.- Vandenvelde Ch, De Foor M, and VanBeers D. HLA-DQB1\*03 and cervical intraepithelial neoplasia grades I-III. *Lancet* 1993; 341: 442-43.
- 76.- Wank R, Meulen JT, Luande J, Eberhardt H-Ch, and Pawlita M. Cervical intraepithelial neoplasia, cervical carcinoma, and risk for patients with HLA-DQB1\*0602, \*301, \*0303 alleles. *Lancet* 1993; 341: 1215.
- 77.- Gregoire L, Lawrence W, Kukuruga D, Eisenbrey A, and Lancaster W. Association Between HLA-DQB1 Alleles and Risk for Cervical Cancer in African-American Women. *Int J Cancer* 1994; 57: 504-507.

- 78.- Coleman N, and Stanley M. Analysis of HLA-DR Expression on keratinocytes in cervical neoplasia. *Int J Cancer* 1994; 56: 314-319.
- 79.- Silva B. Frecuencia de Antígenos del Complejo HLA en una Población Mestiza Mexicana. Tesis de Licenciatura: Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM 1983.
- 80.- Weckmann AL. Frecuencia de Haplotipos del Sistema Principal de Histocompatibilidad y su Desequilibrio Genético en la Población Normal Mestiza Mexicana. Tesis de Licenciatura en Biología. UNAM. 1990.
- 81.- Furgyik S, Grubb R, Kullander S, Sandahl B, Wingerup L and Eydal A. Familial occurrence of cervical cancer, stages 0-IV. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:66-71.