



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA

Análisis de la inhibición de IL-17 durante el cáncer de
colon en un modelo experimental murino.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Licenciada en Enfermería

PRESENTA:

Yamileth Martínez Montiel

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Sonia Andrea León Cabrera



Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Dedicatoria.

A mi madre Acela, por su comprensión y por ser mi apoyo cuando lo he necesitado, a veces no estamos de acuerdo pero ha respetado mis decisiones y aunque no salgan las cosas como espero siempre está para mí, por compartir mis desvelos, mis logros y mis desavenencias durante estos cinco años. Siempre me ha motivado para terminar la carrera, para buscar algo más académicamente y para mejorar como persona. Porque gracias a su apoyo y consejo he llegado a realizar la más grade de mis metas. Nunca podré pagarte lo que has hecho por mí pero ten por seguro que toda la vida te estaré agradecida por todo lo que me has dado. Deseo de todo corazón que mi triunfo profesional lo sientas como tuyo. TE AMO INMENSAMENTE MAMI.

Agradecimientos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica PAPIIT, UNAM. Proyecto IN215421 CONACYT A1-S- 23944, por brindar financiamiento para realizar este trabajo.

A los profesores que tuve durante la carrera, en especial a la profesora África Alexandra del Castillo Paulino, al profesor Joel Abraham Calvillo Rivera, al profesor Francisco José Huerta Flores, a la profesora María Guadalupe Zacarías Sierra, a la profesora Lirio Guadalupe Barbis Sosa, a la profesora Alicia García Rodríguez y a la profesora Mireya Valdez Acosta; gracias a ustedes aprendí mucho como enfermera y como persona, gracias por motivarme a mejorar académicamente y por enseñarme a ser una mejor profesional. Son un gran ejemplo a seguir.

A mi directora de tesis, la Dra. Sonia Andrea León Cabrera por haberme permitido formar parte de su equipo de trabajo, por su apoyo, ayuda y paciencia que me brindó durante esta última etapa de mi formación y ayudarme a terminarla con éxito.

A mis compañeros de laboratorio Yael, Itzel, Eduardo y Catalina por haber compartido su conocimiento de manera desinteresada, por tenerme paciencia y por hacer esta etapa más divertida.

A mi amiga Carolina con la que empecé esta etapa, por su apoyo y paciencia, aunque nuestros caminos se separaron seguiste dándome ánimos y apoyándome con esto, gracias por compartir esos momentos buenos y malos que pasamos durante la carrera, te convertiste en una gran amiga.

A mi familia en general por motivarme a seguir trabajando en mis metas.

A mis compañeros y amigos, pasados y presentes, por compartir su conocimiento, alegrías y tristezas y a todas aquellas personas que durante estos cinco años estuvieron a mi lado apoyándome y motivándome a superarme.

Índice.

Resumen.	7
Introducción.	8
Antecedentes.	10
Justificación.	11
Objetivos	12
General.	12
Específicos.	12
Hipótesis.	12
Marco teórico.	13
Generalidades.	13
Estadísticas de cáncer.	13
Anatomía del sistema digestivo.	14
Cáncer.	21
Cáncer de colon.	21
Secuencia Adenoma-Carcinoma.	26
Criterios de clasificación.	27
Enfermedades Inflammatorias Intestinales.	31
Inflamación.	31
Colitis ulcerosa.	33
Enfermedad de Crohn.	34
Sistema inmune y cáncer.	35
Citocinas.	35
Familia STAT	38
Angiogénesis.	40
Metodología.	42
Materiales y métodos.	43
Material biológico.	43
Inducción de cáncer colorrectal y colitis ulcerosa e inhibición de IL-17A.	43
Obtención de Índice y de Daño (DAI).	44
Genotipación.	44
Procesamiento de biopsias de intestino e hígado de los ratones.	45
Análisis estadístico.	48
Tipo de estudio, población y muestra	48
Variables	48
Instrumento de medición (Validez, confiabilidad)	48
Aspectos éticos de la investigación.	49
Resultados.	50

El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 durante las etapas del CAC disminuye la pérdida de peso corporal deficiente de STAT1. _____	50
El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 durante las etapas tempranas del CAC disminuye la patología en animales deficientes de STAT1. _____	51
El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 disminuye el desarrollo tumoral en deficiencia de STAT1. _____	52
El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 disminuye el daño en el epitelio colónico en deficiencia de STAT1. _____	54
El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 mantiene la estructura intestinal y el número de células caliciformes. _____	56
El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 no alteró la formación de nuevos vasos en el hígado. _____	58
<i>Discusión.</i> _____	60
<i>Conclusión.</i> _____	64
<i>Referencias.</i> _____	65
<i>Anexos.</i> _____	72
Anexo 1: Enfermedades Inflamatorias Intestinales vistas histológicamente. _____	72
Anexo 2. Colonoscopia en pacientes con cáncer. _____	73
Anexo 3: Agrupación de los estadios del cáncer. _____	74
Anexo 4: Mecanismo de acción del Azoximetano (AOM). _____	80
Anexo 5. Resultado de la genotipificación de ratones STAT1-/- _____	81
Anexo 6. Avance visible del CAC. _____	82
<i>Glosario.</i> _____	83

Índice de figuras.

<i>Ilustración 1 Estadísticas del cáncer en México.</i>	13
<i>Ilustración 2 Partes del aparato digestivo</i>	15
<i>Ilustración 3 Capas del tejido intestinal</i>	18
<i>Ilustración 4 Estructura de un lobulillo hepático</i>	21
<i>Ilustración 5 Tipos de riesgo de cáncer colorrectal</i>	22
<i>Ilustración 6 Principales características de la secuencia Adenoma-Carcinoma de cáncer colorrectal esporádico (naranja) y asociado a colitis (azul)</i>	27
<i>Ilustración 7 Niveles de infiltración según el estadio T</i>	28
<i>Ilustración 8 Tratamientos de inhibición de IL-17</i>	38
<i>Ilustración 9 Vía JAK/STAT</i>	39
<i>Ilustración 10 Diseño experimental</i>	42
<i>Ilustración 11 Distribución de los ratones por grupo</i>	43
<i>Ilustración 12 Gráfica de peso en porcentaje por semana de ratones WT y STAT1-/-</i>	50
<i>Ilustración 13 Gráfica de índice de daño de la enfermedad</i>	51
<i>Ilustración 14 Imagen representativa del colon durante el 2° sacrificio (etapa tardía)</i>	52
<i>Ilustración 20 Gráfica del conteo del número de vasos nuevos en tejido hepático</i>	58
<i>Ilustración 21 Hígado.</i>	59
<i>Ilustración 22 Entermedades inflamatorias intestinales.</i>	72
<i>Ilustración 23 Apreciación de pólipos en el colon mediante colonoscopia.</i>	73

Resumen.

STAT1 es una molécula supresora de tumores, sin embargo, los mecanismos a través de los cuales STAT1 podría evitar la progresión del cáncer colorrectal precedido por una inflamación crónica aún no están claros. **Objetivo:** Evaluar los efectos de la terapia con α IL-17 en el desarrollo del cáncer de colon asociado a colitis (CAC) experimental en deficiencia de STAT1. **Metodología:** Se indujo el CAC experimental a ratones silvestres (WT) y deficientes en STAT1 (STAT1^{-/-}) mediante el tratamiento con AOM/DSS y se analizó el impacto del tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 durante 77 días. La terapia con IL-17 solo se llevó a cabo durante las etapas iniciales del desarrollo del CAC. Para ello se utilizaron 4 grupos WT CAC, WT IL-17, STAT1^{-/-} CAC y STAT1 IL-17 y se evaluaron cambios en el peso corporal y signos del desarrollo de la enfermedad y cambios en el tejido intestinal y hepático durante las etapas tempranas y tardías del desarrollo tumoral. **Resultados:** Los ratones STAT1^{-/-} CAC mostraron una pérdida progresiva en el peso corporal, relacionada con diarrea y sangrado rectal, una aparición temprana de tumores en el colon y una menor supervivencia en comparación con los animales WT CAC. Por el contrario, los ratones STAT1^{-/-} IL17 redujeron significativamente el número de tumores, el daño intestinal y número de nuevos vasos a nivel hepático en comparación a los animales que no recibieron tratamiento. **Conclusiones:** La neutralización de IL-17 durante etapas tempranas del CAC en animales deficientes en STAT1 detiene el desarrollo tumoral.

STAT1 is a tumor suppressor molecule; however, the mechanisms by which STAT1 might prevent the progression of colorectal cancer preceded by chronic inflammation are still unclear. **Objective:** Evaluate the effects of α IL-17 therapy on the development of experimental colitis-associated colon cancer (CAC) during STAT1 deficiency. **Methods:** Experimental CAC was induced in wild (WT) and STAT1-deficient (STAT1^{-/-}) mice by treatment with AOM/DSS and the inhibition of IL-17 was analyzed for 77 days. IL-17 therapy was only performed during the early stages of CAC development. For this purpose, 4 groups WT CAC, WT IL-17, STAT1^{-/-} CAC and STAT1 IL-17 were used. Changes in body weight and signs of disease development were evaluated, as well as histological changes in intestinal and liver tissue during early and late stages of tumor development. **Results:** STAT1^{-/-} CAC mice showed increased weight loss, related to diarrhea and rectal bleeding, an early onset of colon tumors and a lower survival rate compared to WT CAC animals. In contrast, STAT1^{-/-} IL17 mice developed a decrease in the number of tumors, intestinal histologic damage, and the number of new vessels in the liver compared to animals that did not receive treatment. **Conclusions:** Neutralization of IL-17 during early stages of CAC in STAT1-deficient animals stops tumor development.

Introducción.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es un proceso de crecimiento y proliferación incontrolable y excesivo de células. En 2015 fue la segunda causa de muerte a nivel mundial, en donde el cáncer colorrectal (CCR) ocupó el 3° lugar. En México en 2018 se detectaron 190 667 nuevos casos de cáncer siendo el 3° lugar ocupado por el CCR, en los hombres se observó que es más agresivo ya que fue la segunda causa de muerte mientras que en mujeres ocupó el 5° lugar.

Se considera que los factores de riesgo para desarrollar CCR son: Edad mayor de 50 años, poliposis adenomatosa familiar (PAF), cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), pólipos de colon adenomatosos, familia de 1° grado con cáncer hereditario colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal con 10 años de evolución. En el cuadro clínico se observa dolor abdominal, presencia de sangre en las heces (hematoquecia), salida de sangre por el recto (rectorragia), pérdida de peso sin razón aparente, cambio en los hábitos intestinales, entre otros. Al ser diagnosticado se maneja como estándar de oro la colonoscopia con toma de biopsia, sin embargo se pueden realizar otro tipo de estudios como la prueba con guayacol, pero en la mayoría de los casos los pacientes asisten con un estadio avanzado de la enfermedad. El CCR en estadios avanzados puede desarrollar metástasis principalmente a hígado y pulmón.

Dentro de las enfermedades inflamatorias intestinales se encuentra la Enfermedad de Crohn y la Colitis ulcerativa, la primera causa una inflamación persistente en cualquier nivel del tubo digestivo casi siempre en el intestino delgado y la parte proximal del intestino grueso mientras que la colitis ulcerosa es una afección inflamatoria intermitente que sólo se presenta en el intestino grueso, sigmoides o recto. De ésta última se ha observado que con 10 años de evolución se presenta inminentemente el cáncer de colon asociado a colitis (CAC).

La inmunidad tiene un rol muy importante ante cualquier enfermedad, en el CAC se ha identificado que la cascada de inflamación tiene un papel muy importante debido a las citocinas que participan en ella y se ha observado un incremento de la interleucina 17 (IL-17) relacionándose con un pronóstico desfavorable para los pacientes. Durante el CAC diversos mecanismos inmunológicos se ven alterados de forma negativa lo que provoca que se desarrollen más tumores y se produzca metástasis, uno de los mecanismos que se ve afectado es el del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) pues se genera un

incremento en sus niveles haciendo que se cree nueva vasculatura cercana al tumor propiciando la metástasis.

El CAC toma relevancia de investigación ya que como lo indican las estadísticas, es una enfermedad importante generando la necesidad de innovar los tratamientos para que sean más eficaces y a futuro poder retrasar su avance o incluso llegar a curarlo. Durante este trabajo se evaluaron los efectos de la terapia con anti IL-17 en el desarrollo del CAC experimental y sus consecuencias en ausencia de STAT1.

Antecedentes.

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y nacional por lo que se ha considerado realizar mayor énfasis en la detección de etapas tempranas para favorecer el pronóstico del paciente, pues en la mayoría de los casos se detecta en etapas muy avanzadas reduciendo su pronóstico reflejándose en una baja esperanza de vida.

Se han identificado diversas moléculas que intervienen en los diferentes tipos de cáncer que existen, una de ellas es la familia de proteínas STAT que tiene un papel muy importante debido a que la mayoría de sus funciones implican regulación sobre la vida celular (proliferación, diferenciación, crecimiento, apoptosis) así como angiogénesis y regulación del sistema inmune (1). Estudios previos en el laboratorio, mostraron que animales deficientes de STAT1 (STAT1^{-/-}) presentaron una mayor susceptibilidad al desarrollo tumoral, una menor supervivencia y un aumento en el infiltrado inflamatorio junto con una mayor expresión de interleucina 17 (IL-17) e IL-22 (2).

La IL-17 es una citocina que promueve la inflamación y se asocia con la progresión del cáncer (3). Durante el CCR se relaciona con el incremento en el número de neutrófilos CD15 y se refleja con infiltrados tumorales visibles en cortes histológicos (4), éstos infiltrados tumorales de igual forma se han visto relacionados con la expresión de Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) (5) el cual puede producir un incremento en la densidad intratumoral de microvasos (MVD) en el endotelio circundante de CCR primario (6), esto ocasiona la migración de células endoteliales, formación de células y cordones de células endoteliales vasculares provocando que el VEGF se considere como un mediador angiogénico fundamental inducido por IL-17 (3); de igual forma se ha determinado que si hay cantidades bajas de IL-17 el paciente tendrá un pronóstico favorable proyectado a 5 años (6).

Tomando en cuenta lo anterior se consideró interesante determinar la relación de la vía de señalización STAT1 y la citocina IL-17 en las etapas iniciales del CAC.

Justificación.

En enfermería se destacan cuatro roles: Asistencial, docencia, administración e investigación, siendo éste último el menos desarrollado (en México) debido a que la mayoría de las enfermeras prefieren brindar cuidados en hospitales o ser docentes dejando de lado la investigación. De las pocas enfermeras que deciden investigar optan por hacerlo en procedimientos que se realizan cotidianamente como instalación de un catéter venoso, una sonda trans uretral o el lavado de manos, prefieren investigación no experimental o en la que se pueda hacer directamente en un hospital y si requieren estudios, ellas no los hacen directamente. Así mismo, en la facultad se puede observar que quienes realizan más investigación son los biólogos, médicos y psicólogos. Ésta tesis toma relevancia para la profesión ya que aborda investigación experimental en una enfermedad específica llevada a cabo en un laboratorio; se enfoca a un problema actual, novedoso y de gran impacto como lo es el cáncer colorrectal y aporta nuevo conocimiento al investigar la relación entre IL-17 y STAT1 en el cáncer colorrectal dando una idea para posibles tratamientos a futuro.

Objetivos

General.

Determinar el efecto de la terapia con anti IL-17 en el desarrollo del CAC experimental dependiente de STAT1.

Específicos.

1. Monitorear el desarrollo de la patología y la mortalidad durante 77 días del modelo de CAC.
2. Caracterizar cambios en el tejido intestinal y la malignidad de los tumores mediante análisis histológico.
3. Analizar las características histológicas del tejido hepático.

Hipótesis.

La inhibición de IL-17, en ratones deficientes de STAT 1, disminuirá la sintomatología, el cambio en la morfología del tejido epitelial colónico y la angiogénesis durante el desarrollo del CAC.

Marco teórico.

Generalidades.

Estadísticas de cáncer.

El cáncer (Ca.) es la segunda causa de muerte en el mundo, en 2015 ocasionó 8.8 millones de defunciones. En ese año el cáncer colorrectal se colocó en el 3° lugar con 774 000 defunciones precedido por el de pulmón (1° lugar) y el de hígado (2° lugar). (7)

En México en 2020, el total de nuevos casos de cáncer fue de 195 499 siendo el 7.6% de cáncer colorrectal en el 3ª lugar (Cáncer de mama como 1ª y Cáncer de próstata como 2ª) así mismo, 89 536 de los casos se presentaron en hombres y 105 963 de los casos en mujeres, con el 8.9% y 6.6% de cáncer colorrectal respectivamente. Por otro lado, se presentaron 90 222 defunciones por cáncer, siendo el 6.9% (6 245 casos) por cáncer colorrectal ocupando el 6° lugar. (8)

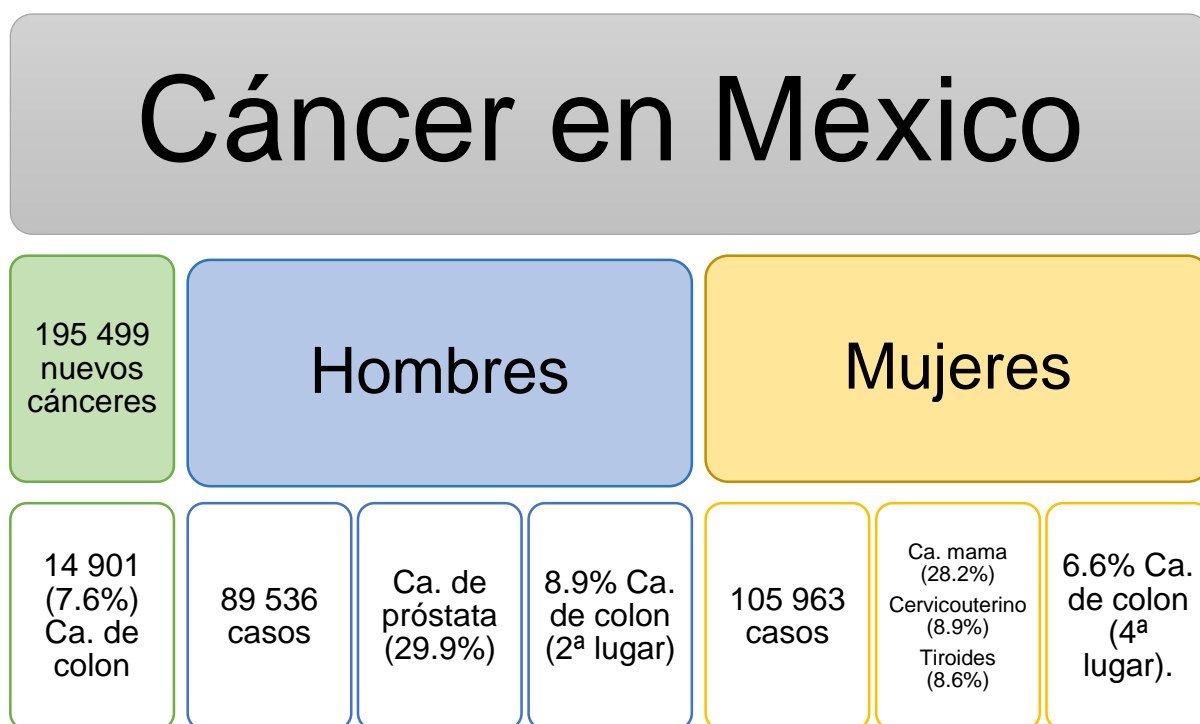


Ilustración 1 Estadísticas del cáncer en México.

Según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), en 2018, en los hombres mexicanos el cáncer colorrectal fue el 2º cáncer más letal mientras que en las mujeres mexicanas fue el 3º. (9)

Anatomía del sistema digestivo.

El sistema digestivo es un tubo muscular con alrededor de 9 metros, que se extiende a lo largo de todo el cuerpo, está conformado por: Boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, recto y ano. Cuenta con órganos accesorios: Glándulas salivales, hígado, vesícula biliar y páncreas.

Intestino grueso.

Tiene un diámetro de 6.5 cm y una longitud de 1.5m.

Comienza en la región inferior derecha del abdomen dividiéndose en diferentes segmentos:

1. **Válvula ileocecal:** Evita que la comida regrese al intestino delgado, se encuentra entre el intestino delgado y el ciego.
2. **Ciego.**
3. **Apéndice vermiforme:** Se considera tejido linfoide y está unida al ciego.
4. **Colon ascendente:** Se extiende a lo largo del lado derecho del abdomen hacia el hígado.
5. **Flexura colónica derecha o Flexura hepática.**
6. **Colon transverso.**
7. **Pliegue colónico izquierdo o Pliegue esplénico.**
8. **Colon descendente:** Se extiende a lo largo del lado izquierdo del abdomen hacia la pelvis.
9. **Colon sigmoides.**
10. **Recto:** Almacena alimento no diferible o absorbible.
11. **Canal anal.**
12. **Esfínter anal.**
13. **Recto.**

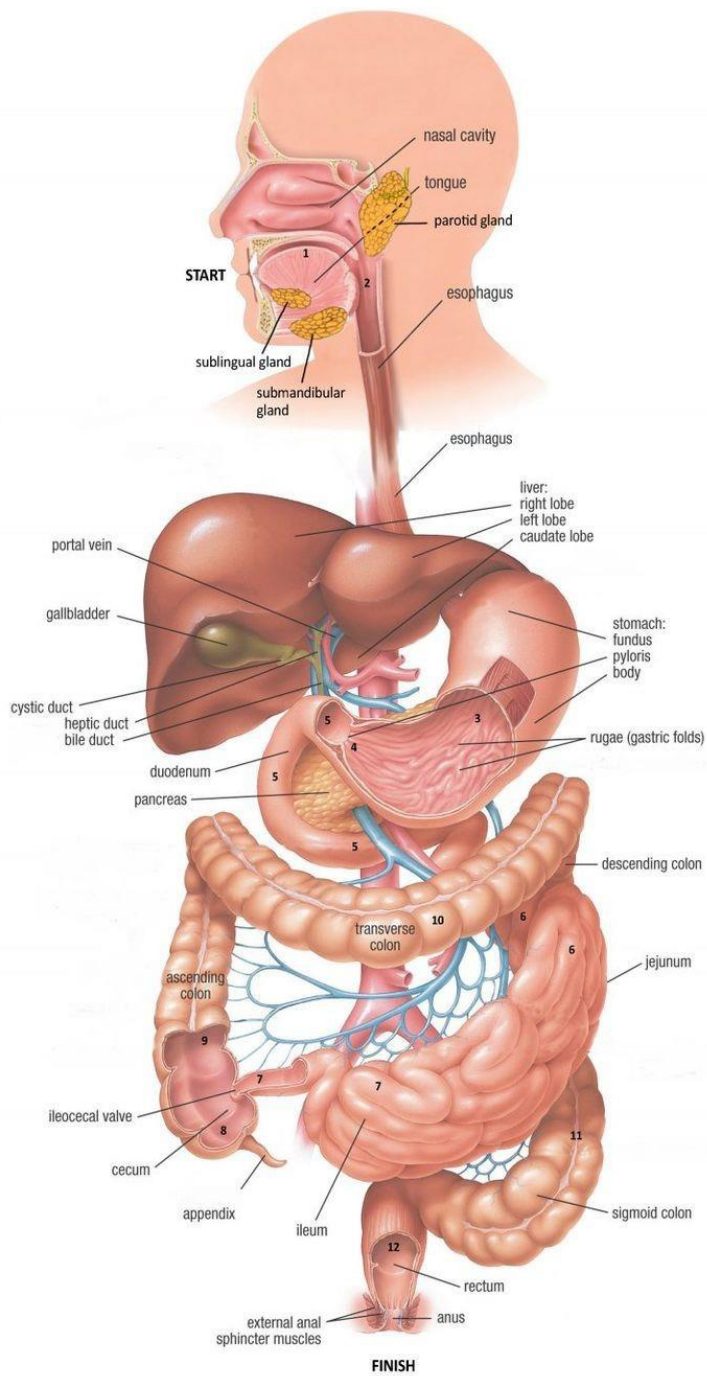


Ilustración 2 Partes del aparato digestivo

Funciones.

- Reabsorción de agua.
- Almacenamiento de alimentos no digeridos.
- Contiene bacterias simbióticas productoras de vitamina K y vitaminas del complejo B.

Fisiología.

El tubo digestivo está formado por diferentes capas, las cuales se enlistan desde la luz intestinal a la parte externa:

- 1. Mucosa:** Es la capa más interna que circunda la luz intestinal y se compone de tres estratos concéntricos.
 - 1.1. Revestimiento epitelial húmedo con funciones secretoras y absorptivas.
 - 1.2. Una lámina propia de tejido conjuntivo con glándulas y elementos vasculares.
 - 1.3. Una muscular de la mucosa, que consiste en dos capas delgadas de músculo liso encargadas de la movilidad de la mucosa.
- 2. Submucosa:** Es un componente de tejido conjuntivo más grueso que sustenta físicamente la mucosa y alberga nervios, vasos sanguíneos y vasos linfáticos. En algunas regiones del tubo digestivo también contienen glándulas.
- 3. Muscular externa:** Suele consistir en una capa circular interna y una capa longitudinal externa, ambas de músculo liso, que en ciertas regiones del tubo digestivo están modificadas.
 - 3.1. Entre las capas musculares hay plexos musculares y nerviosos (plexo de Auerbach).
 - 3.2. La muscular externa actúa en el mezclado y la propulsión del contenido luminal a lo largo del tubo digestivo mediante una acción peristáltica.
 - 3.3. Por lo tanto, mientras el músculo circular reduce el diámetro de la luz e impide el movimiento del contenido luminal en sentido proximal (hacia la boca), el músculo longitudinal se contrae de tal modo que empuja ese contenido en sentido distal (hacia el ano).
- 4. Serosa/ adventicia:** Es la capa más externa del tubo digestivo.
 - 4.1. Las lesiones intraperitoneales del tubo digestivo, tienen una capa **serosa**. Ésta estructura consiste en tejido conjuntivo cubierto por un mesotelio (epitelio simple plano), que reduce las fuerzas de fricción durante los movimientos digestivos.
 - 4.2. Otras regiones del tubo digestivo están adheridas con firmeza a las estructuras circundantes por fibras de tejido conjuntivo. Estas regiones contienen una capa **adventicia**.

Intestino grueso.

Está compuesto por el apéndice, ciego, colon (ascendente, transverso y descendente), el recto y el conducto anal.

Sus capas son las siguientes:

1. **Mucosa:** Carece de pliegues especializados. Es más gruesa que la del intestino delgado.
 - 1.1. *Epitelio:* Es un epitelio simple cilíndrico que contiene células caliciformes (estas células producen moco y sólo se encuentran en tejido del sistema digestivo y del sistema respiratorio) y células cilíndricas.
 - 1.2. *Lámina propia:* Contiene las criptas de Lieberkühn que son más largas que las del intestino delgado. Se componen por una gran cantidad de células caliciformes, unas pocas células enteroendocrinas (DNES) y células madre. Con frecuencia hay nódulos linfáticos.
 - 1.3. *Muscular de la mucosa:* Consiste en una capa circular interna y una capa longitudinal externa, ambas de músculo liso.
2. **Submucosa:** Se parece a la pared del yeyuno o a la del íleon.
3. **Muscular externa:** Se compone por una capa circular interna y una capa longitudinal externa de músculo liso. La capa muscular longitudinal externa se modifica para formar las *tenías* del colon, que son tres bandas anchas de músculo liso dispuestas a lo largo de todo el colon. Estas bandas musculares son la causa de la formación de las *abollonaduras colónicas o haustras* (saculaciones). El *plexo de Auerbach* se sitúa entre las dos capas musculares.
4. **Serosa/adventicia:** El colon contiene ambas capas, en la serosa hay sacos pequeños llenos de tejido adiposo, reciben el nombre de *apéndices omentales*.

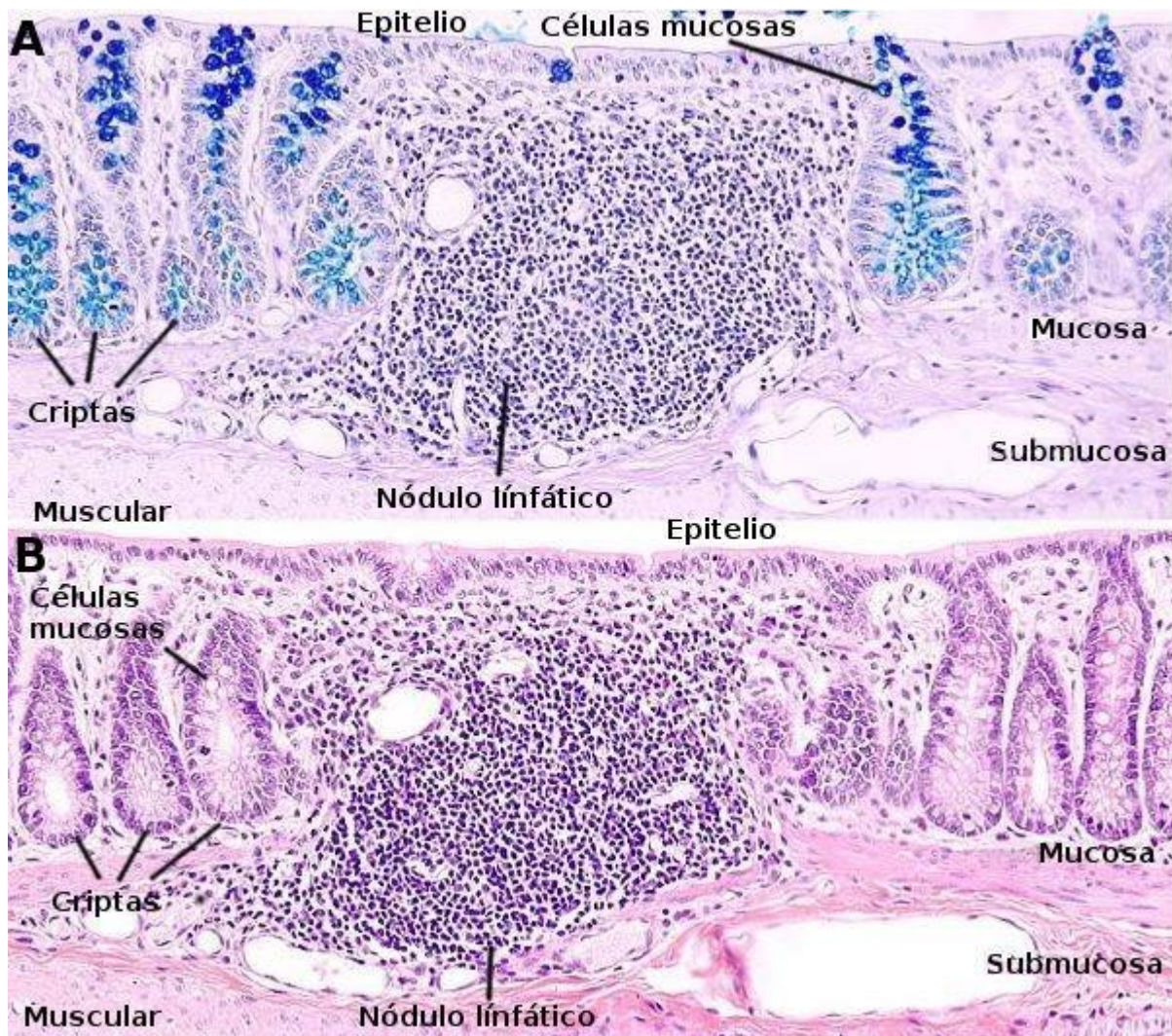


Ilustración 3 Capas del tejido intestinal

Región	Epitelio	Lámina propia	Capas de muscular de la mucosa	Submucosa	Capas de muscular externa
Intestino grueso, ciego, colon	Simple cilíndrico, con células caliciformes	Criptas de Lieberkühn (sin células de Paneth), nódulos linfáticos	Circular interna, longitudinal externa	Tejido conjuntivo (TC) fibroelástico, sin glándulas	Circular interna, longitudinal externa (modificada para formar las tenias del colon)
Recto	Simple cilíndrico, con células caliciformes	Criptas de Lieberkühn (más escasas pero más profundas que en el colon), nódulos linfáticos	Circular interna, longitudinal externa	TC fibroelástico, sin glándulas	Dos capas: circular interna, longitudinal externa
Conducto anal	Simple cilíndrico/cúbico (región proximal), estratificado plano no queratinizado (región distal con respecto a las válvulas anales), estratificado plano queratinizado (ano)	Glándulas sebáceas, glándulas perianales, nódulos linfáticos, columnas rectales o de Morgagni (comprenden toda la mucosa), folículos pilosos (ano)	Circular interna, longitudinal externa	TC fibroelástico con venas grandes, sin glándulas	Circular interna (forma el esfínter interno del ano), longitudinal externa

Tabla 1 Principales características histológicas del tubo digestivo.

(10)

Hígado.

Se encuentra en la porción superior derecha de la cavidad abdominal por debajo del domo del diafragma, es de color pardo-rojizo.

Consta de dos segmentos:

- Lóbulo derecho, siendo el más grande y dividiéndose en dos lóbulos pequeños.
- Lóbulo izquierdo, siendo más pequeño que el lóbulo derecho.

Está irrigado por la vena porta y la arteria hepática, la sangre que circula a través de él es de 1.6 L/min.

Funciones.

- Fabricación de bilis.
- Almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno.
- Modificación de grasas.
- Almacén de algunas vitaminas y de hierro.
- Formación de proteínas plasmáticas (albúmina, globulina, factores de coagulación).
- Síntesis de urea.
- Desintoxicación.

(11).

Morfología.

El hígado es la glándula más grande del organismo. Se cree que células parenquimatosas hepáticas, llamadas **hepatocitos**, viven alrededor de 5 meses y son capaces de realizar cada una de las más o menos cien tareas diferentes que cumple el hígado.

1. Dado que cada hepatocito está en contacto con un **sinusoide** vascular, estas células pueden absorber sustancias tóxicas y subproductos de la digestión, que desintoxican y almacenan para su uso futuro.
2. Los **sinusoides hepáticos** reciben sangre oxigenada de las ramas de la **arteria hepática** y sangre con abundantes sustancias nutritivas de las ramas de la **vena porta**.
3. Las células del **revestimiento sinusoidal** contienen:

- 3.1. **Fenestraciones** grandes que carecen de diafragma y muestran discontinuidades entre células contiguas que son demasiado pequeñas para permitir el paso de eritrocitos y plaquetas.
4. Macrófagos que derivan de los monocitos y se conocen como **células de Kupffer**, intervienen en la formación del revestimiento luminal de los sinusoides

Las **células almacenadoras de lípidos (células de Ito)** están situadas en el **espacio de Disse**, el espacio estrecho que hay entre las células del revestimiento sinusoidal y los hepatocitos. Se cree que la función de las células Ito es la acumulación y almacenamiento de vitamina A, pero en el caso de la cirrosis alcohólica también sintetizan colágeno tipo I, responsable de la fibrosis hepática.

Los hepatocitos se distribuyen en **trabéculas hepáticas** radiales que se organizan de tal modo que forman lobulillos de corte hexagonal (2mm de longitud y 0.7 mm de diámetro), éstas estructuras reciben el nombre de **lobulillos clásicos**.

1. En el sitio donde tres lobulillos clásicos se encuentran, sus delgados elementos de tejido conjuntivo confluyen para formar **espacios portales** que albergan una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta, un conducto biliar y vasos linfáticos. La **triada hepática** se conforma por la vena porta, arteria hepática y un conducto biliar.
2. El centro de cada lobulillo clásico contiene una sola **vena central**, que recibe sangre de numerosos sinusoides hepáticos y así forma el inicio del sistema de drenaje sanguíneo.
3. Las venas ccentrales desembocan en las **venas sublobulillares** que confluyen con otras venas sublobulillares para formar venas más grandes, que por último, drenan en las **venas hepáticas derecha e izquierda**, que conducen la sangre a la **vena cava inferior**.

(10).

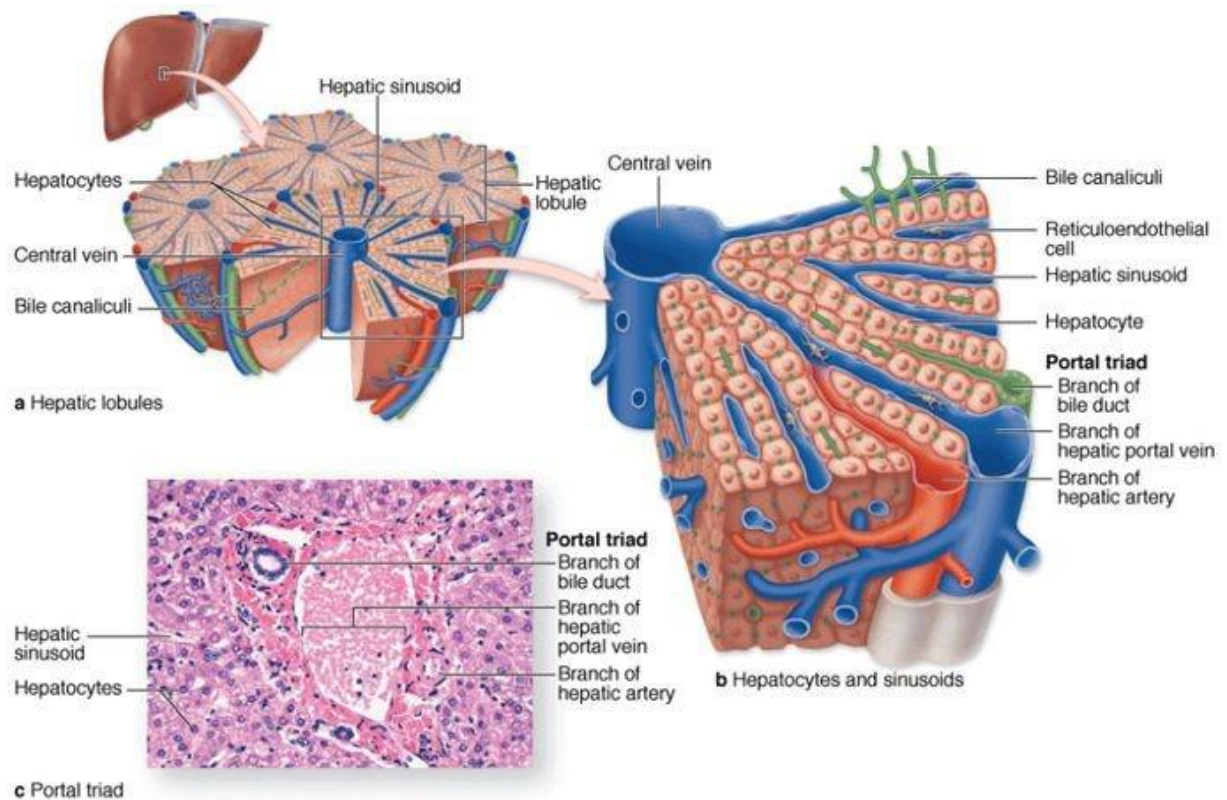


Ilustración 4 Estructura de un lobulillo hepático

Cáncer.

Cáncer de colon.

El cáncer colorrectal (CCR) es un tumor maligno que se origina dentro de las paredes del intestino grueso, incluyendo: Ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigmoides y recto.

Los adenomas son pequeñas protuberancias que se presentan de manera “previa” al cáncer, por lo que se les denomina “lesiones precancerosas”.

Factores de riesgo.

- Poliposis adenomatosa familiar (PAF).
- Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) considerando familiares de primer grado (padres, hijos o hermanos).
- Alimentación (rica en grasas, carnes y asados).
- Tabaquismo.
- Alcoholismo.
- Falta de actividad física

Riesgo bajo

- >50 años
- Sin historia de pólipos o CaCo.
- Sin historia personal de enfermedad intramatoria intestinal.
- Sin historia familiar de CaCo en familiar de 1ª grado diagnosticado antes de los 60 años y/o dos familiares de 1ª grado diagnosticados a cualquier edad.
- Sin historia familiar de polipos adenomatosos (familiar de 1ª grado diagnosticado antes de los 60 años)

Riesgo intermedio

- Pólipos de colon adenomatosos y hamartomatosos (exceptuando pólipos hiperplásicos).
- Enfermedad inflamatoria intestinal con 10 años o más de evolución (El intervalo de tiempo para el desarrollo de cambios malignos en los pólipos adenomatosos se estima entre 5 a 25 años.)

Riesgo alto

- Familiar de 1ª grado con cáncer hereditario colorrectal.
- Cáncer colónico asociado con: Cáncer de endometrio, ovario, gástrico, hígado, biliar, intestino delgado, carcinoma de células transicionales de la pelvis renal o uréter (familiares directos).

Ilustración 5 Tipos de riesgo de cáncer colorrectal

Cuadro clínico.

- Dolor abdominal.
- Cambio en los hábitos intestinales.
- Pérdida de peso.
- Rectorragia, hematoquecia y/o melena.
- Un subgrupo de pacientes presenta anemia microcítica hipocrómica (sin etiología aparente)

Con pólipos grandes:

- Sangrado rectal.
- Cambios persistentes en el hábito intestinal.
- Anemia.

Con tumoración avanzada.

- Pérdida de peso.
- Náuseas.
- Anorexia.
- Dolor abdominal.

Pruebas diagnósticas.

Estándar de oro: Colonoscopia con toma de biopsia.

Sigmoidoscopia flexible.

Tiene el 60% de sensibilidad mientras que la colonoscopia tiene un 70%.

- Permite biopsia o polipectomía.
- Examina sólo 40-60 cm de colon.
- Solo examina colon izquierdo.
- Rara vez requiere sedación.
- Se realiza cada 5 años independientemente del resultado de la prueba de sangre oculta en heces.
- Frecuencia de perforación:
 - Con biopsia: 1 en 10 000
 - Sin biopsia: 1 en 10 000

Colon por enema con doble contraste y el enema de bario fluoroscópico.

- Saca imágenes de todo el colon y pólipos.
- No requiere sedación.
- Frecuencia de perforación: 1 en 10 000
- Sensibilidad:
 - Pólipos >1 cm: 48%
 - Neoplasias: 85% -94%
- Se indica cuando no se puede realizar colonoscopia cada 5 años.

Colonoscopia virtual.

- Estudio radiológico que detecta pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal.
- No requiere sedación.
- Similar a la colonoscopia.
- No se realiza biopsia o polipectomía.

- Sensibilidad:
 - Pólipos >1 cm: 59%- 97%
 - Neoplasias: 94% -98%
- Indicación.
 - Contraindicado en procedimientos invasivos.
 - Cuando no haya factibilidad de colonoscopia o colon para enema
- Frecuencia de perforación: 5 en 10 000
- Recomendación: Cada 5 años.

Prueba de Guayacol.

Prueba	Frecuencia
Prueba inmunoquímica fecal altamente sensible (FIT)	Anual
Prueba de sangre oculta en heces basada en guayacol (gFOBT)	Anual
Prueba multidirigida de ADN en heces fecales (MT-sDNA)	3 años
Colonoscopia	10 años
Colonoscopia virtual	5 años
Sigmoidoscopia flexible (FSIG)	5 años
Colon por enema con doble contraste	5 años

Tabla 2 Recomendación en la frecuencia de análisis

(12)

Tratamiento:

- ✚ Polipsectomía.
- ✚ Resección endoscópica de mucosa.
- ✚ Cirugía laparoscópica.
- ✚ Extirpación de ganglios linfáticos.
- ✚ Colectomía parcial: Resección del segmento con cáncer de colon y reconexión del intestino.
- ✚ Realización de ostomía: Puede ser temporal o permanente dependiendo de la recuperación del intestino.

- ✚ Quimioterapia: Se emplea para reducir el tamaño del tumor y/o aliviar síntomas de tumores inoperables.
- ✚ Radioterapia: Se emplea para reducir el tamaño del tumor o en conjunto con la quimioterapia para reducción de síntomas de tumores inoperables.
- ✚ Terapia dirigida.
 - a) Bloqueantes del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF):
Bevacizumab (Avastatin), ramucirumab (Cyramza), ziv-aflibercept (Zaltrap).
 - b) Mediamentos que atacan cambios en el Factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Cetuximab (Erbix), Panitumumab (Vectibix)
 - c) Regorafenib (Stivarga), es un bloqueante de cinasas y se emplea en CCR avanzado

(13)

Se están estudiando:

- Cirugía a través del ano sin recurrir a incisiones en la piel para hacerlas menos invasivas.
- Cirugía que preserva mejor el esfínter anal.
- Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC): Se considera para metástasis de abdomen; en esta realiza una operación para extirpar la mayor porción del tejido cancerígeno y posteriormente vaciar en la cavidad abdominal medicamentos quimioterapéuticos previamente calentados. Ésta terapia busca que la quimioterapia tenga contacto más directo con las células cancerosas y se cree que el calor puede ayudar a que funcione mejor. En los pacientes que se ha estudiado se observa que tienen mejor pronóstico pero aún faltan más estudios (14).

Pronóstico.

La lesión primaria se predomina en el colon ascendente y transversal en el 40% de los casos, seguido por el colon descendente y sigma en el 30%, y los restantes 30% en el recto. La variedad histológica predominante es el adenocarcinoma que constituye el 80-90% de los casos. La diseminación puede producirse por vía hematológica, ganglios linfáticos o por contigüedad. La mayoría de las metástasis se dan en pulmón e hígado y en menor porcentaje a nivel de cuello uterino, pene, escroto, vejiga, próstata, pared abdominal, ganglios retroperitoneales, torácicos y compromiso linfático pulmonal (15).

Secuencia Adenoma-Carcinoma.

El cáncer colorrectal lleva una serie de etapas para desarrollarse, inicialmente las describieron Feraon y Vogelstein en 1990.

Para que una célula normal mute se requieren diversos estímulos externos (alimentación, tabaquismo, etc.) e internos (daño en el ADN, alteración en la microbiota intestinal) que van a generar una alteración en los sistemas de reparación del ADN y el incremento de la β -catenina propiciando inflamación en el tejido al elevar los niveles de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-17, IL-23, IFN- γ e IL-6 y al interactuar constantemente con las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS) forman primeramente criptas aberrantes. Consecuentemente hay una activación de los oncogenes K-Ras y B-Raf, así como la inactivación de supresores tumorales como la proteína p53, proteína proapoptótica Bax y el receptor TGF- β -RII y un aumento de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) propiciando la creación de un adenoma. A su vez también se inactiva el gen APC provocando una disminución en la migración celular y una baja diferenciación celular generando una deficiencia en la renovación celular por lo cual no se elimina la mutación y por consiguiente se lleva a cabo una transformación celular total del tejido colónico desarrollando un carcinoma. Se puede destacar que en el cáncer de colon esporádico la mutación del gen APC es necesaria para la creación del adenoma mientras que en el cáncer de colon asociado a colitis la mutación se detecta hasta que se forma el carcinoma.

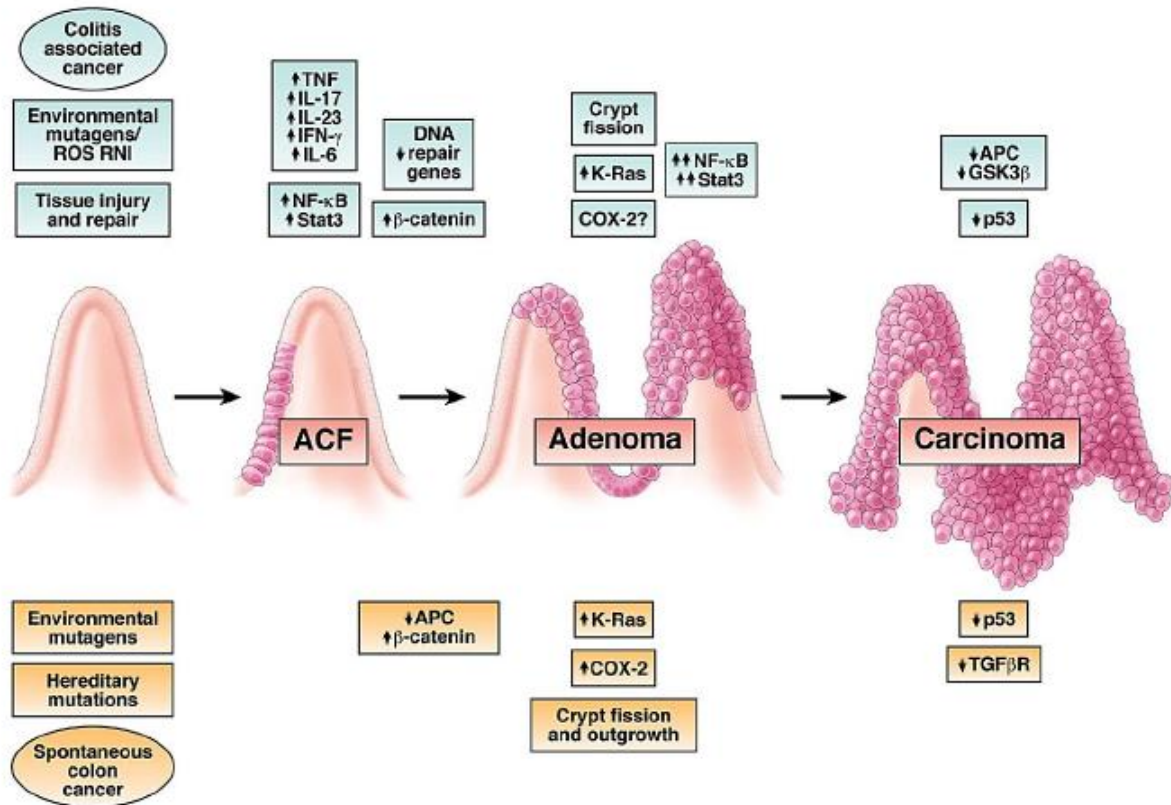


Ilustración 6 Principales características de la secuencia Adenoma-Carcinoma de cáncer colorrectal esporádico (naranja) y asociado a colitis (azul)

(16)

Criterios de clasificación.

La estadificación es una manera de describir el desarrollo del cáncer pues destaca si se ha diseminado o la afectación a otras partes del cuerpo.

Comúnmente se utiliza la “Clasificación TNM” para determinar el estadio; clasifica tres cosas correspondientes a las tres letras del nombre y contesta diferentes preguntas:

Tumor (T): ¿Cuánto ha crecido el tumor respecto a las capas del tejido? ¿Cuántas capas a invadido?

Ganglio (Node, N): ¿El tumor se ha diseminado ganglios linfáticos? De ser así, ¿A dónde y cuántos?

Metástasis (M): ¿Se ha diseminado a otras partes del cuerpo? De ser así, ¿A dónde y en qué medida?

Los resultados se combinan para determinar el estadio de cada paciente lo cual permite describir qué tan avanzado se encuentra el cáncer y poder determinar un tratamiento que sea efectivo. Se destacan estadios: El estadio 0 (cero) y los estadios del I al IV (1-4).

Tumor (T).

Se utiliza la letra T más una letra o un número para describir la profundidad con la cual el tumor se ha extendido dentro del revestimiento intestinal. A continuación se describe más detalladamente el tumor.

TX: No es posible evaluar el tumor primario.

T0 (T más cero): No hay evidencia de cáncer de colon o recto.

Tis: Se refiere al carcinoma in situ. Las células cancerosas se encuentran solo en el epitelio o la lámina propia.

T1: El tumor ha crecido en la submucosa.

T2: El tumor ha crecido en la lámina muscular propia.

T3: El tumor ha crecido a través de la lámina muscular propia y llega hasta la subserosa.

T4a: El tumor ha crecido en la superficie del peritoneo visceral, es decir, que ha crecido a través de todas las capas del colon.

T4b: El tumor ha crecido en otros órganos o estructuras, o se ha adherido a ellos.

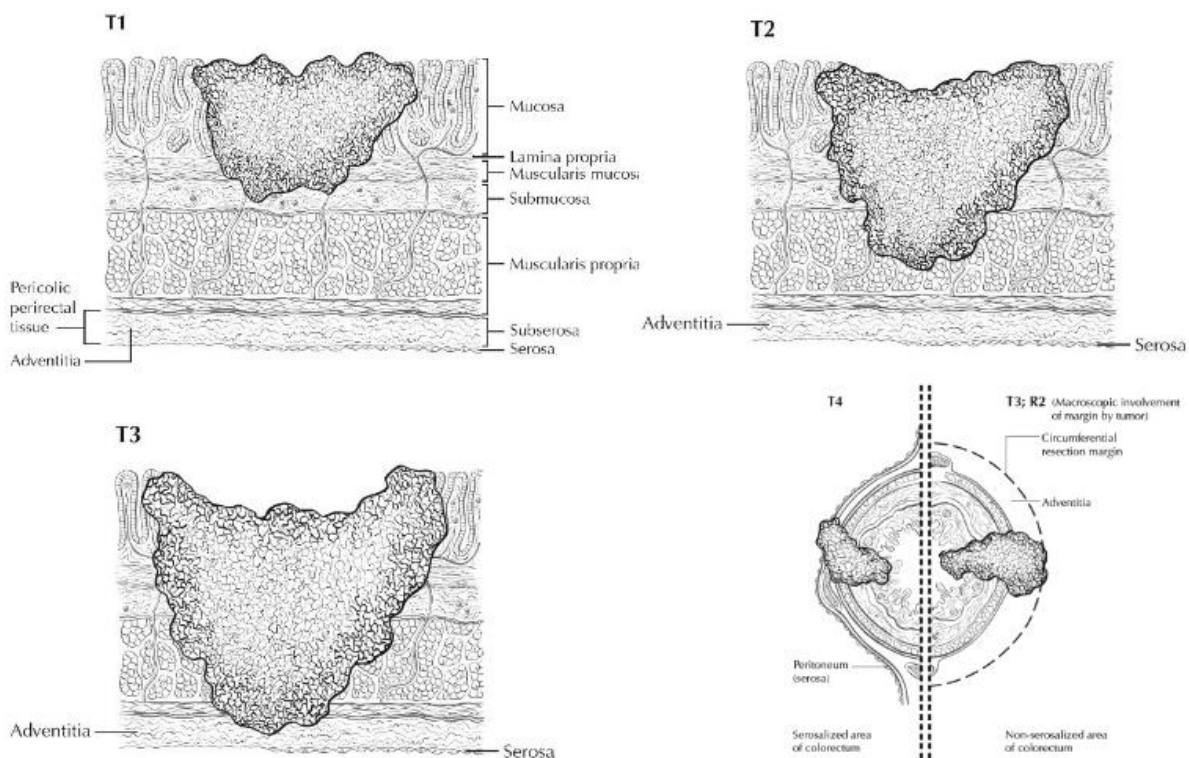


Ilustración 7 Niveles de infiltración según el estadio T

Ganglio (N)

La “N” corresponde a los ganglios linfáticos. La “N” corresponde a la palabra “node” en inglés. Los ganglios linfáticos cercanos al colon y al recto se denominan ganglios linfáticos regionales. El resto conforma los ganglios linfáticos distantes, es decir, que están ubicados en otras partes del cuerpo.

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 (N más cero): No existe diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales.

N1a: Se hallaron células tumorales en 1 ganglio linfático regional.

N1b: Se hallaron células tumorales en 2 o 3 ganglios linfáticos regionales.

N1c: Se hallaron ganglios formados por células tumorales en las estructuras cercanas al colon que no parecen ser ganglios linfáticos.

N2a: Se hallaron células tumorales en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.

N2b: Se hallaron células tumorales en 7 o más ganglios linfáticos regionales.

Metástasis (M)

La letra “M” describe el cáncer que se ha diseminado a otras partes del cuerpo, como el hígado o los pulmones. Esto se denomina metástasis a distancia.

M0 (M más cero): La enfermedad no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo.

M1a: El cáncer se diseminó a 1 parte del cuerpo más allá del colon o del recto.

M1b: El cáncer se diseminó a más de 1 parte del cuerpo más allá del colon o del recto.

M1c: El cáncer se diseminó a la superficie peritoneal

Grado (G).

También se utiliza el grado para describir la similitud entre células cancerosas y células sanas a través de un microscopio y puede ayudar a saber qué tan rápido se puede diseminar el cáncer. Generalmente mientras más bajo sea el grado, mejor pronóstico tendrá el paciente.

GX: No se puede identificar el grado del tumor.

G1: Las células se asemejan más a las células sanas, denominadas bien diferenciadas.

G2: Las células se asemejan en algo a las células sanas, denominadas moderadamente diferenciadas.

G3: Las células se asemejan menos a las células sanas, denominadas poco diferenciadas.

G4: Las células apenas se asemejan a células sanas, denominadas no diferenciadas.

Agrupación por estadios.

Se asigna el estadio según la combinación de la clasificación TNM.

Estadio 0: Se denomina cáncer in situ. Las células cancerosas se encuentran sólo en la mucosa del colon o recto.

Estadio I: El cáncer ha crecido, atravesando la mucosa e invadido la capa muscular del colon o recto y no hay diseminación a ganglios linfáticos o tejidos cercanos (T1 o T2, N0, M0)

Estadio IIA: El cáncer ha crecido y ha atravesado la pared del colon, pero no se ha diseminado a ganglios linfáticos o tejido cercanos (T3, N0, M0).

Estadio IIB: El cáncer ha alcanzado las capas musculares del peritoneo visceral, no hay diseminación a ganglios linfáticos ni en tejidos cercanos (T4a, N0, M0).

Estadio IIC: El tumor se ha diseminado y ha invadido estructuras cercanas al colon y recto pero no se observa afectación en ganglios linfáticos ni tejidos circundantes (T4B, N0, M0).

Estadio IIIA: El cáncer ha crecido a través de la mucosa intestinal o su musculatura. Hay diseminación en 1-3 ganglios linfáticos o hacia un ganglio del tumor en tejidos que rodean el colon o el recto que no parecen ser ganglios linfáticos y no se hay diseminación hacia otras partes del cuerpo (T1 o T2, N1 o N1c, M0; o T1, N2a, M0).

Estadio IIIB: El cáncer ha crecido a través de la pared intestinal o en los órganos circundantes y en 1 a 3 ganglios linfáticos, o hacia un ganglio del tumor en tejidos que rodean el colon o el recto que no parecen ser ganglios linfáticos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T3 o T4a, N1 o N1c, M0; T2 o T3, N2a, M0; o T1 o T2, N2b, M0).

Estadio IIIC: Independientemente de la profundidad con que se extendió el cáncer de colon, se ha diseminado a 4 o más ganglios linfáticos, pero no a otras partes distantes del cuerpo (T4a, N2a, M0; T3 o T4a, N2b, M0; o T4b, N1 o N2, M0).

Estadio IVA: El cáncer se ha diseminado a una sola parte distante del cuerpo, como el hígado o los pulmones (cualquier T, cualquier N, M1a).

Estadio IVB: El cáncer se ha diseminado a más de 1 parte del cuerpo (cualquier T, cualquier N, M1b).

Estadio IVC: El cáncer se diseminó al peritoneo. También se pudo haber diseminado a otros lugares u órganos (cualquier T, cualquier N, M1c).

Se pueden apreciar mejor con imágenes del Anexo 3.

(17).

Enfermedades Inflamatorias Intestinales.

Inflamación.

La inflamación se considera una respuesta de los tejidos a estímulos nocivos de origen externo, provenientes de infecciones o de daño propio del tejido, es controlada humoral y celularmente mediante el sistema de complemento, citocinas, coagulación y cascada fibrinolítica.

Al llevarse a cabo la inflamación el cuerpo responde de diferentes maneras al mismo tiempo como:

Al llevarse a cabo la inflamación el cuerpo responde de diferentes maneras al mismo tiempo como:

- a. Se produce vasodilatación debido al aumento de la permeabilidad microvascular aumentando la disponibilidad local de nutrientes y de oxígeno, lo cual produce calor, hinchazón y edema tisular.
- b. Cambios hemodinámicos produciendo calor, rubor (eritema), tumor (edema) y dolor.
- c. Se produce una respuesta a la agresión reflejada en cambios cardiovasculares (aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y del gasto cardíaco) y cambios neuroendocrinos (liberación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona del crecimiento, glucagón e insulina).
- d. Al haber una disminución en los niveles de oxígeno de forma celular, se inicia la vía anaerobia.

Estas respuestas persisten de 3-5 días y desaparecen entre los 7 y 10 días.

La reacción sistémica exagerada (SIRS) es desencadenada por infecciones (por virus, bacterias u hongos) o no infecciosas (traumatismos, cirrosis, pancreatitis). En 1996, Bone describió tres fases de desarrollo de la SIRS.

- I. Como respuesta a la agresión, se liberan localmente citoCinas que inducen la respuesta inflamatoria, reparación de los tejidos y reclutamiento de células del sistema reticuloendotelial.
- II. Liberación de pequeñas cantidades de citocinas a la circulación para aumentar la respuesta local, se reclutan macrófagos y plaquetas, se generan factores de crecimiento y como parte de la modulación inicial se da inicio a la respuesta de fase aguda con disminución de mediadores proinflamatorios y liberación de antagonistas endógenos. Esto se mantiene hasta completar la cicatrización, resolver la agresión y reestablecer la homeostasis.
- III. Si no hubo una resolución de la fase aguda, se inicia una reacción sistémica masiva en donde las citocinas activan numerosas cascadas humorales de mediadores inflamatorios que perpetúan la activación del sistema retículo endotelial, con pérdida de la integridad microcirculatoria y lesión en órganos diversos y distales.

Mecanismo.

El primer cambio que se realiza es la aparición de las moléculas de adhesión en la membrana plasmática de los pequeños vasos endoteliales. Las citocinas proinflamatorias inducen la activación de moléculas intercelulares de adhesión (ICAM) y de moléculas de adhesión del endotelio leucocitario (ELAM) las cuales funcionan como receptores para ligandos de leucocitos circulantes (particularmente granulocitos). La trombina, IL-1 y el TNF- α inducen a la P-selectina, mientras que IL-1 y el TNF- α inducen a la E-selectina (ELAM-1) y al ICAM-1 expresados en la membrana endotelial favoreciendo la unión de los granulocitos al endotelio mejorando su rodamiento en su superficie. El tejido inflamado produce sustancias quimiotácticas como Factor C5A, leucotrieno B₄, factor de agregación plaquetaria (PAF) y péptidos bacterianos formilados. Los granulocitos inician rápidamente la fagocitosis de bacterias y detrius tisulares, y sus restos necrosados junto con las bacterias y los detrius forman la pus. Los cambios estructurales y la vasodilatación producen una mejor salida de proteínas plasmáticas induciendo activación del complemento y de la coagulación, con produciendo de forma secundaria cininas y activación plaquetaria. Los factores locales del

crecimiento sustituyen las células dañadas del tejido conectivo y la matriz extracelular devolviendo la morfología normal del tejido. (18)

Colitis ulcerosa.

La colitis ulcerosa es una enfermedad intestinal inflamatoria que provoca una inflamación duradera y úlceras (llagas) en el tubo digestivo, afecta el revestimiento del intestino grueso y del recto. Con regularidad puede desaparecer por sí misma sin tratamiento pero tiende a reaparecer después.

Dentro de los factores de riesgo se observa:

1. **Edad:** Generalmente se presenta antes de los 30 años pero en algunas ocasiones puede presentarse hasta después de los 60 años.
2. **Raza o etnia:** Principalmente la raza blanca tiene una mayor prevalencia, pero los descendientes de personas judías askenazis tienen un riesgo potencialmente aumentado.
3. **Antecedentes heredofamiliares:** Principalmente con familiares de 1° grado (padres, hermanos o hijos) que la padezcan.

Sintomatología:

- ✚ Diarrea
- ✚ Dolor y cólicos abdominales
- ✚ Dolor en el recto
- ✚ Rectorragia
- ✚ Necesidad urgente para defecar y sensación de vaciamiento incompleto (tenesmo)
- ✚ Estreñimiento
- ✚ Pérdida de peso
- ✚ Fatiga
- ✚ Fiebre

Se puede clasificar dependiendo la localización de la afectación.

- **Proctitis ulcerosa:** La inflamación se limita al recto. Esta forma de colitis ulcerosa suele ser la más leve.
- **Proctosigmoiditis:** La inflamación afecta el recto y el colon sigmoide.
- **Colitis izquierda:** La inflamación se extiende desde el recto hasta el colon sigmoide y el colon descendiente.

- **Colitis extensa:** Afecta colon transverso, colon descendente, sigmoides y recto.
- **Pancolitis:** Afecta todo el colon.

(19)

Enfermedad de Crohn.

La enfermedad de Crohn provoca una inflamación del tubo digestivo en diferentes regiones. Dicha inflamación suele propagarse hacia lo profundo de las capas del tejido intestinal llegando hasta la capa serosa del tejido.

Factores de riesgo.

1. **Edad:** Puede desarrollarse a cualquier edad pero la mayoría son diagnosticadas antes de los 30 años.
2. **Raza o etnia:** Las personas blancas pueden padecerla pero tienen más riesgo las personas negras.
3. **Antecedentes heredofamiliares:** Familiares de 1° nivel.
4. **Tabaquismo.**
5. **Factores ambientales:** Dieta rica en grasa o alimentos refinados

Sintomatología:

- ✚ Diarrea
- ✚ Fiebre
- ✚ Fatiga
- ✚ Dolor y cólicos abdominales
- ✚ Hematoquecia
- ✚ Llagas en la boca
- ✚ Pérdida del apetito
- ✚ Pérdida de peso
- ✚ Fístulas y/o granulomas

En casos más avanzados se presenta:

- ✚ Inflamación de la piel, ojos y articulaciones
- ✚ Inflamación del hígado y vías biliares
- ✚ Retraso del crecimiento y desarrollo sexual, en niños

(20)

Sistema inmune y cáncer.

Citocinas.

Las citocinas son un grupo extenso y heterogéneo de glucoproteínas de bajo peso molecular secretadas por diversos tipos celulares, a esta acción se le llama *pleomorfismo*. Las citocinas se unen a receptores de señalización presentes en varios tipos celulares, sobre todo leucocitos, y regulan las funciones de las células involucradas en la respuesta inmunológica innata o adaptativa. Dentro de sus funciones se encuentran: La mediación intercelular, regulación del crecimiento, diferenciación, activación y respuesta de grupos celulares, regulación de la hematopoyesis, procesos de cicatrización y el reclutamiento de poblaciones leucocitarias.

Algunas citocinas tienen un efecto potenciador o sinérgico, al combinarse dos o más citocinas produciendo un efecto biológico mayor que el que tienen cada una por separado; por el contrario, también tienen un efecto inhibitorio o antagonista sobre la producción de otras citocinas.

Las citocinas se producen únicamente en fases efectoras de la respuesta inmunológica, son similares a los neurotransmisores y a las hormonas con la única diferencia que no se almacenan en la célula de forma inactiva. Su síntesis se inicia a partir de la transcripción *de novo* de un gen como consecuencia de señales de activación celular, una característica principal de este proceso es ser transitorio ya que los mRNA que codifican las citocinas son inestables, esta propiedad favorece a su rápida secreción y a la producción de explosiones de citocinas en sitios que lo necesitan.

Existen dos grupos de citocinas: Las interleucinas (IL) y las quimiocinas. La mayoría de interleucinas tienen un peso molecular de 8-26 kDa con la única excepción de IL-1 que pesa 75 kDa, se dividen en citocinas de cadena corta y citocinas de cadena larga o pueden presentarse como dímeros de cuatro hélices; pueden considerarse de tipo 1 si presentan cuatro hélices α o tipo 2 si las conforman tres hojas β . Las quimiocinas son más pequeñas que las interleucinas ya que pesan entre 8-14 kDa y poseen de dos a seis cisteínas que generan puentes disulfuro internos en sitios conservados; el número y la localización de los dos primeros residuos dan lugar a su nomenclatura: las quimosinas con un solo puente se denominan C, las de dos puentes CC, las que tienen dos puentes disulfuro con un residuo intermedio CXC y el que tiene tres residuos intermedios CX3C. (21)

Interleucina 17

Se considera una citocina proinflamatoria asociándose a la progresión del cáncer.

La principal fuente de esta citocina son células T CD4+ y Th17, pero también son producidas por células natural killer (NK), CD8, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas y células T $\gamma\delta$. Las células Th17 reciben su nombre por la producción de IL-17, sin embargo también producen otras citocinas como IL-21 y IL-22. La unión de FoxP3 y ROR γ inhiben la producción de IL-17 por Tregs.

La IL-17 consta de 6 citocinas:

1. **IL-17A:** Induce quimiocinas por reclutamiento de neutrófilos. Tiene un efecto protumorigénico en CRC.
2. **IL-17B:** El aumento en los pacientes con CRC puede estimular miofibroblastos subepiteliales del colon para IL-6 e IL-8, promueve la inflamación en CRC.
3. **IL-7C:** Disminuye en cáncer avanzado.
4. **IL-17D.**
5. **IL-17E:** Induce la producción de Th2 y el reclutamiento de eosinófilos
6. **IL-17F:** Induce quimiocinas por reclutamiento de neutrófilos, tiene un efecto protector contra cáncer de colon y cáncer colorrectal asociado a colitis.

El aumento de IL-17 comienza desde la creación del adenoma y se asocia a la tumorigénesis por diferentes vías:

- a) **La IL-17 y células mieloides:** Se ha asociado a la IL-17 con la progresión de la tumorigénesis actuando con células mieloides inmaduras (MDSC) y se ha considerado importante para el reconocimiento de MDSC, éste puede inhibir la inmunidad antitumoral con el aumento del óxido nítrico, de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de arginasa 1 (Arg1). Ésta interleucina estimula la producción de IL-6 que actúa conjuntamente con las células estromales de células tumorales y generando STAT3; este STAT regula factores inflamatorios como COX2, CXC quimiocina ligando I (CXCL1) o IL-1.
- b) **IL-17 y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α):** Los macrófagos infiltrados en el tumor inducen la producción de TNF- α y a su vez, éste puede estimular la transcripción del Factor Nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) y genes de IL-17. El NF- $\kappa\beta$ induce la glicólisis y prepara energía para las células tumorales. La IL-17 en conjunto con el TNF- α tienen un efecto sinérgico en la estimulación de células HT-29 (línea celular de

CRC humano; genera Factor 1 α inducible a la hipoxia [HIF-1 α] y regula genes que codifican para glicólisis y c-myc oncogén) que inducen la producción de factores que aumentan la proliferación y supervivencia de las células fibroblásticas (éstas células secretan factores que aumentan la proliferación de células tumorales).

- c) **Vía IL-23/IL-17:** Los productos microbianos pueden estimular a las células mieloides generando IL-23 en el intestino, éste promueve la activación de IL-17 que estimula a STAT3. La vía de IL-23/IL-17 disminuye el número de células T CD8+ y aumenta el número de células T inmunosupresoras provocando que el tumor pueda crecer y progresar.
- d) **El efecto de la IL-17A en el antígeno de células madre:** Las células de CRC que expresaban IL-17 tenían aumento en la expresión de Sca-1, éste es un marcador de células madre en tejidos normales, juega un papel importante en el cáncer de mama y de próstata al disminuir los niveles de Factor de crecimiento transformante β (TGF- β).
- e) **IL-17 y angiogénesis en CRC:** La Angiogénesis es producida principalmente por el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), éste se produce cuando la IL-17 se une al receptor IL-17R en el endotelio. Se ha visto que en el CRC este factor se ve aumentado produciendo mayor densidad vascular lo cual provoca la migración de células endoteliales, formación de células y cordones de células endoteliales vasculares.

(3)

[Tratamientos basados en la inhibición de la IL-17.](#)

La IL-17 está estrechamente relacionada con la inflamación por lo que se ha observado presente en otras enfermedades además del CRC, como la espondilitis alquilosante, psoriasis moderada, psoriasis artrítica (22). Se han propuesto tres anticuerpos monoclonales que inhiben la expresión de IL-17: Secukinumab, ixekizumab y brodalumab, los primeros dos tienen alta afinidad para unirse y neutralizar la IL-17A mientras que el tercero se une al receptor de IL-17 e inhibe las señales inflamatorias (23). Se realizó un estudio para la espondilitis alquilosante en el cual se usó secukinumab en dosis de 150mg vía subcutánea (SC) cada 4 semanas alcanzando una mejor respuesta en la semana 16 y 20 pues se vió una disminución en las lesiones inflamatorias observadas en resonancia magnética de columna y articulaciones sacroilíacas además de una mejora en la función física y en la

calidad de vida de los pacientes (22); en 2015 se probó de igual forma el secukinumab pero en la psoriasis de leve a moderada a una dosis de 300mg (24).

Agent	Target	Structure	Disease	Development	Manufacturer
Brodalumab	IL-17R	Fully humanized monoclonal IgG2 antibody	Plaque-type psoriasis/ psoriatic arthritis	III	Amgen
Ixekizumab	IL-17A	Fully humanized monoclonal IgG4 antibody	Plaque-type psoriasis/ psoriatic arthritis	III	Eli Lilly
Secukinumab	IL-17A	Fully humanized monoclonal IgG1k antibody	Plaque-type psoriasis/ psoriatic arthritis	Register/III	Novartis
RG4934	IL-17A	Fully humanized monoclonal antibody	Psoriatic arthritis	I	Roche
NI-1401 (RG7624)	IL-17A/ IL-17F	Fully humanized monoclonal IgG1 antibody	N/A	I	NovImmune/ Genentech/ Roche
ABT-122	IL-17A/ TNF α	Fully humanized monoclonal antibody	Rheumatoid arthritis	I	AbbVie
SCH 900117	IL-17A	Fully humanized monoclonal antibody	Rheumatoid arthritis	I	Merck

Ilustración 8 Tratamientos de inhibición de IL-17

(25)

Familia STAT

En 1994 se hizo el descubrimiento de la familia de proteínas Transductoras de Señal y Activador de la Transcripción (STAT) y se identificaron como proteínas clave en la señalización de citocinas y la actividad antiviral relacionada con el interferón. Estos factores poseen la capacidad de transducir señales de la membrana celular en el núcleo, activando la trasducción génica. Su señalización se ve involucrada en procesos como proliferación, apoptosis, angiogénesis y regulación del sistema inmune.

Gen STAT	Ubicación cromosómica
STAT1	2q32.2
STAT2	12q13.3
STAT3	17q21.2
STAT 4	2q32.2
STAT5a	17q21.2
STAT5b	17q21.2
STAT6	12q13.3

Tabla 3 Se han identificado siete genes STAT en el genoma humano

Las proteínas STAT están compuestas de varias estructuras y regiones funcionalmente conservadas. La homología Src 2 (SH2) domina junto con el dominio terminal N (ND) mediante homo y heterodimerización de monómeros STAT durante la activación.

Vía JAK-STAT.

En su forma latente las proteínas STAT se encuentran de forma inactiva en el citoplasma de células diana no estimuladas como monómeros o dímeros sin fosforilar; se activan rápidamente mediante citoquinas, interferones e interleucinas así como factores del crecimiento y hormonas que se unen a receptores de membrana.

Las citocinas se unen a receptores transmembrana activando las proteínas JAK, las JAKs se autofosforilan para transfosforilar receptores de tirosina 701 que a su vez provocan el acoplamiento con SH2 en los dominios de las moléculas citoplasmáticas latentes. Cuando las JAKs se acoplan, fosforilan un residuo Tyr específico (pY) en moléculas STAT provocando

la unión recíproca de pY crítico del pSTAT (asociado al receptor de dominio pSTAT) conduciendo a una homo/heterodimerización generando el dímero pSTAT-pSTAT liberando importinas que viajaran al núcleo para unirse a elementos reguladores de ADN específicos (DRE)

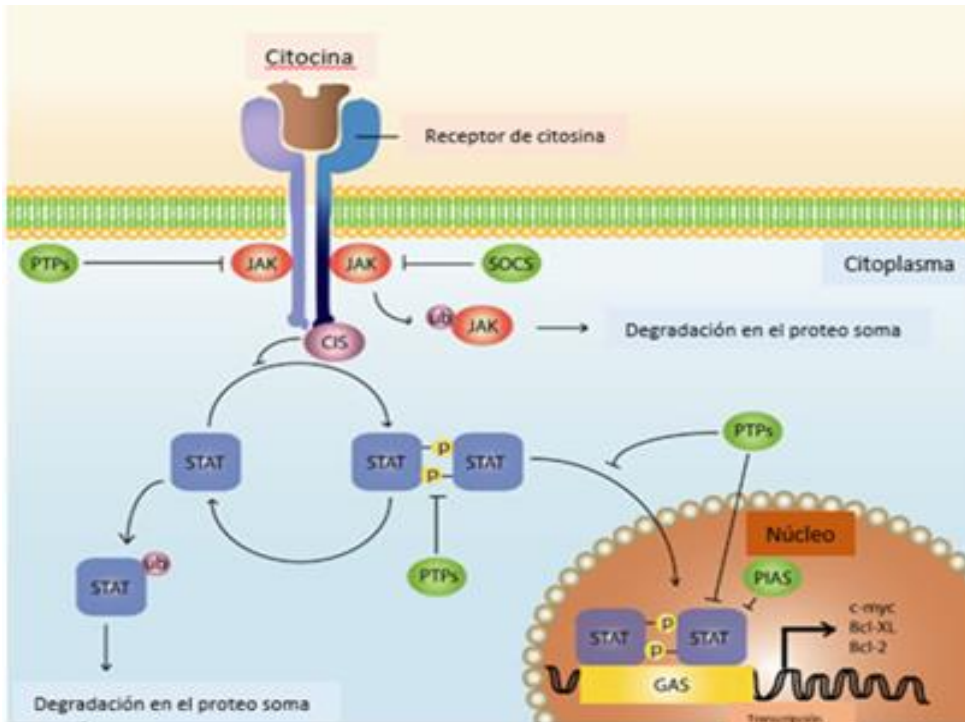


Ilustración 9 Vía JAK/STAT

STAT1

STAT1 se le ha involucrado con antivirales y respuesta bacteriana, inhibición del crecimiento, estimulación de apoptosis y supresión del crecimiento tumoral.

Es un componente esencial de la señalización de interferón (IFN). La mayor parte de la evidencia indica que cuando STAT1 está activado, en el tumor, produce un papel supresor en las células cancerosas; así mismo se encontró una pérdida de activación de STAT1 en células malignas de cortes histológicos de diferentes tumores. Estudios con STAT1C revelan que aumentó la transcripción y expresión de varios genes apoptóticos y del ciclo celular como caspasas, Bcl-2, Bcl-XL, p27 y p21WAF.

STAT1 tiene dos isoformas diferentes:

1. **STAT1 α** : Es la forma más larga y se ha considerado tradicionalmente como la forma fisiológicamente activa de STAT1.
2. **STAT1 β** : Se considera la isoforma corta y se observa como inhibidor fisiológico de STAT1 ya que inhibe la fosforilación de Tyr701, la unión al ADN y la actividad de transcripción en células B humanas, que las protege de la apoptosis.

Hay cuatro mecanismos que contribuyen a la pérdida de STAT1 en células cancerosas:

1. Degradación de proteínas.

2. Metilación del promotor.
3. Activación aberrante de reguladores negativos de STAT1.
4. Activación constitutiva de STAT3.

El papel promotor del tumor de STAT1 se podría explicar con la regulación y silenciamiento de genes, contribución a la inflamación crónica y aumento de la expresión STAT1 β .

(1)

Angiogénesis.

La angiogénesis (AG) se describe como el proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes; en donde las células endoteliales (CEs) migran y proliferan, organizándose hasta formar estructuras tubulares, que se unirán y formarán vasos sanguíneos estables.

Está regulada principalmente por las células tumorales, sin embargo, se ha visto que elementos celulares o del medio tumoral como macrófagos, células epiteliales y mediadores químicos (Factor Inducible de Hipoxia [HIF-1], fibronectina, tenascina-C y miRNA) tienen un rol importante, además de respuestas relacionadas al microentorno como hipoxia y actividad parácrina.

Existe evidencia de que hay cuatro mecanismos involucrados en la AG, dos de ellos se establecen durante la AG normal y dos en la tumoral implicados durante el remodelamiento y remodelación de los vasos sanguíneos.

Angiogénesis normal.

- I. *Ramificación de brotes*, en la cual, los vasos sanguíneos se dividen dicotómicamente formando nuevos vasos.
- II. *Intuspección*, en la cual, la pared del vaso se invagina formando un tabique luminal y ramificaciones nuevas.

Angiogénesis tumoral.

- III. Las células tumorales (CT) se mimetizan adoptando un fenotipo endotelial formando una red vascular, esto se conoce como *mimetismo*.
- IV. La cooperación se caracteriza por la habilidad de crecimiento del tumor hacia lechos vasculares preexistentes.

La angiogénesis se lleva a cabo principalmente por los siguientes pasos:

El Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) se une al receptor de membrana de ECs (VEGFR1 Fit-1) promoviendo la fosforilación de su propio receptor activando diferentes vías: Vía de señalización MEK/ERK (ayuda a mediar la proliferación de CEs), cascada en la que interviene la activación de kinasa de adhesión focal (FAK) (regula la reorganización del citoesqueleto y la migración celular), vía de fosfoinositol 3-kinasa (PI3k) (media la

supervivencia celular) y la activación de fosfolipasa C- γ (PLC- γ) (regula la permeabilidad vascular y la proliferación celular).

Factores pro angiogénicos.

El principal factor proangiogénico es el *Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF)*, además existen diferentes moléculas implicadas en la regulación positiva de angiogénesis incluyendo al Factor de Crecimiento Fibroblástico Ácido y Básico (aFGF y bFGF), Factor de Crecimiento de hepatocitos (HGF), Factor de Necrosis Tumoral α (NTF- α), angiogenina, interleucina 8 (IL-8) y las angiopoyetinas 1 y 2 (Ang-1 y 2), Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas (PDGF), VEGF derivado de la glándula endócrina (EGVEGF), etc. Algunos de ellos como NTF- α y bFGF, actúan al menos en la parte de la regulación de la expresión del VEGF.

Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF).

La familia del VEGF se conforma por 6 citoquinas A, B, C, D, E y el Factor de Crecimiento Placentario (PGF o PLGF), así como de sus respectivos receptores (VEGFRs) entre los cuales encontramos: VEGFR 1 y 2. Son los factores más críticos en la regulación de lo procesos de vasculogénesis, AG y linfoangiogénesis. (26)

Subtipo	Receptor	Mecanismo de acción
<i>VEGF-A</i>	VEGFR-1, VGFR-2, neuropilina-1	Fundamental en la vasculogénesis y angiogénesis
<i>VEGF-B</i>	VEGFR-1	Factor de supervivencia para células endoteliales, células musculares lisas vasculares y pericitos
<i>VEGF-C</i>	VEGFR-2, VGFR-3	Escencial para linfoangiogénesis y angiogénesis patológica
<i>VEGF-D</i>	VEGFR-2, VGFR-3	Promueve metástasis linfática e induce angiogénesis
<i>VEGF-E</i>	VGFR-2	Efecto mitogénico de células endoteliales e induce la angiogénesis
<i>PGF</i>	VEGFR-1, neuropilina-1	Promueve la supervivencia de células endoteliales y molécula de actividad de señalización de VEGFA

Tabla 4 Subtipos de VEGF, receptores y funciones

Metodología.

1. Se separaron en cuatro grupos a los ratones (STAT1^{-/-} y WT). WT AOM/DSS, WT IL-17, STAT1^{-/-} AOM/DSS y STAT1^{-/-} IL-17.
2. Se tomaron muestras (0.5-1 cm de cola) de uno o dos ratones por caja de ratones STAT1^{-/-} por PCR para determinar si realmente son de genotipo STAT1^{-/-} mediante digestión de Proteinasa K.
3. Se desparasitaron a los ratones por tres días seguidos con Loxcell presentación pediátrica tomando en cuenta que se administrarán 100 µl por 20 gr de peso, se dejó pasar una semana antes de iniciar el experimento.
4. Se aplicó una inyección intraperitoneal de AOM e iniciar el primer ciclo de DSS una semana después de dicha aplicación.
5. Dos días antes de iniciar el 1° ciclo de DSS, se aplicó la primera dosis de αIL-17 y se siguió aplicando cada dos días hasta completar 7 dosis.
6. Cada ciclo de DSS se dejó una semana y posteriormente se dejó agua por dos semanas hasta el siguiente ciclo de DSS, hasta completar 3 ciclos de DSS.
7. Al día 22 del experimento, se hizo un primer sacrificio de al menos 1/3 de los ratones para ver si el αIL-17 va haciendo efecto. Se obtuvo una muestra del colon y del hígado de cada ratón para análisis histológico.
8. Desde el inicio hasta el final del experimento se midió al menos dos veces a la semana el índice de daño (DAI), en el cual se evaluó el peso, características de las heces y características del ano para dar un puntaje y poder determinar el daño que tiene la enfermedad en relación a la inhibición de la interleucina.
9. Una vez terminados los tres ciclos de DSS, se dejaron tres semanas más sin tratamiento y finalmente se hizo el sacrificio al día 77 en el cuál se repitieron los estudios del primer sacrificio.

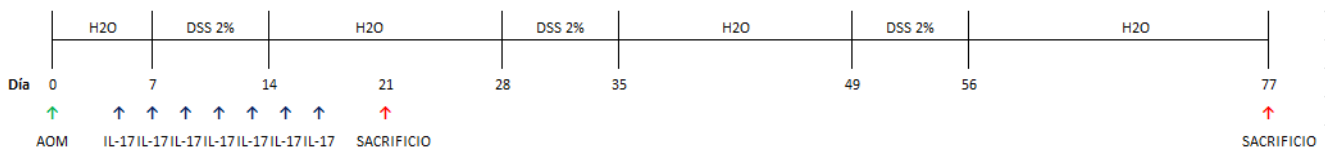


Ilustración 10 Diseño experimental

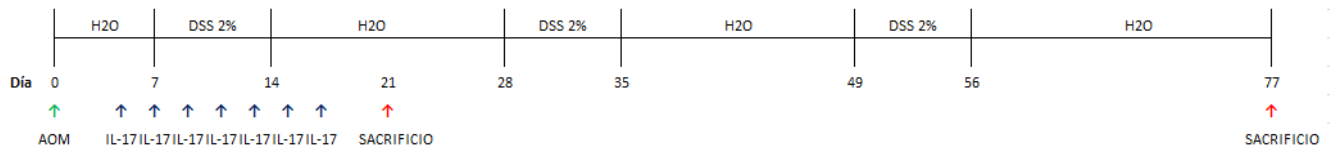
Materiales y métodos.

Material biológico.

Para la realización de este trabajo se utilizaron 39 ratones hembra de 6-8 semanas de edad de la cepa Balb/C (Wild Type –“WT”) obtenidos del bioterio de la FES Iztacala y ratones deficientes en el gen que codifica para la proteína STAT1 con fondo genético Balb/C (STAT1^{-/-}), mismos que fueron obtenidos de “*Jackson Laboratory*”. Los ratones STAT1 KO se caracterizan por poseer dentro de su genoma un neo cassette que reemplaza los exones 3 y 5 y por parte del exón 2 del gen codificante para STAT1, eliminando la función del gen.

Inducción de cáncer colorrectal y colitis ulcerosa e inhibición de IL-17A.

La inducción de cáncer de colon se realizó mediante la administración de 12.5 mg/kg de azoximetano (AOM) de manera intraperitoneal. Cinco días después, se realizó la inducción de colitis con DSS a una concentración de 2% en el agua para beber por 7 días. Este procedimiento se repitió en 2 ocasiones con 15 días de descanso entre cada ciclo. Para la terapia de inhibición de la IL-17 realizó vía intraperitoneal con el anticuerpo anti IL-17A (α IL-17A; Bio Cell, USA) con 200 μ l por dosis. El anticuerpo se administró en 7 ocasiones con un día de descanso entre cada aplicación desde el día 5 hasta el día 17 (etapas tempranas del desarrollo del CAC).



STAT1 ^{-/-}		
	TRATAMIENTO	n
Caja 1	AOM/ DSS + α IL-17A	6
Caja 2	AOM/ DSS	5
Caja 3	AOM/ DSS	5
Caja 4	CONTROL	5
WT (BALB/C) ^{-/-}		
	TRATAMIENTO	n
Caja 1	AOM/ DSS + α IL-17A	6
Caja 2	AOM/ DSS	5
Caja 3	AOM/ DSS	5
Caja 4	CONTROL	4

Ilustración 11 Distribución de los ratones por grupo

Obtención de Índice y de Daño (DAI).

El Índice de Daño de la Enfermedad (DAI) es una escala que permite evaluar el grado de daño que tiene el paciente con CCR, va del 0 al 4 y toma en cuenta la pérdida de peso y características de las heces (presencia de sangre y consistencia).

Puntuación	Pérdida de peso (%)	Consistencia de las heces (diarrea)	Sangrado rectal
0	Sin pérdida	Normal	Sin sangrado
1	1 – 5	Ligeramente blanda	Sangre oculta en heces
2	5 – 10	Muy blanda	Sangre visible en heces
3	10 – 15	Diarrea ligera	Sangrado rectal ligero
4	>15	Diarrea aguda	Sangrado rectal grave

Tabla 5. Índice de Daño de la Enfermedad (DAI)

Durante todo el tratamiento, los ratones se pesaron semanalmente. Para obtener una puntuación se sumaron las características que se observaron en las heces con la pérdida de peso en porcentaje (éste se obtiene mediante una regla de tres, tomando como 100% el primer peso obtenido del ratón y se resta a 100 para conocer cuánto peso ha perdido) y se dividió entre 3. En el Anexo 6 se puede apreciar el avance de la enfermedad de manera externa en los ratones.

Genotipación.

Se realizó extracción de DNA mediante digestión con proteinasa K con la finalidad de confirmar que los ratones era deficientes de STAT1. Se tomaron 6 ratones al azar y se les cortó 0.5-1cm de cola del ratón, se le agregaron 500 (288) µl de buffer de lisis de proteinasa K (colagenasa), se le agregaron 10 (6) µl de proteinasa K y se mantuvieron las muestras a 56°C por 24 horas. Posteriormente se centrifugaron a 1 200 rpm por 10 minutos para eliminar restos celulares, se recuperó el sobrenadante en un tubo nuevo; se agregaron 500 µl de isopropanolol frío y se centrifugaron a 1 400 rpm por 5 minutos a 2°C, se obtuvo la pastilla decantando el sobrenadante, se agregó 1ml de etanol 75%-80% y se suspendió la pastilla por inversión. Se

centrifugó a 1 400 rpm por 5 minutos a 2°C y se removió el sobrenadante, se realizó un lavado extra con etanol 80%, se dejó secar la pastilla al aire hasta que se eliminaron los restos de etanol (1hr). Se resuspendió por inversión en 200 µl de agua estéril (agua Mili-Q) y se incubaron a 56°C toda la noche para disolver el DNA. Posteriormente se realizó el gel de agarosa con Tris y Bromuro de etidio, posteriormente se procedió a correr la electroforesis a 100v por 45 minutos y finalmente el gel fue revelado con ayuda de un foto-documentador “Gel Doc™ EZ Gel Documentation System” usando luz Ultravioleta (UV).

Procesamiento de biopsias de intestino e hígado de los ratones.

Al día 22 y día 77 de la inducción del CAC, los ratones se sacrificaron y se obtuvieron biopsias del intestino y del hígado para realizar los análisis histológicos que se presentan a continuación:

Para obtener los cortes de tejido, las biopsias deben llevar cierto tratamiento que se puede clasificar en cinco etapas: Deshidratación, aclaramiento, inclusión, corte y tinción. (27)

Deshidratación.

Antes de llevar a cabo esta etapa, se fijó la muestra inmediatamente de obtenerla para evitar autólisis (esto se realizó por inmersión en alcohol absoluto). La deshidratación se llevó a cabo mediante soluciones acuosas de menor a mayor agente deshidratante (comúnmente se utiliza alcohol en diferentes concentraciones) con el objetivo de evitar la deformación del tejido al quitarle el agua.

Aclaramiento.

Posterior a la deshidratación se sumergieron en un líquido miscible tanto en medio de inclusión como en medio de deshidratación, comúnmente se utiliza Xilol. Recibe su nombre de aclaramiento porque la muestra se vuelve transparente. Se realizó con alcohol absoluto, xilol y parafina, con una hora cada uno.

Inclusión.

Para poder obtener cortes delgados observables al microscopio, los tejidos se incluyeron en una sustancia de consistencia firme e hidrófoba o hidrófila. Se les dió forma rectangular y se montaron en unas rejillas para poder etiquetarla, esto recibe el nombre de taco.

Corte.

En esta etapa se realizaron cortes delgados (3mm para intestino y 6mm para hígado), posteriormente se estiraron mediante la dilatación de la parafina producto del calor.

Tinción.

Tinción con Hematoxilina y Eosina (H&E).

Se colocaron los portaobjetos media hora en el horno para eliminar parafina o se pueden dejar más tiempo en los xiloles. Se acomodaron en la canastilla y se sumergieron 5-10 minutos en Xilol 1, pasado el tiempo se escurrieron y se sumergieron en Xilol 2 por 5-10 minutos, después pasaron 3 minutos por alcohol-xilol, posteriormente pasaron 2 minutos por cada alcohol (alcohol 100%, 90%, 80% y 70%), se sumergieron 30 segundos en hematoxilina, se lavaron con agua destilada hasta que salga transparente, se sumergieron rápidamente dos veces en alcohol ácido, una vez en agua amoniacal y se sumergieron una vez en agua destilada para eliminar exceso de ambas sustancias, se sumergieron 15 segundos en eosina y posteriormente se vuelven a lavar con agua destilada hasta que salga transparente. Una vez terminado este proceso se pasaron nuevamente por los alcoholes de forma creciente (70%, 80%, 90% y 100%) por 2 minutos cada uno, alcohol-xilol por 2 minutos, Xilol 2 por 10 minutos y finalmente Xilol 1 por 5 minutos. Para montar se colocaron 3 gotitas de Entellan y se colocaron cubreobjetos. Resultados: En color rojo intenso se pinta la queratina, rosa pálido fibras de colágeno, rosa fuerte fibras musculares, eritrocitos se observan en color cereza y en azul oscuro o púrpura se observa el núcleo celular (se tiñe la cromatina).

Las imágenes se tomaron con el microscopio óptico de la UBIMED, FESI.

Conteo de vasos sanguíneos nuevos en hígado.

Se realizó el conteo con ayuda de un microscopio óptico. Se contaron vasos formados, solos (que no tuvieron otros vasos cerca) y pequeños, ubicados a un lado de un vaso más grande. Se realizó el conteo de vasos totales en todo un corte de tejido ya teñido con H&E.

Tinción con Alcian Blue.

Se colocaron los portaobjetos media hora en el horno para eliminar parafina o se pueden dejar más tiempo en los xiloles. Se acomodaron en la canastilla y se sumergieron 5-10 minutos en Xilol 1, pasado el tiempo se escurrieron y se sumergieron en Xilol 2 por 5-10 minutos, después pasaron 3 minutos por alcohol-xilol, posteriormente pasaron 2 minutos por cada alcohol (alcohol 100%, 90%, 80% y 70%), se sumergieron 20 segundos en Alcian blue, se lavaron con agua destilada y se sumergieron 30 segundos en hematoxilina, se lavaron con agua destilada hasta que salga transparente, se sumergieron rápidamente dos veces en alcohol ácido, una vez en agua amoniacal y se sumergieron una vez en agua destilada para eliminar exceso de ambas sustancias, se sumergieron 15 segundos en eosina y posteriormente se vuelven a lavar con agua destilada hasta que salga transparente. Una vez terminado este proceso se pasaron nuevamente por los alcoholes de forma creciente (70%, 80%, 90% y 100%) por 2 minutos cada uno, alcohol-xilol por 2 minutos, Xilol 2 por 10 minutos y finalmente Xilol 1 por 5 minutos. Para montar se colocaron 3 gotitas de Entellan y se colocaron cubreobjetos. Resultados: En color rojo intenso se pinta la queratina, rosa pálido fibras de colágeno, rosa fuerte fibras musculares, eritrocitos se observan en color cereza y en azul oscuro o púrpura se observa el núcleo celular, en azul brillante se tiñen células caliciformes.

Conteo de células caliciformes.

Se realizó el conteo con ayuda de un microscopio óptico, se tomaron 3 cortes diferentes (ya teñidos con alcian blue) de un mismo tejido y se contaron las células caliciformes, se sumaron y se dividieron entre tres para obtener un promedio.

Análisis estadístico.

Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía, seguido de una prueba de Tukey con múltiples comparaciones con una significancia de ($P < 0.05$, 95%) mediante la ayuda del software "GraphPad Prism 6". De igual forma las gráficas fueron obtenidas con la ayuda del software antes mencionado.

Tipo de estudio, población y muestra

Estudio cuantitativo- analítico.

Variables

- Cuidado en el Bioterio (alimentación y aseo).

Instrumento de medición (Validez, confiabilidad)

Índice de Daño

Aspectos éticos de la investigación.

La línea de investigación de “Papel del STAT1 en el reclutamiento y diferenciación de los macrófagos asociados a tumores durante el desarrollo de Cáncer de Colon” fue sometido a prueba del Comité de Ética de la FES Iztacala. Para poder ser avalado se mandó una solicitud dirigida a M. en C. María Eugenia Isabel Heres y Pulido, presidente del Comité; posteriormente se esperó la respuesta y finalmente fue aprobado el 18/10/2016. La presente investigación deriva de la Tesis “Reclutamiento de macrófagos asociados a tumores durante el desarrollo del cáncer de colon asociado a colitis (CAC) en deficiencia de STAT1 / tesis que para obtener el título de Licenciado en Biología, presenta Armando Vázquez Sandoval; asesor Sonia Andrea León Cabrera” del año 2017.

La Comisión de Ética fue creada por acuerdo del H. Consejo Técnico de la Facultad de Medicina durante su sesión ordinaria del 27 de abril de 2005, publicado en la Gaceta de la Facultad de Medicina del 25 de mayo de 2005. Su objetivo central es establecer un equilibrio entre la necesidad de desarrollar el conocimiento médico y producir bienes para la atención a la salud, y el deber de proteger la integridad física y mental de los seres humanos que participan en los estudios, así como la protección de los animales y del acervo bibliohemerográfico requerido para que la investigación logre sus metas.

Los protocolos en los que se utilicen animales de bioterio y de granja deberán de especificar con detalle, entre otras cosas:

- El número de animales que serán utilizados (justificar metodológica o estadísticamente).
- Lugar, condiciones y tratamientos a los que serán sometidos los animales.
- Uso de analgésicos y anestésicos de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO1999.
- Método de eutanasia que será utilizado para los animales de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO1999.
- Destino y disposición final de los animales o de los cadáveres o de sus restos.

Resultados.

El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 durante las etapas del CAC disminuye la pérdida de peso corporal deficiente de STAT1.

Al aplicar la inyección de AOM se comenzaron a pesar a los ratones dos veces por semana y se pudo observar que el peso disminuía cuando se aplicaban los ciclos de DSS. Los resultados obtenidos mostraron que los ratones WT AOM/DSS y WT AOM/DSS α IL-17 pierden peso en las primeras semanas de administración del DSS el cual recuperan de manera gradual. Los ratones STAT1^{-/-} con o sin IL-17 pierden peso corporal en mayor porcentaje en comparación con los animales WT; por último se puede apreciar que los ratones silvestres del grupo AOM/DSS α IL-17 tuvieron un aumento de peso mayor y mejor estabilidad del mismo que los ratones STAT1^{-/-} del grupo AOM/DSS α IL-17. La inhibición de IL-17 en las primeras etapas del CAC evita la pérdida de peso corporal.

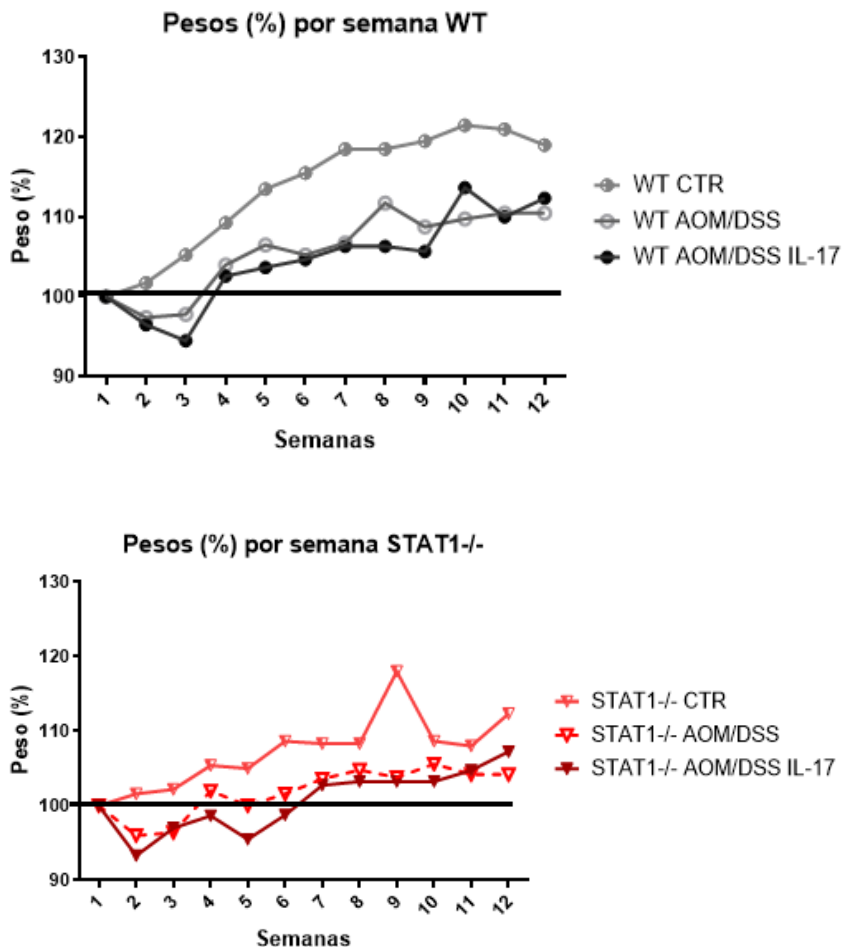


Ilustración 12 Gráfica de peso en porcentaje por semana de ratones WT y STAT1^{-/-}

El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 durante las etapas tempranas del CAC disminuye la patología en animales deficientes de STAT1.

Para obtener una idea del impacto del cáncer en los ratones, se utilizó la escala de Índice de daño de la enfermedad (DAI) que tomaba en cuenta tres aspectos: Pérdida de peso, consistencia de las heces y sangrado rectal. Los resultados obtenidos demostraron que los ratones silvestres con AOM/DSS α IL-17 tuvieron menos puntaje de DAI a comparación de los ratones silvestres con AOM/DSS, los ratones STAT1^{-/-} con AOM/DSS α IL-17 presentaron menor puntaje DAI en comparación con los ratones STAT1^{-/-} con AOM/DSS por último se observa que los ratones STAT1 AOM/DSS α IL-17 mostraron menos puntuación en comparación con los ratones silvestres con el mismo tratamiento pero se observa una estabilidad similar entre ambos. Estos resultados sugieren que al no expresar STAT1 e inhibir a IL-17 en conjunto, el CAC será menos agresivo.

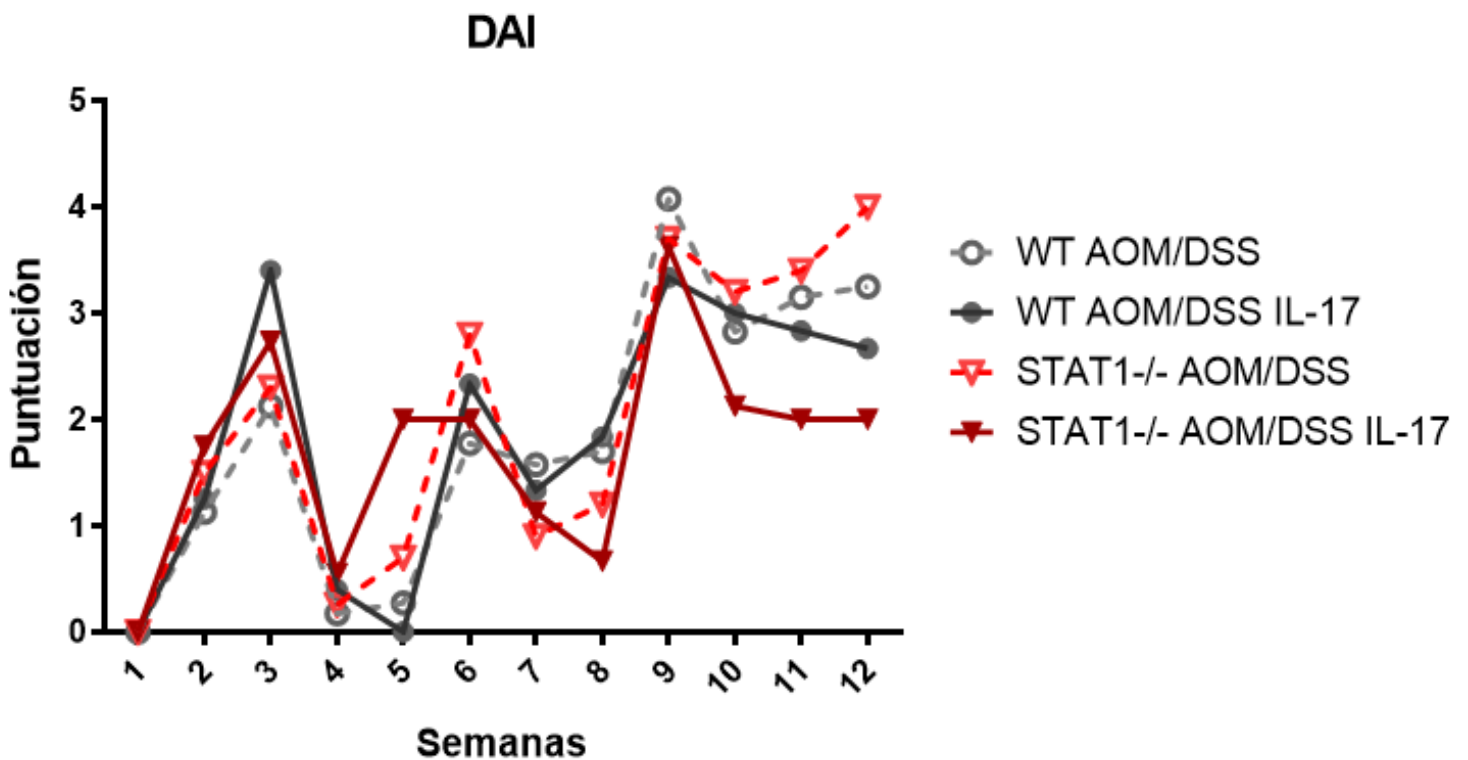


Ilustración 13 Gráfica de índice de daño de la enfermedad

El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 disminuye el desarrollo tumoral en deficiencia de STAT1.

El sacrificio final se llevó a cabo al día 77 en el cual se midió la longitud del colon, se contó el número de tumores y se midió el tamaño de los mismos. Los resultados respecto a la longitud del colon mostraron que los ratones silvestres tienen una longitud más pequeña que los ratones STAT1^{-/-}, en relación a los tumores se observa que los ratones silvestres del grupo AOM/DSS mostraron un mayor número de tumores en comparación con el grupo AOM/DSS αIL-17. Sin embargo los ratones silvestres del grupo AOM/DSS αIL-17 en su mayoría median menos de 2 mm, los ratones STAT1^{-/-} del grupo AOM/DSS αIL-17 presentan menos tumores en comparación con los del grupo AOM/DSS y los pocos que se observaron en el grupo STAT1^{-/-} AOM/DSS αIL-17 son menores de 2 mm. Éstos resultados sugieren que el no expresar STAT1 en CAC y además inhibir a IL-17 tiene un impacto favorable en el desarrollo de los tumores pues se muestran pequeños y en menor cantidad.

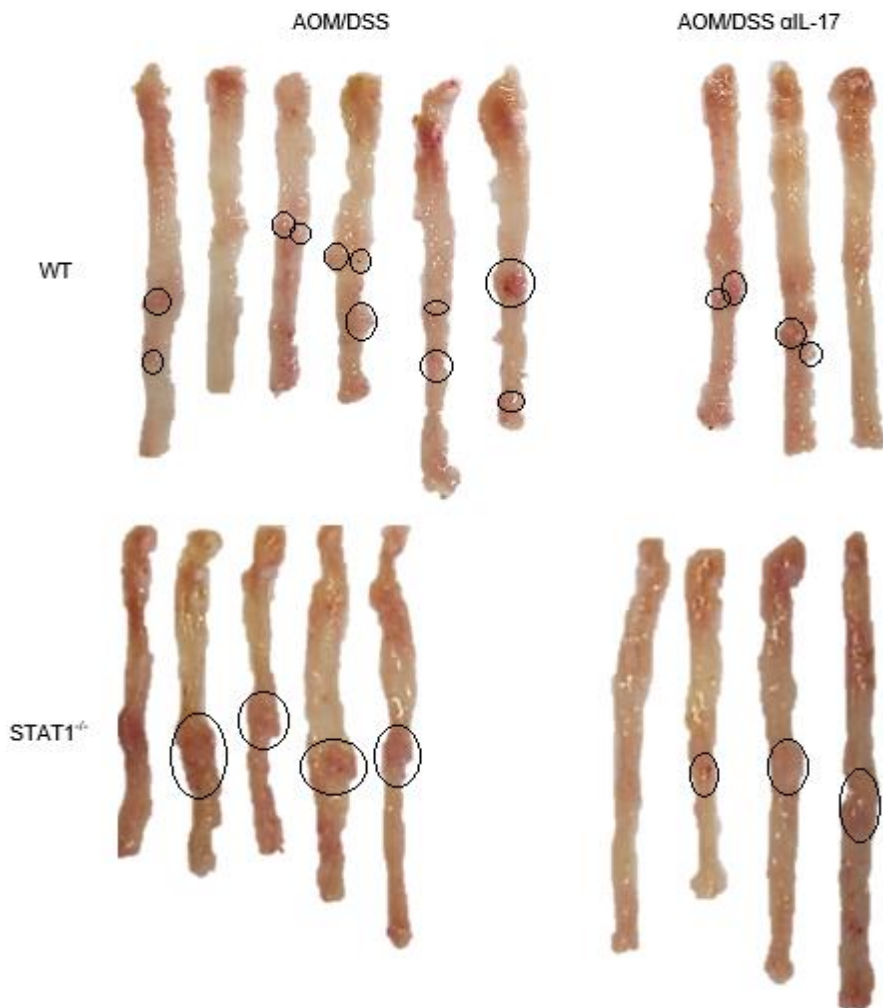


Ilustración 14 Imagen representativa del colon durante el 2° sacrificio (etapa tardía)

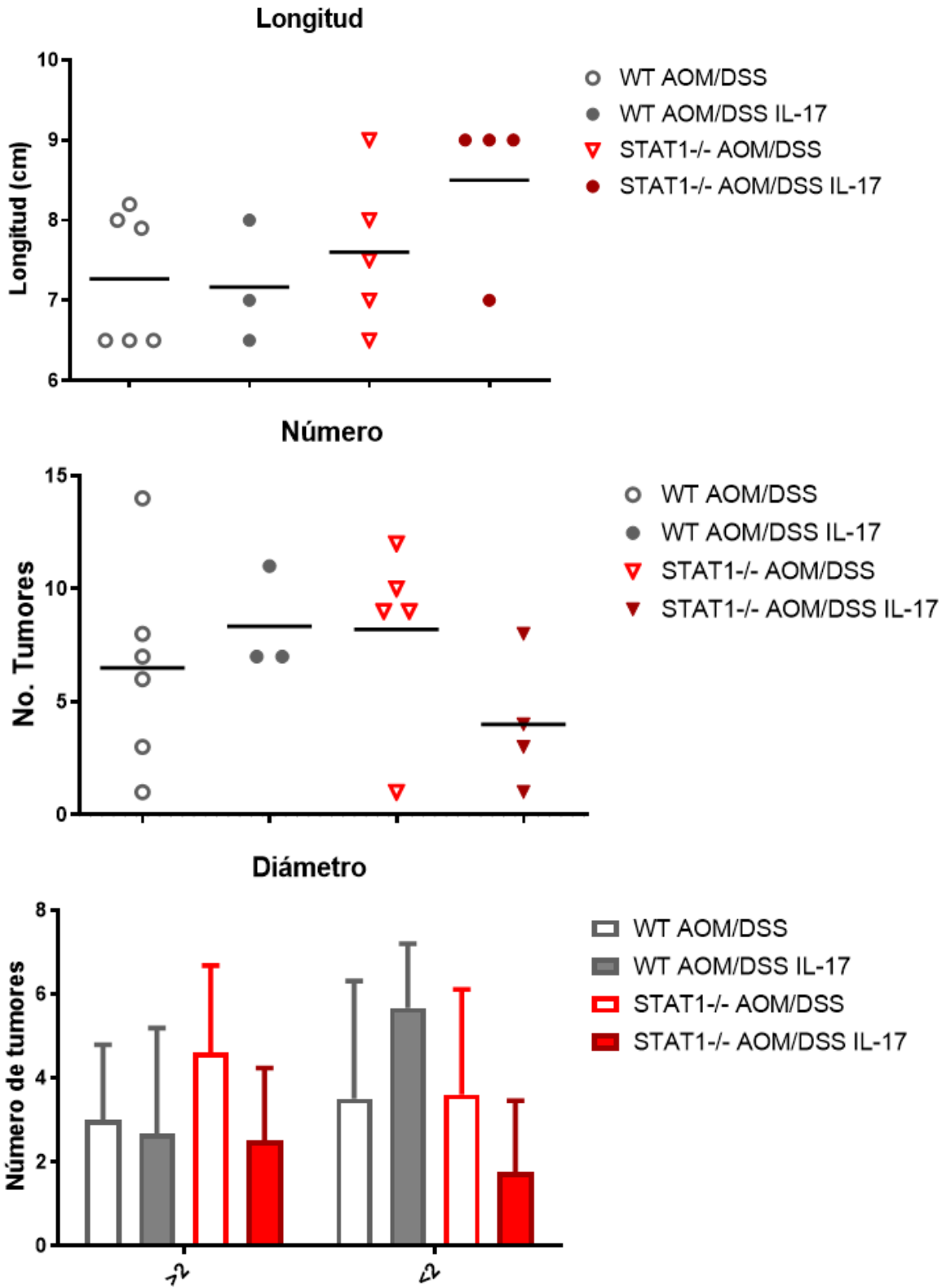


Ilustración 15 Gráficas representativas de tumores. A) El grupo STAT1-/- muestra mayor longitud, B) Los ratones STAT1-/- AOM/DSS αIL-17 muestran menor cantidad de tumores, C) Los ratones STAT1-/- AOM/DSS αIL-17 muestran menos tumores menores de 2mm en comparación al grupo STAT1-/- AOM/DSS.

El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 disminuye el daño en el epitelio colónico en deficiencia de STAT1.

Se realizaron dos sacrificios (al día 22 y día 77), se extrajo el colon y posteriormente se realizó una tinción de hematoxilina y eosina para observar adecuadamente su estructura celular, se pudo observar que los ratones WT AOM/DSS tuvieron mayor cambio morfológico en comparación con los del grupo AOM/DSS α IL-17 ya que al día 77 se puede ver que hay una pérdida estructural total de las criptas epiteliales mientras que en el grupo AOM/DSS α IL-17 aunque se observan cambios aún conservan ligeramente la estructura de las criptas; los ratones STAT^{-/-} del grupo AOM/DSS mostraron una pérdida mayor de la morfología de las criptas epiteliales similar a la de los ratones silvestres del mismo grupo al día 77 sin embargo los ratones STAT1^{-/-} del grupo AOM/DSS α IL-17 conservan mejor la estructura morfológica de la criptas epiteliales; se puede observar que en los ratones silvestres y STAT1^{-/-} al día 22 comienza el cambio estructural del epitelio (hiperplasia inflamatoria) y al día 77 los ratones silvestres y STAT1^{-/-} muestran el desarrollo notable del carcinoma. Al comparar estos resultados con la clasificación TNM sólo los ratones silvestres AOM/DSS tienen clasificación T1 ya que el tumor llegó a la submucosa mientras que en los ratones silvestres AOM/DSS α IL-17 y STAT1^{-/-} del grupo AOM/DSS α IL-17 y AOM/DSS conservan las estructuras por lo que el tumor se agrupa en el tejido epitelial o la lámina propia clasificándose como Tis. Estos resultados sugieren que al inhibir STAT1 e IL-17 en conjunto se disminuye el impacto del cáncer en el epitelio.

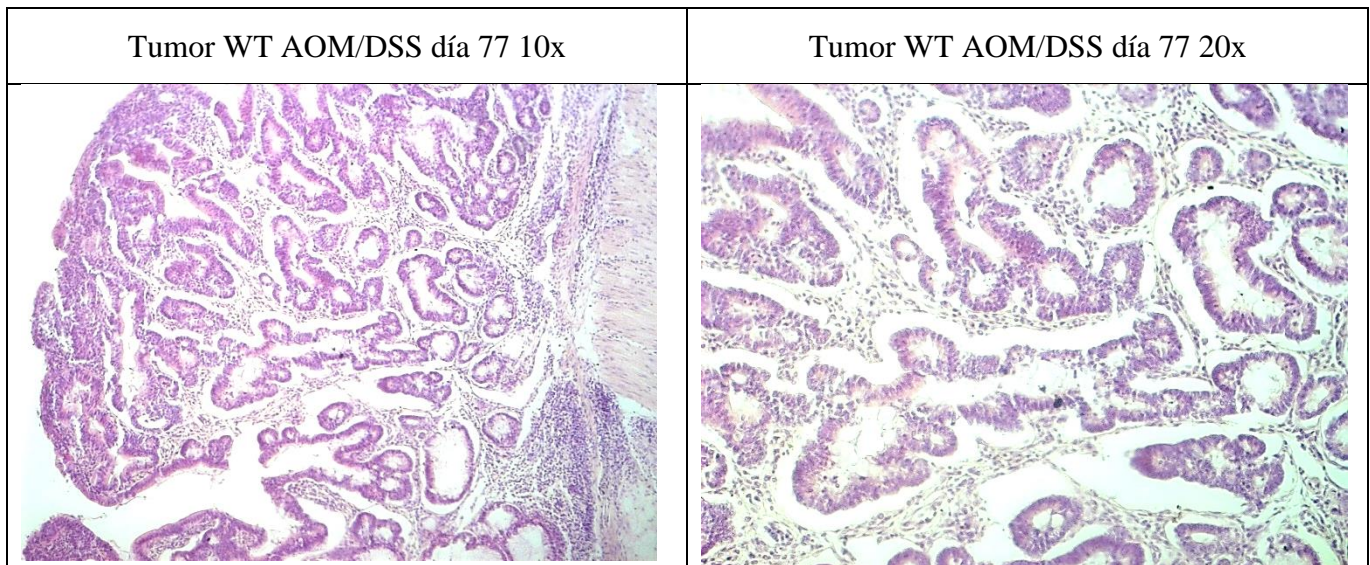


Ilustración 16 Tumor. Tinción de H&E en corte histológico de colon a 3 micras de WT AOM/DSS al día 77 en aumento de 10x y 20x

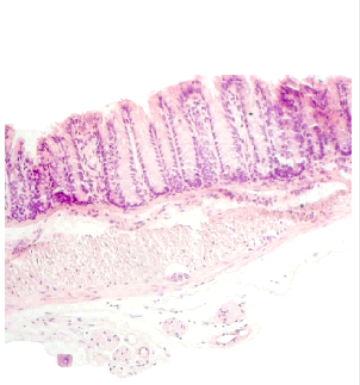
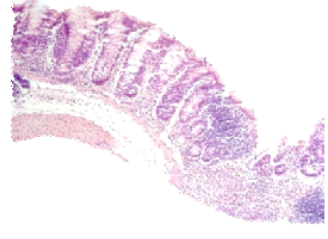
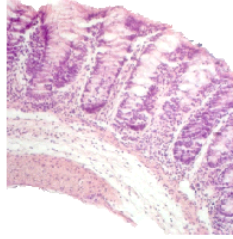
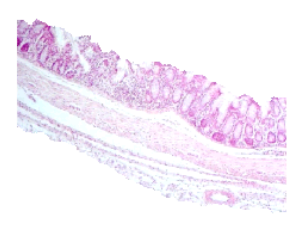
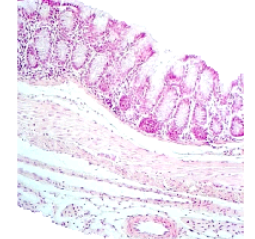

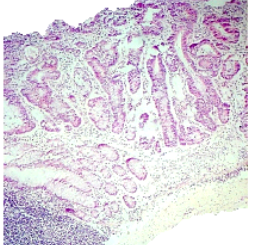
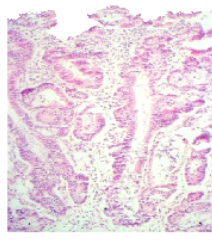
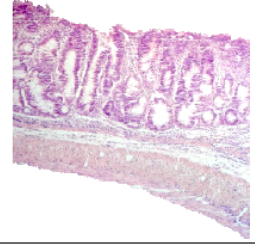
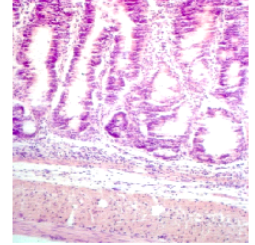
<i>CONTROL Balb/C 20x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS 10x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS 20x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS IL-17 10x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS IL-17 20x</i>	
	<i>D</i> <i>Í</i> <i>A</i> <i>2</i> <i>2</i>				
	<i>Balb/C AOM/DSS 10x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS 20x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS IL-17 10x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS IL-17 20x</i>	
	<i>D</i> <i>Í</i> <i>A</i> <i>7</i> <i>7</i>				
	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS 10x</i>	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS 20x</i>	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS IL-17 10x</i>	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS IL-17 20x</i>	

Ilustración 17 Epitelio colónico. Cortes histológicos de colon de 3 micras tratados con tinción de colon en H&E en los días 22 y 77 a un aumento de 10x y 20x

[El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 mantiene la estructura intestinal y el número de células caliciformes.](#)

Las células caliciformes son células que se encuentran únicamente en pulmones e intestino, su función principal es la producción de moco que ayuda a proteger el organismo de algún agente externo. Se realizó una tinción con alcian blue con la finalidad de observar las células caliciformes y evaluar la modificación que sufren dichas células en un modelo de CAC en ratones silvestres y STAT1^{-/-} con inhibición de IL-17 mediante su conteo. Los resultados obtenidos mostraron que los ratones silvestres del grupo AOM/DSS al día 22 comenzaron a tener un decremento de células caliciformes mientras que al día 77 se observa más claramente su diferencia con el grupo AOM/DSS α IL-17, en relación a los ratones STAT1 el grupo AOM/DSS muestra una disminución significativa en comparación con el grupo AOM/DSS α IL-17 en ambos días. Lo que estos resultados demuestran es que al inhibir IL-17 no hay una pérdida de las células caliciformes lo que permite que cumplan su función adecuadamente.

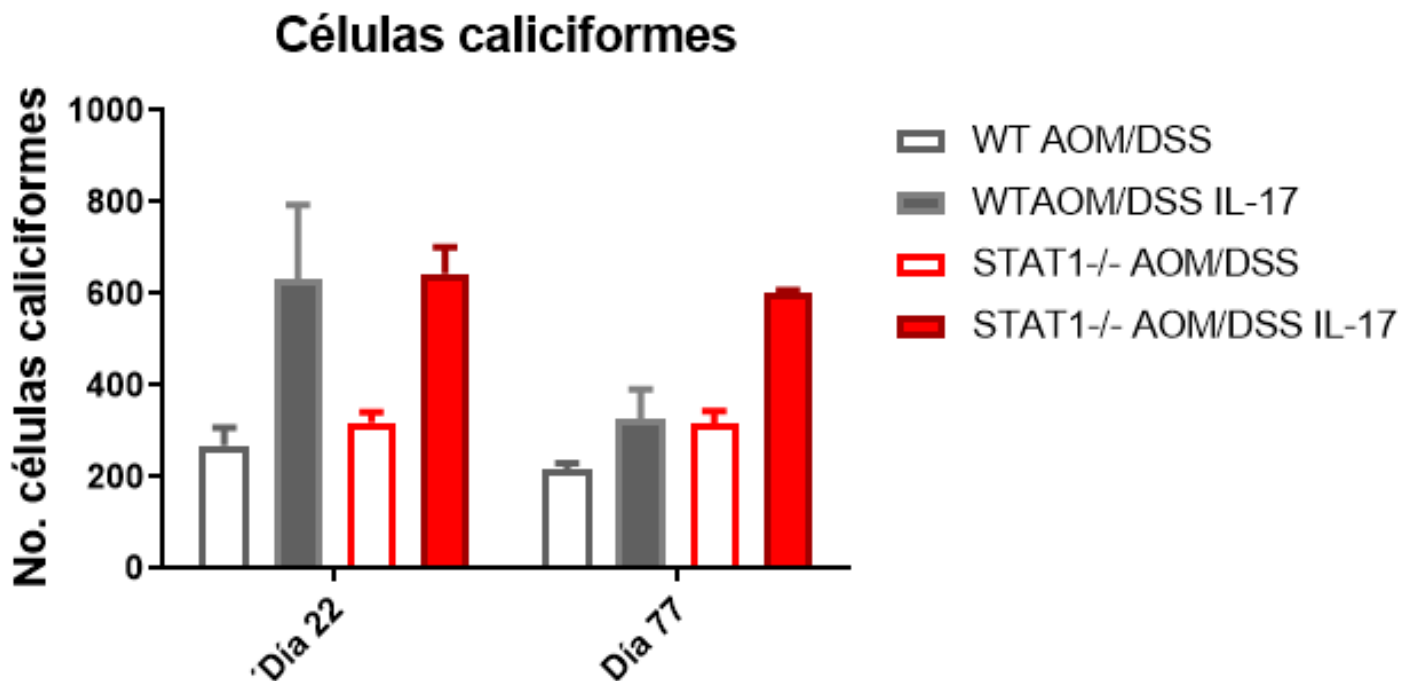


Ilustración 18 Gráfica del conteo de células caliciformes al día 22 y día 77.

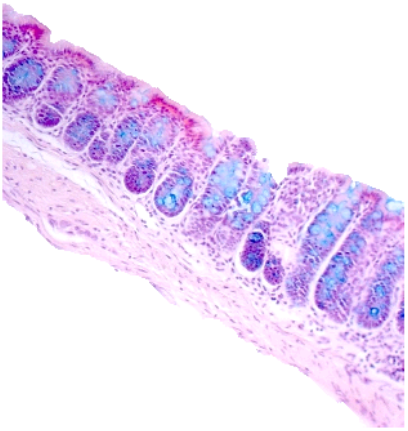
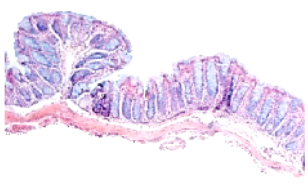
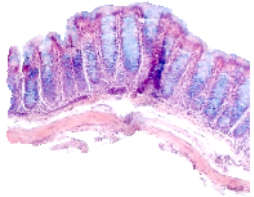
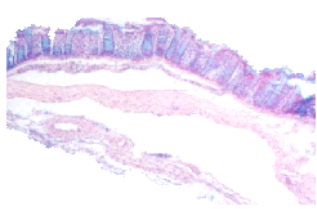
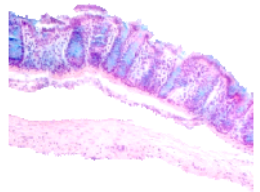
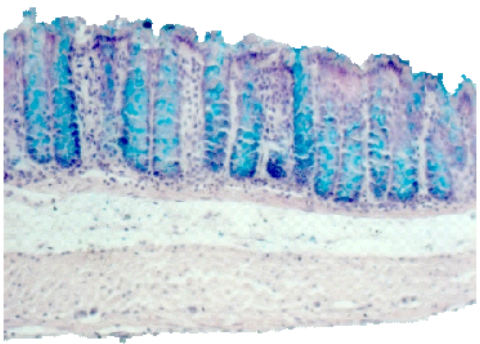
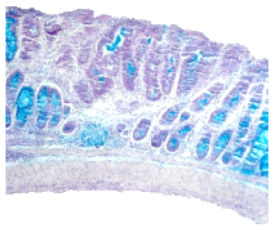
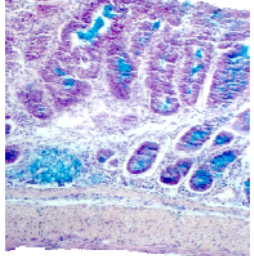
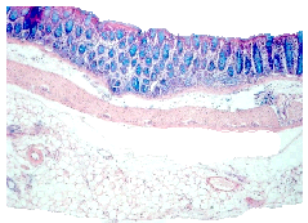
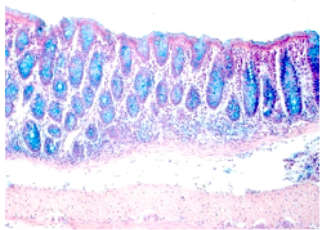
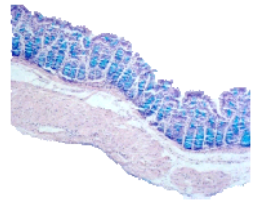
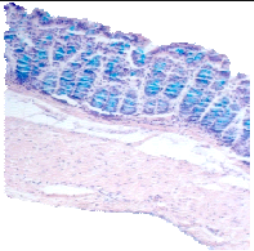
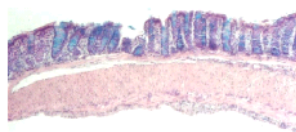
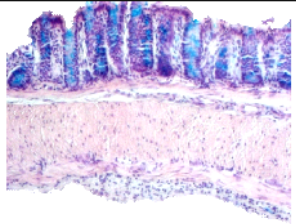
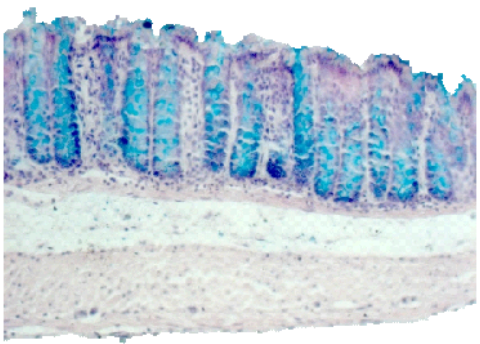
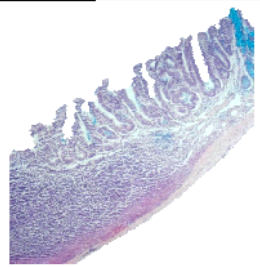
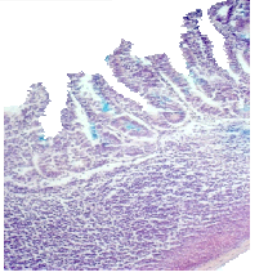
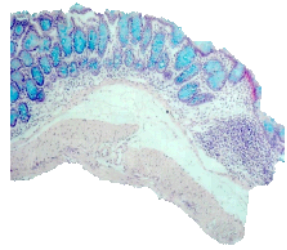
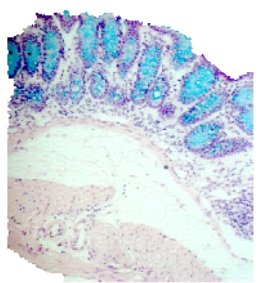
<i>CONTROL Balb/C 20x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS 10x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS 20x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS IL-17 10x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS IL-17 20x</i>	
	<i>D</i> <i>Í</i> <i>A</i> 2 2				
	<i>Balb/C AOM/DSS 10x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS 20x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS IL-17 10x</i>	<i>Balb/C AOM/DSS IL-17 20x</i>	
	<i>D</i> <i>Í</i> <i>A</i> 7 7				
	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS 10x</i>	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS 20x</i>	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS IL-17 10x</i>	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS IL-17 20x</i>	
<i>CONTROL STAT1^{-/-} 20x</i>	<i>D</i> <i>Í</i> <i>A</i> 2 2				
	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS 10x</i>	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS 20x</i>	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS IL-17 10x</i>	<i>STAT1^{-/-} AOM/DSS IL-17 20x</i>	
	<i>D</i> <i>Í</i> <i>A</i> 7 7				

Ilustración 19 Células caliciformes. Cortes histológicos de colon de 3micras tratados con tinción de Alcian blue a un aumento de 10x y 20x.

El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 no alteró la formación de nuevos vasos en el hígado.

Al día 77, en etapas avanzadas de la enfermedad se extrajo el hígado de cuatro ratones (STAT1^{-/-} AOM/DSS IL-17, STAT1^{-/-} AOM/DSS, WT AOM/DSS IL-17, WT AOM/DSS) con el objetivo de ver presencia de angiogénesis que indicara metástasis, se realizó una tinción del tejido con H&E y se pudo observar presencia de vasos muy pequeños a un lado de vasos más grandes y dispersos así mismo al contabilizarlos se observó que los ratones silvestres del grupo AOM/DSS tenían un mayor número de dichos vasos nuevos en comparación con el grupo AOM/DSS α IL-17 pero no se observa una diferencia tan significativa, al observar a los ratones STAT1^{-/-} se aprecia que el grupo AOM/DSS generaron menos vasos sanguíneos en comparación con el grupo AOM/DSS α IL-17. Éstos resultados nos indican que al tener inhibida la expresión de IL-17 se disminuye la probabilidad de metástasis a hígado pero si se inhibe en conjunto con STAT1 aumenta dicha probabilidad.

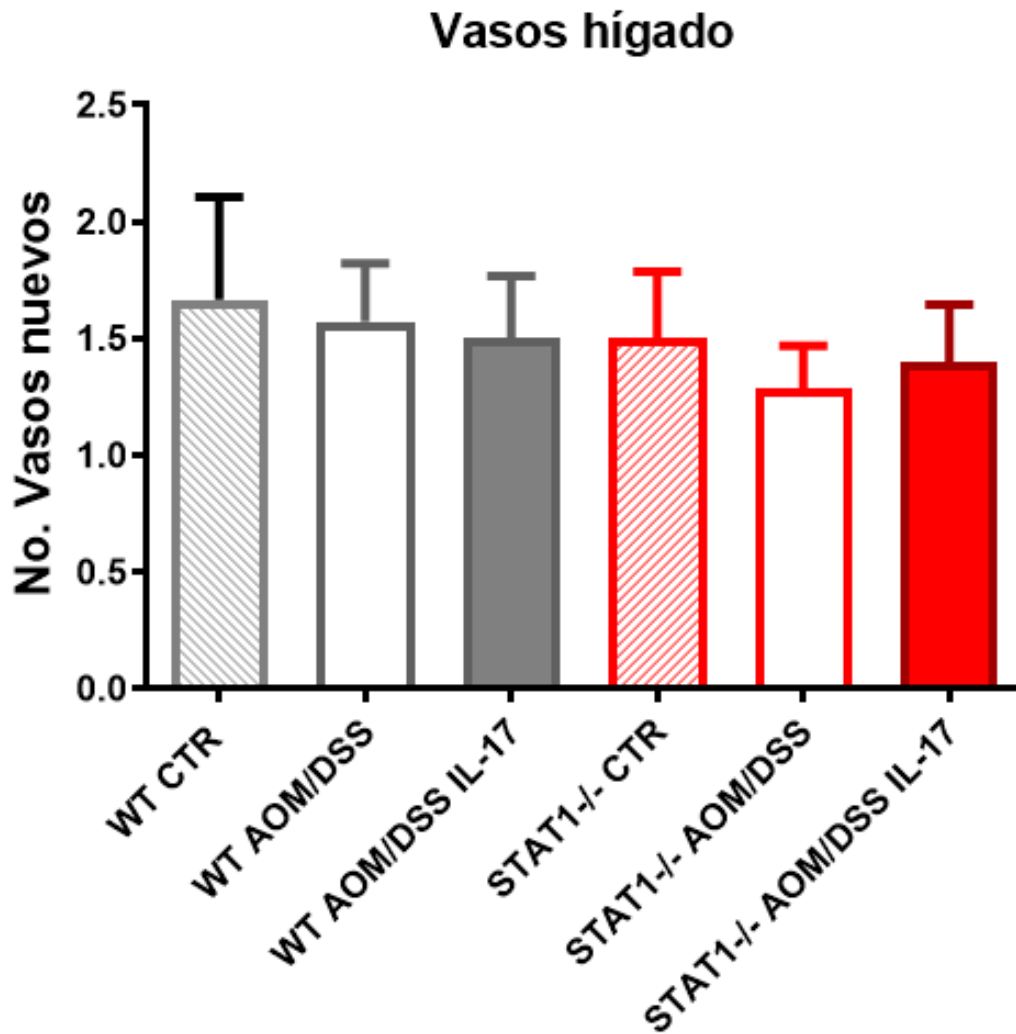


Ilustración 20 Gráfica del conteo del número de vasos nuevos en tejido hepático

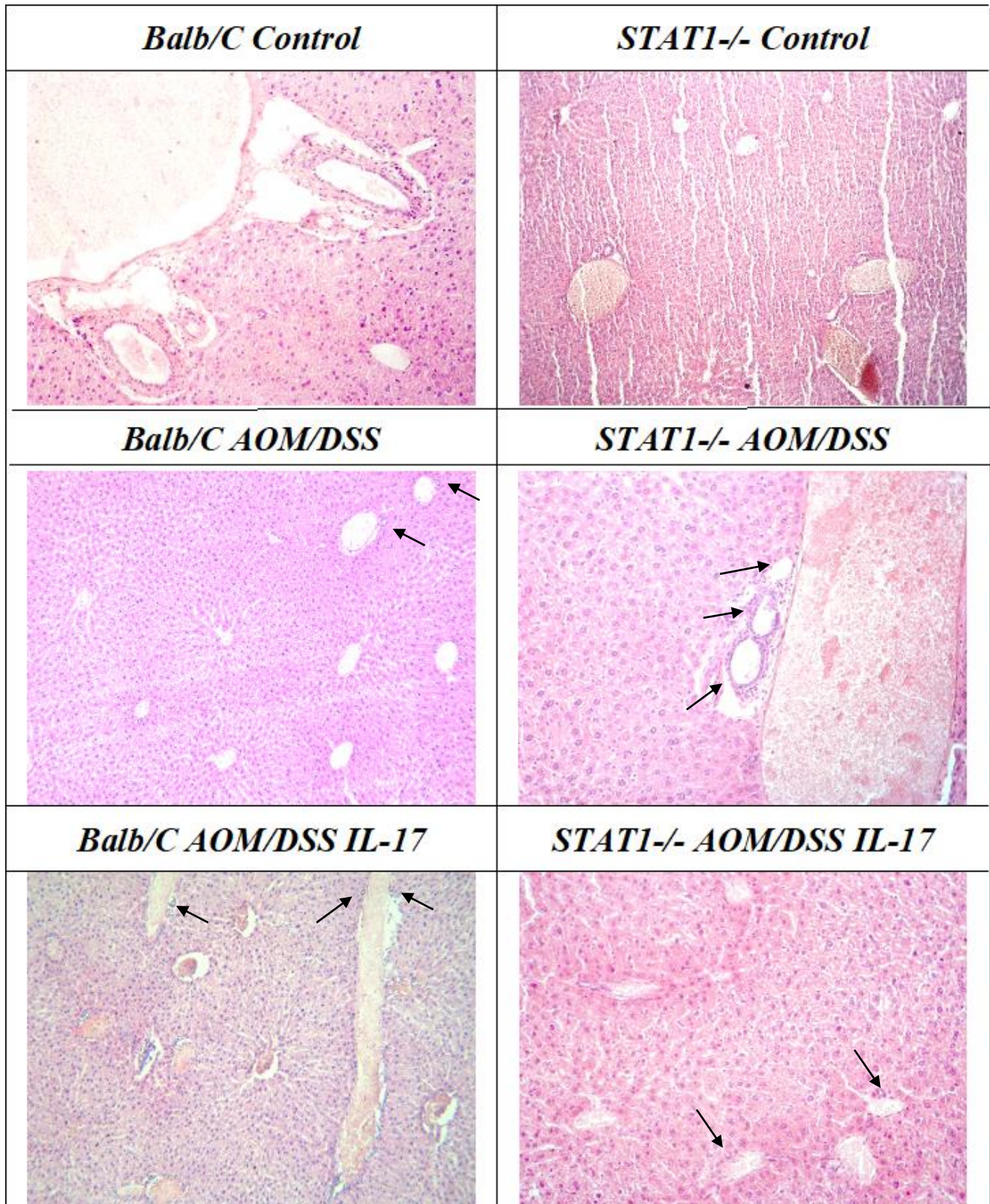


Ilustración 21 Hígado. Corte histológico de hígado (6 micras) en una tinción de H&E a un aumento de 20x.

Discusión.

En el cáncer de colon asociado a colitis (CAC) se han encontrado cambios en las vías de regulación celular, principalmente las que implican apoptosis, proliferación y mantenimiento celular además de las relacionadas al sistema inmune. Se ha reportado que la vía JAK/STAT en presencia de cáncer se ve alterada como resultado de una mutación de JAK (28).

STAT1 es una proteína que puede regular la apoptosis celular a través de interacciones entre STAT1 y caspasas, pudiendo mejorar la apoptosis inducida por fármacos según lo demostrado por Thomas (29) y Townsend (30). STAT1 propicia un mayor daño al ADN por el incremento de la inestabilidad de microsatélites, se ha observado que la expresión de STAT1 se ve aumentada en los pacientes con cáncer lo que provoca que tengan un pronóstico desfavorable (31).

En un estudio realizado por Kaplan, al realizar experimentos con ratones STAT1^{-/-} e inducirles CAC se demostró que los ratones STAT1^{-/-} tuvieron una mayor susceptibilidad al cáncer; de igual forma en otro estudio realizado por León se le indujo CAC a ratones silvestres y STAT1^{-/-} donde tuvieron resultados similares demostrando que STAT1 puede actuar como supresor de tumores en el CAC (2).

En el progreso fisiopatológico de las enfermedades inflamatorias intestinales se ven involucradas múltiples citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias incluidas IL- (1, 4, 6, 10, 12, 17, 18, 21, 22, 23), TNF- α , TGF- β , GM-CSF e IFN- γ (32) las cuales se ven reguladas por la vía de señalización JAK/STAT (33).

Algunas evidencias han demostrado que la IL-17 se relaciona con la fosforilación de STAT1. Un estudio realizado con células U937 demuestra que al ser estimuladas con IL-17 se obtiene una mayor fosforilación de STAT1 dentro de los primeros 30 segundos sin embargo mostró un efecto ondulante ya que subía y bajaban sus niveles medidos a los 1, 5, 10 y 30 minutos (34).

En el presente estudio se observó que la inhibición de IL-17 ayuda a mantener el peso corporal en los ratones aún con la inhibición de STAT1 lo que confirma que IL-17 se relaciona con la acción que tiene STAT1 sobre los tumores pues un estudio anterior demuestra que al inducir CAC en ratones deficientes de STAT1 el peso disminuye considerablemente (2). Además se observó que el inhibir STAT1 aumenta de manera importante el impacto del CAC en los ratones, lo que se explicaría por la actividad antitumoral que tiene STAT1 ya que si se inhibe se pierde

dicha acción y por lo tanto el cáncer puede seguir su curso teniendo un impacto mayor. En un estudio con cáncer de mama se ha demostrado que al inhibir STAT1 aumenta la carga tumoral indicando que el cáncer es más agresivo (35) lo que concuerda con los resultados obtenidos.

Se observaron alteraciones histopatológicas agresivas en ratones silvestres y deficientes de STAT1 del grupo AOM/DSS pero disminuyó visiblemente el daño histológico en ambos grupos de ratones que recibieron la inhibición de IL-17. La deficiencia de STAT1 y la inhibición de IL-17 en un modelo murino de CAC la acción de STAT1 se veía mejorada al obtener un DAI más favorable así como la disminución en el número de los tumores y tumores más pequeños, se ha visto que en deficiencia de STAT1 en cáncer colorrectal asociado a colitis los niveles de IL-17 aumentan ya que el organismo genera un mecanismo de protección al inducir inflamación sin embargo al inhibir IL-17 se disminuye un factor que propicia un ambiente proinflamatorio lo que explicaría los resultados mostrados.

Las células caliciformes tienen la función de secretar moco como mecanismo de protección pero se ve una disminución en el número cuando se desarrolla CAC. En este trabajo se observó que en la inhibición de IL-17 propicia una mejora en el mantenimiento de células caliciformes, conservando su actividad y su funcionabilidad; esto podría indicar que se obtienen mejores puntuaciones DAI en ratones deficientes de IL-17 pues se conserva una de las funciones de protección, las células caliciformes.

Tamura y otros realizaron un experimento que utilizaba ratones GOF-STAT1 a los cuales les indujeron candida albicans, sus resultados arrojaron que la producción de IL-17 se ve deteriorada por la producción de células TCD4+ generando una respuesta anormal en la enfermedad por lo que concluyen que la mutación de STAT1 altera la inmunidad de IL-17 en ratones (36).

El presente estudio es el primero en analizar la relación que tiene STAT1, IL-17 y metástasis en el CAC experimental. La investigación demostró que la inhibición de IL-17 disminuye la metástasis en etapas avanzadas (día 77), ésta citocina favorece a la expresión de metaloproteasas y efectos sucesivos que terminan activando la angiogénesis en células tumorales (37) lo que explicaría que haya una disminución notable de metástasis al inhibir su expresión. Un estudio realizado con cáncer de mama en ratones deficientes de STAT1 al que

también se le suprime IL-17 demuestra que ayuda a disminuir la presencia de factores prometastásicos aún si la condición del ratón ya está inmunológicamente comprometida (38), estos resultados son similares a los obtenidos en la investigación corroborando que al inhibir IL-17 se obtiene una reducción en la metástasis y por consiguiente una mejor supervivencia.

Un estudio realizado por Hu y colaboradores demuestra que la expresión de VEGF y de IL-17 se ven aumentadas además de que la actividad del promotor de VEGF aumentaba por la acción de STAT1, STAT3 y JAK2 en las células estimuladas con IL-17 (39). Según un estudio realizado por Liu y otros, la expresión de IL-17 se asocia con un mal pronóstico en el cáncer colorrectal ya que promueve la angiogénesis debido a que activa la producción de VEGF (6). Con estos estudios se pueden confirmar nuevamente los resultados obtenidos en la investigación.

En un estudio realizado por Huang se demuestra que la IL-17 promueve factores angiogénicos como IL-6, IL-8 y VEGF mediante la señalización de STAT1, además de relacionar positivamente la densidad de microvasos con la expresión de las citocinas IL-17, IL-6, IL-8 y VEGF y de igual forma se reitera que la fosforilación de STAT1 aumenta con la estimulación de IL-17 (40). En la investigación se puede apreciar que los la muestra del ratón STA!-/- con inhibición de IL-17 desarrollan poco vasos nuevos indicando metástasis, esto se explica con lo antes mencionado pues al no expresar STAT1 se disminuye la secreción de IL-17 y por lo tanto la expresión de VEGF sin embargo al inhibir ambos bajan los niveles de expresión de VEGF por lo que se ve disminuida la metástasis.

De igual forma se ha demostrado que la IL-17 aumenta la actividad angiogénica debido a que aumenta significativamente la densidad de microvasos ya que se aumenta la expresión de una serie de quimiocinas CXC angiogénicas que conducen a un desequilibrio entre los promotores e inhibidores de la angiogénesis presentes dentro del microambiente vascular (41); de manera similar Pan y colaboradores, encontraron que la IL-17 estimula la producción de VEGF teniendo como resultado la densidad de microvasos desarrollando así un aumento en la angiogénesis que terminaría por inducir metástasis (42). IL-17 por sí sola no tiene la capacidad de estimular el crecimiento de células endoteliales vasculares sin embargo puede promover la angiogénesis mediada por bFGF, HGF y VEGF al mejorarlos de manera selectiva (43).

Estudios anteriores han establecido un panel de biomarcadores para la detección precoz del cáncer colorrectal (44) sin embargo al incluir la medición del VEGF podría indicar la probabilidad de desarrollar metástasis, un estudio realizado con células LOVO de carcinoma colorrectal humano encontró que si se inhibe la osteoponina (OPN) la expresión de VEGF disminuye y por lo tanto la metástasis también (45) otro estudio realizado en pacientes con cáncer colorrectal ha demostrado que los niveles de VEGF y factor de plaquetas 4 (PF4) se ve aumentado (46). Tomando en cuenta lo anterior, para estudiar mejor la relación que tiene STAT1 y la IL-17 con la metástasis en el cáncer de colon asociado a colitis ulcerosa se propone realizar un estudio en un modelo de CAC experimental donde se trabaje con ratones STAT1^{-/-} y silvestres y se les inhiba IL-17A, hacer dos sacrificios (en etapa temprana y avanzada de la enfermedad) y obtener sangre periférica para medir la expresión de OPN además de realizar tinción de inmunohistoquímica para observar presencia de VEGF.

Existen anticuerpos monoclonales que inhiben la expresión de IL-17: Secukinumab, ixekizumab y brodalumab, los primeros dos tienen alta afinidad para unirse y neutralizar la IL-17A mientras que el tercero se une al receptor de IL-17 e inhibe las señales inflamatorias (23) sin embargo se utilizan para tratar enfermedades reumáticas o enfermedades psoriasisicas; con los datos obtenidos en la investigación realizada se sugeriría el uso de este tipo de medicamentos en el CAC como un posible tratamiento, sin embargo para ser aceptado como tal se deberían realizar más estudios que prueben su efectividad en esta enfermedad.

Finalmente, esta investigación sirvió para la elaboración del artículo "*STAT1 Is Required for Decreasing Accumulation of Granulocytic Cells via IL-17 during Initial Steps of Colitis-Associated Cancer*" en el cual también se colaboró(47).

Conclusión.

- El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 durante las etapas tempranas del CAC disminuye la pérdida de peso corporal en deficiencia de STAT1
- El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 durante las etapas temprana del CAC disminuye la patología en los animales deficientes de STAT1.
- El tratamiento con el anticuerpo inhibidor de IL-17 mantiene la estructura intestinal y el número de células caliciformes.
- No se observaron diferencias en la formación de nuevos vasos en el hígado durante la administración del anticuerpo inhibidor de IL-17.
- IL-17 y STAT1 mantienen una relación estrecha en el CAC.
- La neutralización de IL-17 durante etapas tempranas del CAC en animales deficientes en STAT1 detiene el desarrollo tumoral.

Referencias.

1. Verhoeven Y, Tilborghs S, Jacobs J, De Waele J, Quatannens D, Deben C, et al. The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:41–56.
2. Leon-Cabrera S, Vázquez-Sandoval A, Molina-Guzman E, Delgado-Ramirez Y, Delgado-Buenrostro NL, Callejas BE, et al. Deficiency in STAT1 signaling predisposes gut inflammation and prompts colorectal cancer development. *Cancers (Basel).* 2018;10(9):341.
3. Razi S, Baradaran Noveiry B, Keshavarz-Fathi M, Rezaei N. IL-17 and colorectal cancer: From carcinogenesis to treatment. *Cytokine.* 2019;116:7–12.
4. Lin Y, Xu J, Su H, Zhong W, Yuan Y, Yu Z, et al. Interleukin-17 is a favorable prognostic marker for colorectal cancer. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(1):50–6.
5. Radosavljevic G, Ljubic B, Jovanovic I, Srzentic Z, Pavlovic S, Zdravkovic N, et al. Interleukin-17 may be a valuable serum tumor marker in patients with colorectal carcinoma. *Neoplasma.* 2010;57(2):135–44.
6. Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;407(2):348–54.
7. Cáncer [Internet]. Who.int. 2021 [citado el 6 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

8. World Health Organization. Cáncer en México [Internet]. Globocan. 2020 [citado el 27 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
9. El cáncer en el mundo y México [Internet]. Org.mx. 2019 [citado agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.infocancer.org.mx/?c=conocer-el-cancer&a=estadisticas-mundiales-y-locales>
10. Gartner LP. Atlas en color y texto de histología. España: Editorial médica Panamericana; 2015.
11. Cohen BJ, Hull KL. Memmler. El cuerpo humano: Salud y enfermedad. 11a ed. Barcelona, Spain: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
12. Guía de referencia rápida: Detección oportuna y diagnóstico de cáncer de colon y recto no hereditario en adultos en primero, segundo y tercer nivel de atención [Internet]. Gob.mx. 2014 [citado agosto de 2019]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/145_GPC_CANCER_COLON_RECTO_NO_HEREDITARIO/GrrclRR.pdf
13. Cirugía del cáncer de colon [Internet]. Cancer.org. 2018 [citado el 3 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento/cirugia-del-colon.html>
14. ¿Qué hay de nuevo en la investigación del cáncer colorrectal? [Internet]. Cancer.org. 2021 [citado el 6 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/acerca/nuevas-investigaciones.html>
15. Sánchez L, Dellamea M, Moreno L, Osorio C, Toranzo RG, Sosa. M. Destinos inesperados: Sitios infrecuentes de metástasis en el cáncer colorectal [Internet]. Webcir.org. 2015 [citado marzo de 2021]. Disponible en: https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2017/2_mayo/faardit/sitios_esp.pdf

16. Martínez MTE. Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Cáncer Colorrectal [Internet]. Uib.es. 2019 [citado el 16 de agosto de 2020]. Disponible en: https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/149845/Escudero_Martinez_MTeresa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
17. Cáncer colorrectal - Estadios [Internet]. Cancer.net. 2012 [citado el 9 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/estadios>
18. A. García de Lorenzo y Mateos JLM y. MSC. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. Medicina Intensiva [Internet]. 2000 [citado marzo de 2021];24(8). Disponible en: <http://file:///C:/Users/PC/AppData/Local/Temp/S0210569100796227.pdf>
19. Colitis ulcerosa [Internet]. Mayoclinic.org. 2021 [citado febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/ulcerative-colitis/symptoms-causes/syc-20353326>
20. Enfermedad de Crohn [Internet]. Mayoclinic.org. 2020 [citado octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/crohns-disease/symptoms-causes/syc-20353304>
21. Lenin Pavón Romero, María C. Jiménez Martínez, María Eugenia Garcés Alvarez. Inmunología molecular, celular y traslacional. Barcelona: The Point; 2016. 258-295,633-635 p.
22. Navarro-Compán V. Eficacia y seguridad de los fármacos inhibidores de la interleucina-17 en la espondilitis anquilosante. Reumatol Clin. 2018;14:16–21.

23. Nuevos tratamientos [Internet]. Conartritis.org. [citado marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.conartritis.org/artritis-psoriasica/nuevos-tratamientos/>
24. Cosentyx de Novartis el primer inhibidor de la IL 17 aprobado en la UE como tratamiento para pacientes con psoriasis de moderada a grave. 2015 [citado 2021]; Disponible en: <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/4320/cosentyx-de-novartis-el-primer-inhibidor-de-la-il17-aprobado-en-la-ue-como-tratamiento-para-pacientes-con-psoriasis-de-moderada-a-grave.html>
25. Chiricozzi A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105 Suppl 1:9–20.
26. Roa I. 129Int. J. Med. Surg. Sci.,1(2):129-138, 2014. Conceptos Básicos en Angiogénesis Tumoral [Internet]. Google.com. Chile; 2014 [citado noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjmgILW9bjvAhUFXKwKHdaiCsQQFjABegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Frevistas.uautonoma.cl%2Findex.php%2Fijmss%2Farticle%2Fdownload%2F232%2F228&usg=AOvVaw2C0HWw-_egbeHt5wilAyQi
27. Pamela. Pasos de la técnica histológica básica [Internet]. Slideshare.net. 2012 [citado 2019]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/pameland/pasos-de-la-tnica-histolgica-bsica>
28. Favoino E, Prete M, Catacchio G, Ruscitti P, Navarini L, Giacomelli R, et al. Working and safety profiles of JAK/STAT signaling inhibitors. Are these small molecules also smart? *Autoimmun Rev.* 2021;20(3):102750.
29. Thomas M, Finnegan CE, Rogers KM-A, Purcell JW, Trimble A, Johnston PG, et al. STAT1: A modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res.* 2004;64(22):8357–64.

30. Townsend PA, Scarabelli TM, Davidson SM, Knight RA, Latchman DS, Stephanou A. STAT-1 interacts with p53 to enhance DNA damage-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 2004;279(7):5811–20.
31. Tanaka A, Zhou Y, Ogawa M, Shia J, Klimstra DS, Wang JY, et al. STAT1 as a potential prognosis marker for poor outcomes of early stage colorectal cancer with microsatellite instability. *PLoS One*. 2020;15(4):e0229252.
32. Kołodziejska-Sawerska A, Rychlik A, Depta A, Wdowiak M, Nowicki M, Kander M. Cytokines in canine inflammatory bowel disease. *Pol J Vet Sci*. 2013;16(1):165–71.
33. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*. 2020;80(106210):106210.
34. Subramaniam SV, Cooper RS, Adunyah SE. Evidence for the involvement of JAK/STAT pathway in the signaling mechanism of interleukin-17. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;262(1):14–9.
35. Klover PJ, Muller WJ, Robinson GW, Pfeiffer RM, Yamaji D, Hennighausen L. Loss of STAT1 from mouse mammary epithelium results in an increased Neu-induced tumor burden. *Neoplasia*. 2010;12(11):899–905.
36. Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, et al. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-17 immunity in mice. *Int Immunol*. 2020;32(4):259–72.
37. Flores-García y Patricia Talamás-Rohana Y. INTERLEUCINA 17, FUNCIONES BIOLÓGICAS Y SU RECEPTOR [Internet]. *Medigraphic.com*. 2012 [citado 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2012/reb121b.pdf>

38. Varikuti S, Oghumu S, Elbaz M, Volpedo G, Ahirwar DK, Alarcon PC, et al. STAT1 gene deficient mice develop accelerated breast cancer growth and metastasis which is reduced by IL-17 blockade. *Oncoimmunology*. 2017;6(11):e1361088.
39. Hu B, Wang J, Wu X, Chen Y, Yuan W, Chen H. Interleukin-17 upregulates vascular endothelial growth factor by activating the JAK/STAT pathway in nucleus pulposus cells. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):327–34.
40. Huang Q, Duan L, Qian X, Fan J, Lv Z, Zhang X, et al. IL-17 promotes angiogenic factors IL-6, IL-8, and vegf production via Stat1 in lung adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2016;6(1):36551.
41. Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, Takahashi H, Nakamura A, McAllister F, et al. IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. *J Immunol*. 2005;175(9):6177–89.
42. Pan B, Shen J, Cao J, Zhou Y, Shang L, Jin S, et al. Author Correction: Interleukin-17 promotes angiogenesis by stimulating VEGF production of cancer cells via the STAT3/GIV signaling pathway in non-small-cell lung cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):8808.
43. Takahashi H, Numasaki M, Lotze MT, Sasaki H. Interleukin-17 enhances bFGF-, HGF- and VEGF-induced growth of vascular endothelial cells. *Immunol Lett*. 2005;98(2):189–93.
44. Fung KYC, Tabor B, Buckley MJ, Priebe IK, Purins L, Pompeia C, et al. Blood-based protein biomarker panel for the detection of colorectal cancer. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120425.
45. Wu X-L, Lin K-J, Bai A-P, Wang W-X, Meng X-K, Su X-L, et al. Osteopontin knockdown suppresses the growth and angiogenesis of colon cancer cells. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10440–8.

46. Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE Jr, Michel LV, Connors S, Oenick M, et al. VEGF, PF4 and PDGF are elevated in platelets of colorectal cancer patients. *Angiogenesis*. 2012;15(2):265–73.
47. Delgado-Ramirez Y, Baltazar-Perez I, Martinez Y, Callejas BE, Medina-Andrade I, Olguín JE, et al. STAT1 is required for decreasing accumulation of granulocytic cells via IL-17 during initial steps of colitis-associated cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7695.
48. Céspedes AD. Tesis de maestría: Efecto quimiopreventivo de los fructanos de Agave salmiana Otto ex Salm-Dick sobre el cáncer de colon [Internet]. 2012 [citado 2021]. Disponible en: http://file:///C:/Users/PC/AppData/Local/Temp/2012_pmpca_m_davilacespedes_120809.pdf
49. Felis P. Estudio de los cambios en la mucosa colónica de rata y cinética celular durante la carcinogénesis experimental inducida con 1,2-Dimetilhidracina [Internet]. *Cervantesvirtual.com*. 1999 [citado 2021]. Disponible en: <http://www.cervantesvirtual.com/obras/autor/pinols-felis-carme-1820>
50. Vázquez Sandoval A. Reclutamiento de macrófagos asociados a tumores durante el desarrollo del cáncer de colon asociado a colitis (CAC) en deficiencia de STAT1. León Cabrera SA, editor. México: UNAM; 2017.

Anexos.

Anexo 1: Enfermedades Inflamatorias Intestinales vistas histológicamente.

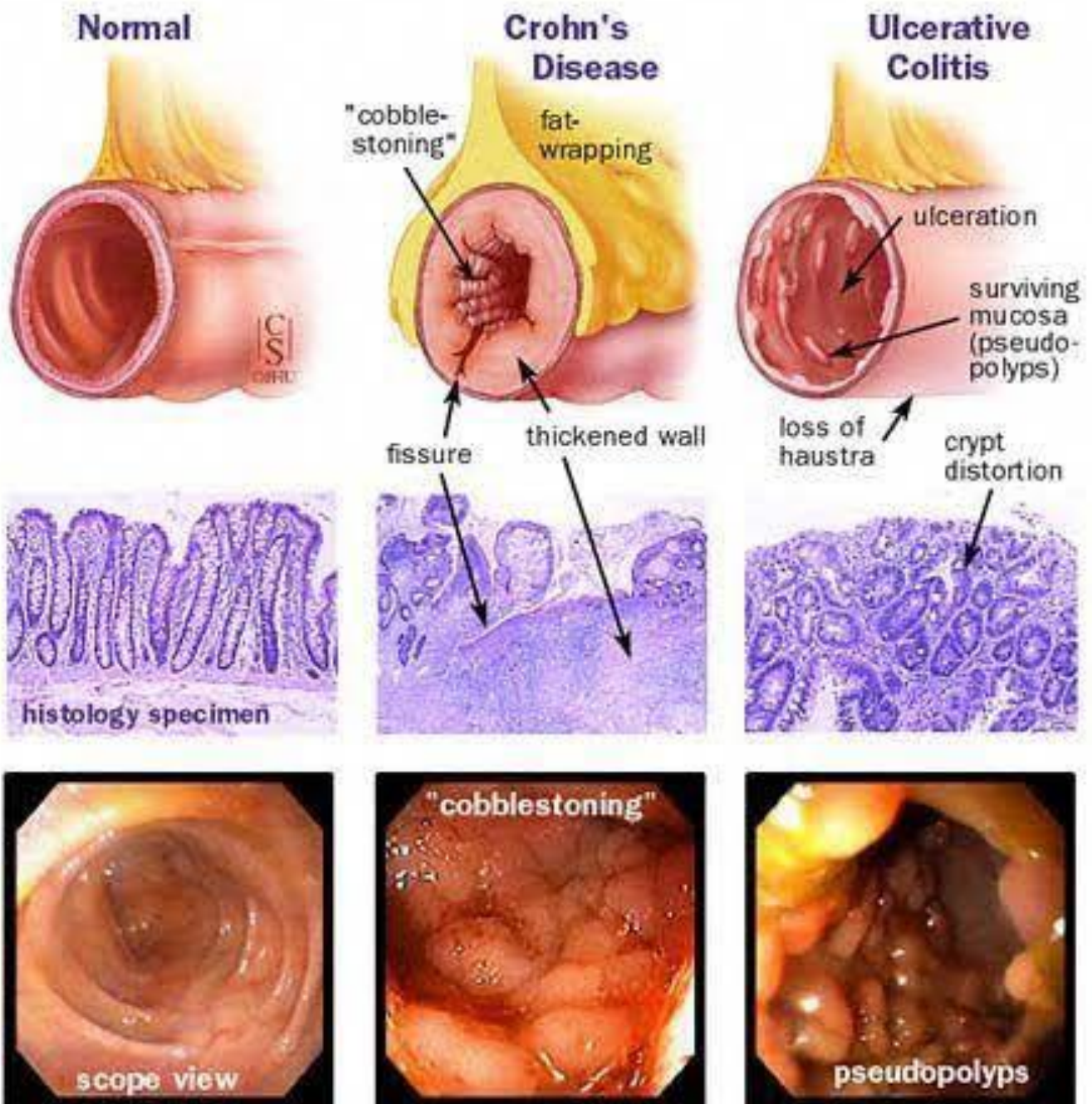


Ilustración 22 Enfermedades inflamatorias intestinales. Intestino grueso, corte histológico de intestino y endoscopia; Colon normal (1° columna), Enfermedad de Crohn (2° columna) y Colitis ulcerosa (3° columna).

Anexo 2. Colonoscopia en pacientes con cáncer.

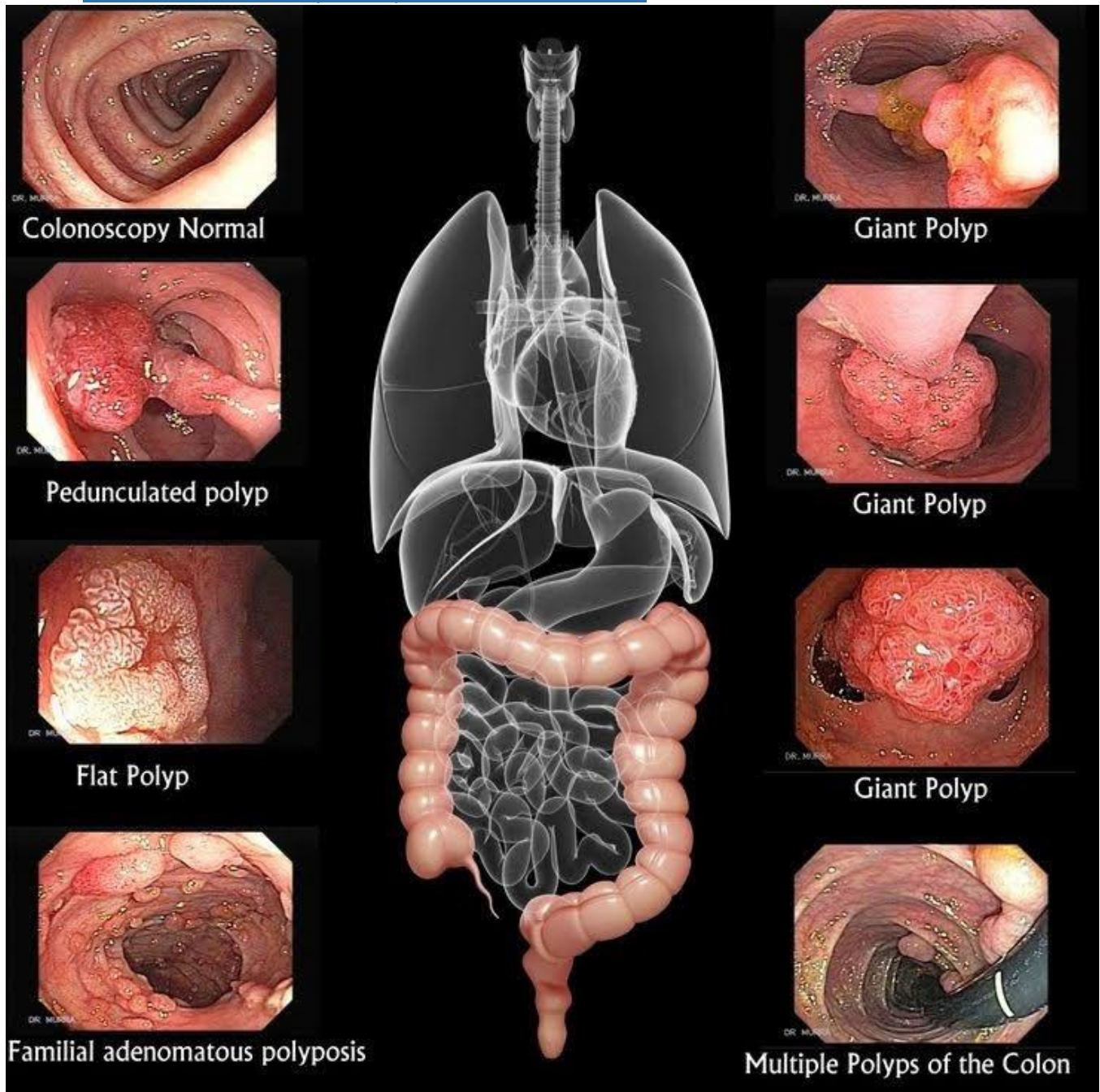
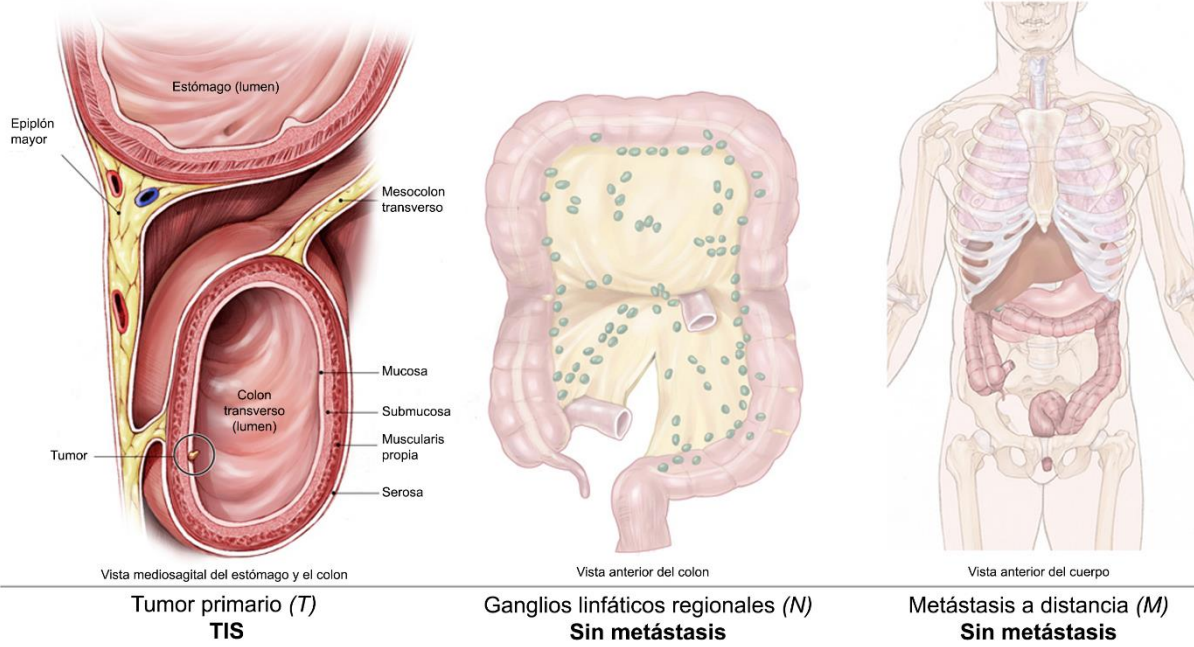


Ilustración 23 Apreciación de pólipos en el colon mediante colonoscopia.

Anexo 3: Agrupación de los estadios del cáncer.

Robert Morreale/Visual Explanations, LLC

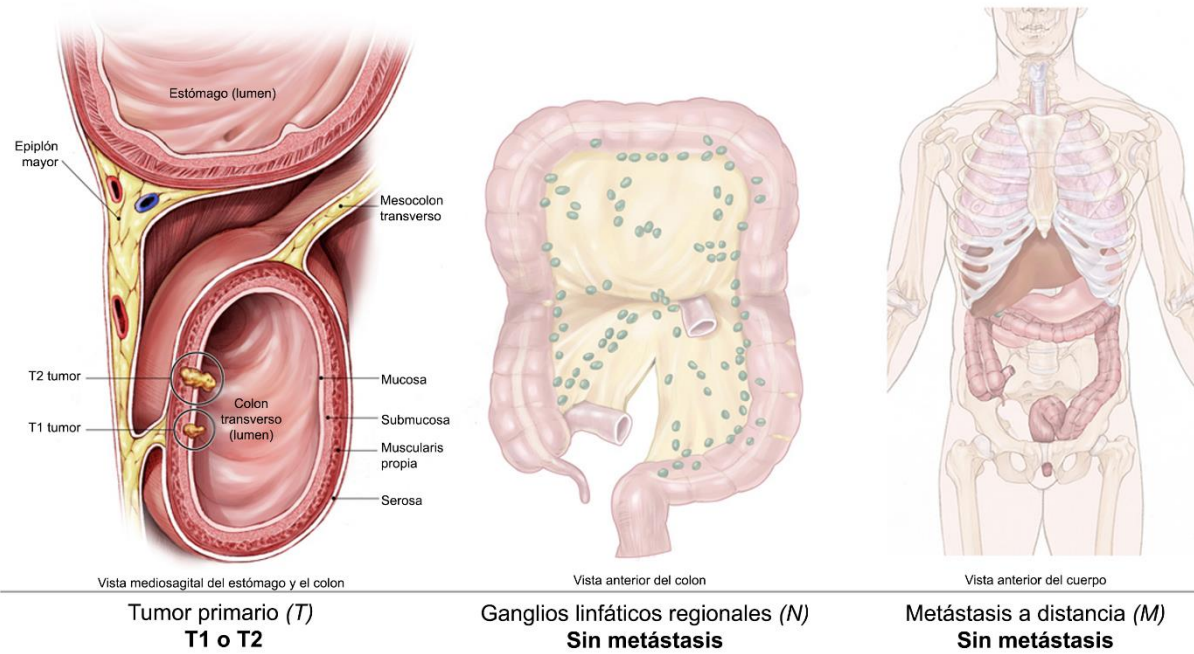
Estadio 0



© 2010 American Society of Clinical Oncology

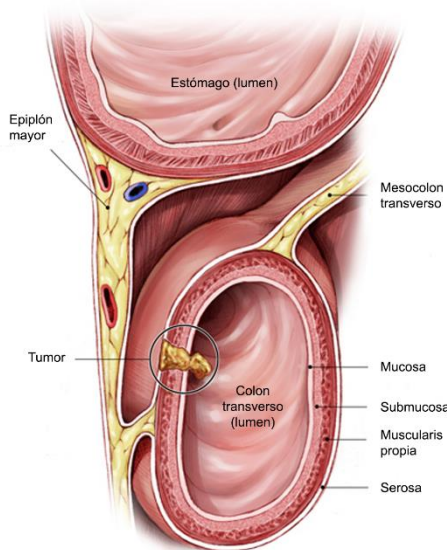
Robert Morreale/Visual Explanations, LLC

Estadio I



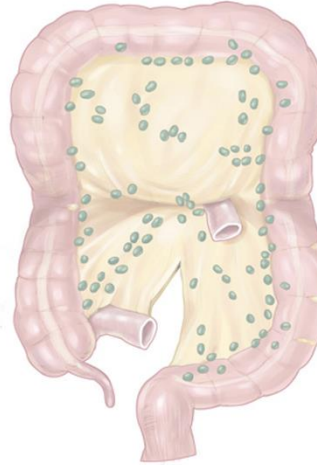
© 2010 American Society of Clinical Oncology

Estadio IIA



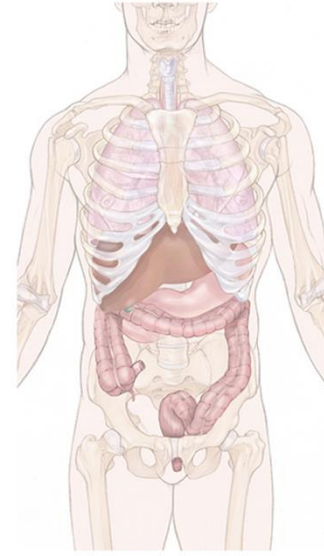
Vista mediosagital del estómago y el colon

**Tumor primario (T)
T3**



Vista anterior del colon

**Ganglios linfáticos regionales (N)
Sin metástasis**

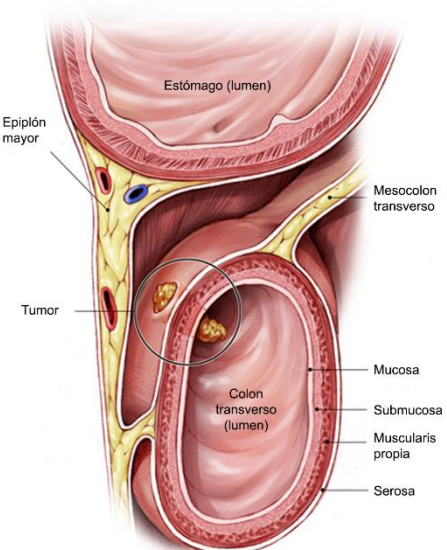


Vista anterior del cuerpo

**Metástasis a distancia (M)
Sin metástasis**

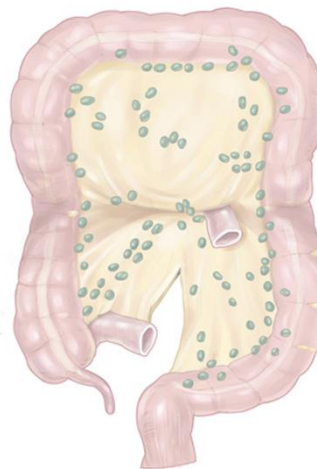
© 2010 American Society of Clinical Oncology

Estadio IIB



Vista mediosagital del estómago y el colon

**Tumor primario (T)
T4a**



Vista anterior del colon

**Ganglios linfáticos regionales (N)
Sin metástasis**

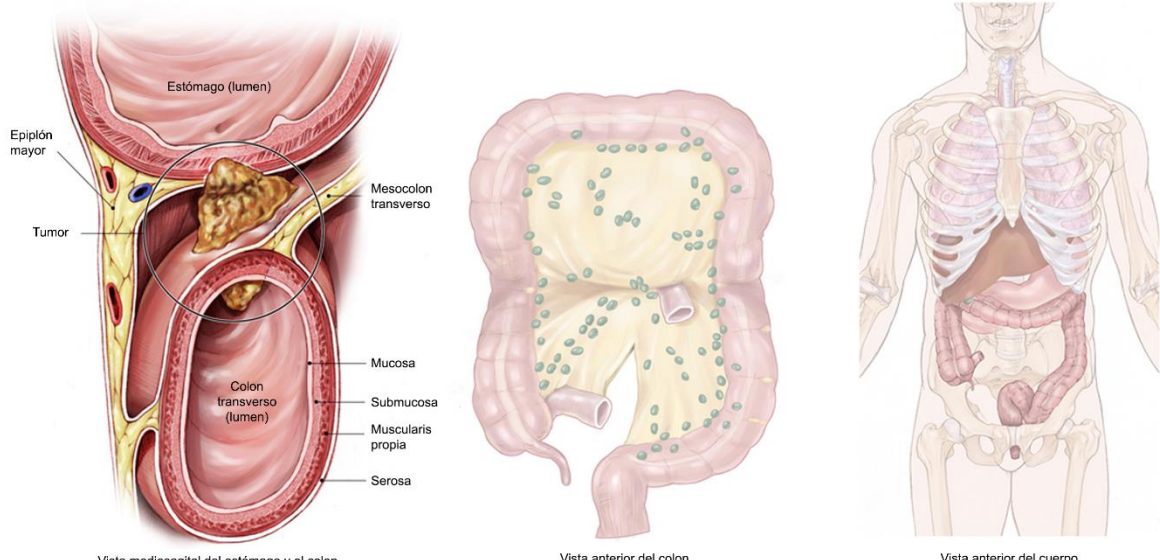


Vista anterior del cuerpo

**Metástasis a distancia (M)
Sin metástasis**

© 2010 American Society of Clinical Oncology

Estadio IIC



Vista mediosagital del estómago y el colon

Vista anterior del colon

Vista anterior del cuerpo

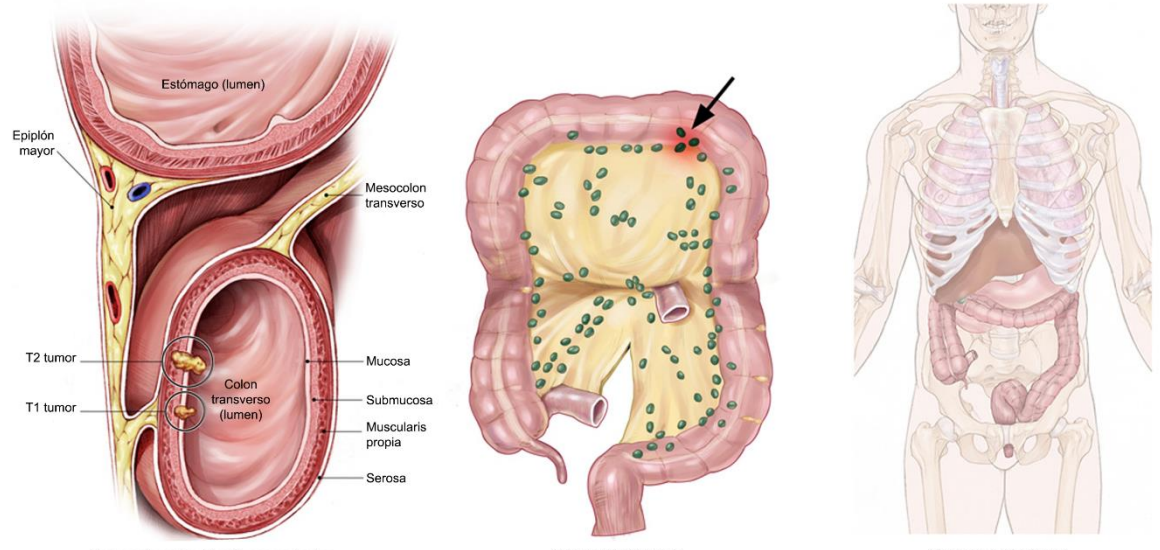
Tumor primario (T)
T4b

Ganglios linfáticos regionales (N)
Sin metástasis

Metástasis a distancia (M)
Sin metástasis

© 2010 American Society of Clinical Oncology

Estadio IIIA (Grupo 1)



Vista mediosagital del estómago y el colon

Vista anterior del colon

Vista anterior del cuerpo

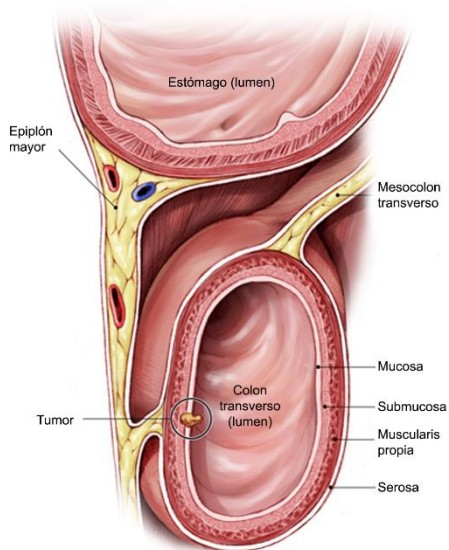
Tumor primario (T)
T1 o T2

Ganglios linfáticos regionales (N)
Metástasis en 1 a 3 ganglios

Metástasis a distancia (M)
Sin metástasis

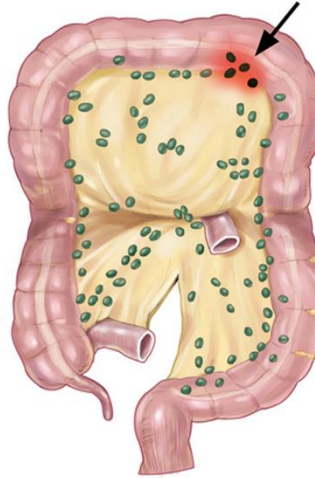
© 2010 American Society of Clinical Oncology

Estadio IIIA (Grupo 2)



Vista mediosagital del estómago y el colon

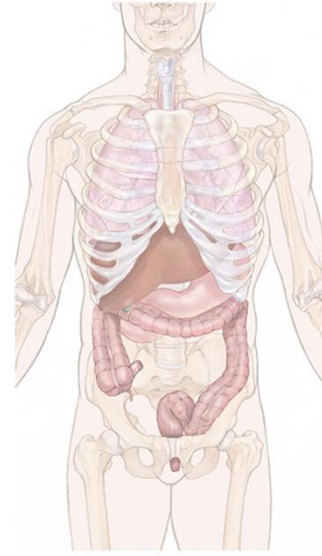
**Tumor primario (T)
T1**



Vista anterior del colon

**Ganglios linfáticos regionales (N)
Metástasis en 4 a 6 ganglios**

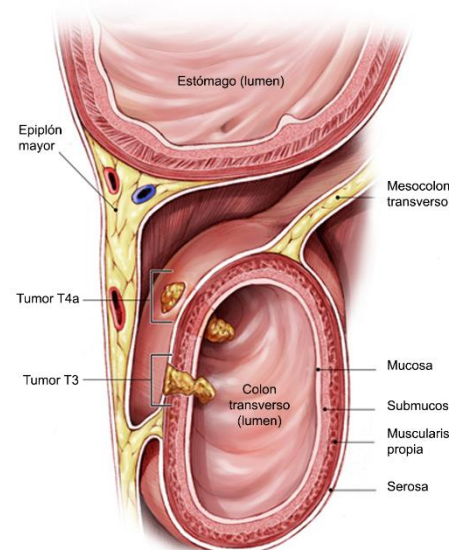
© 2010 American Society of Clinical Oncology



Vista anterior del cuerpo

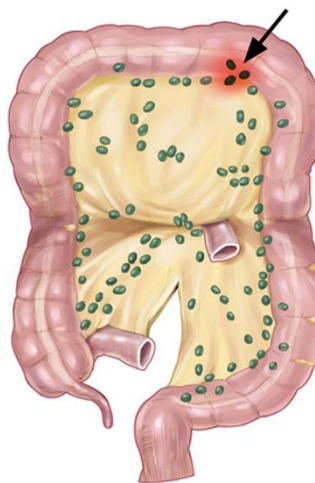
**Metástasis a distancia (M)
Sin metástasis**

Estadio IIIB (Grupo 1)



Vista mediosagital del estómago y el colon

**Tumor primario (T)
T3-Ta**



Vista anterior del colon

**Ganglios linfáticos regionales (N)
Metástasis en 1 a 3 ganglios**

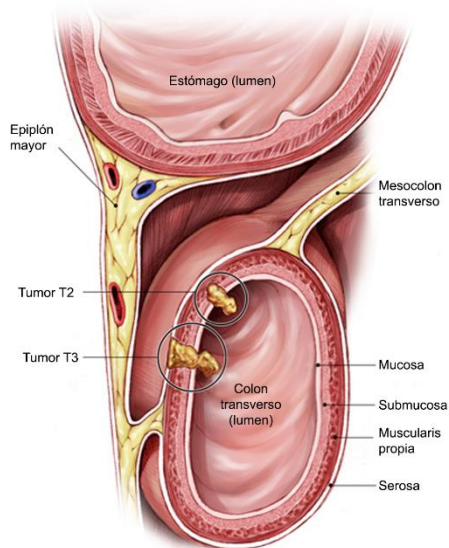
© 2010 American Society of Clinical Oncology



Vista anterior del cuerpo

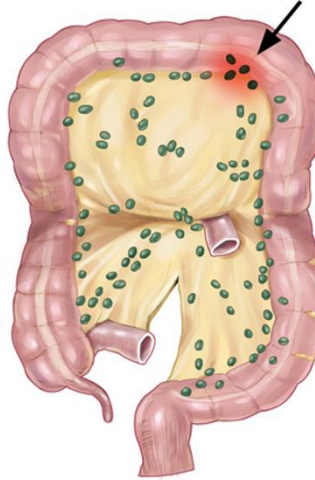
**Metástasis a distancia (M)
Sin metástasis**

Estadio IIB (Grupo 2)



Vista mediosagital del estómago y el colon

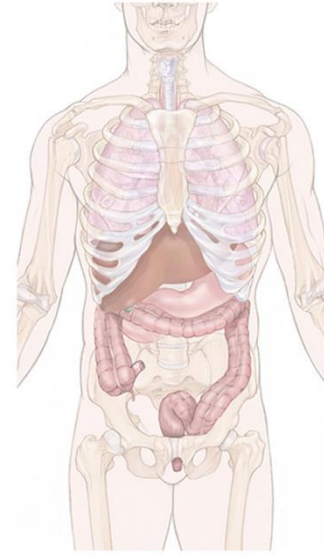
**Tumor primario (T)
T2-T3**



Vista anterior del colon

**Ganglios linfáticos regionales (N)
Metástasis en 4 a 6 ganglios**

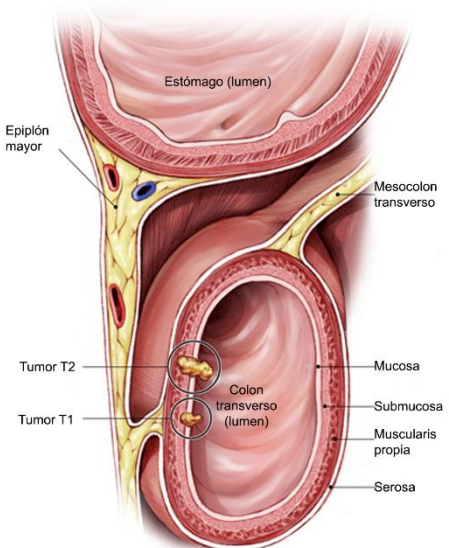
© 2010 American Society of Clinical Oncology



Vista anterior del cuerpo

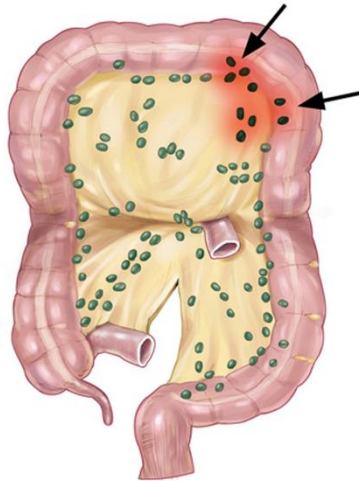
**Metástasis a distancia (M)
Sin metástasis**

Estadio IIB (Grupo 3)



Vista mediosagital del estómago y el colon

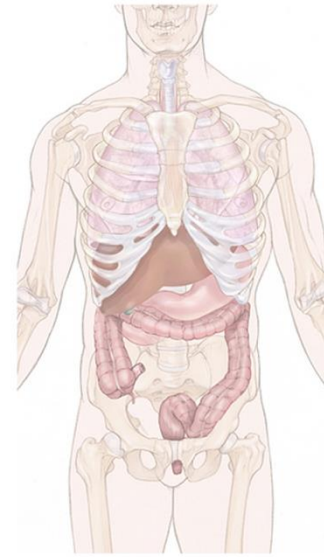
**Tumor primario (T)
T1-T2**



Vista anterior del colon

**Ganglios linfáticos regionales (N)
Metástasis en 7 ganglios o más**

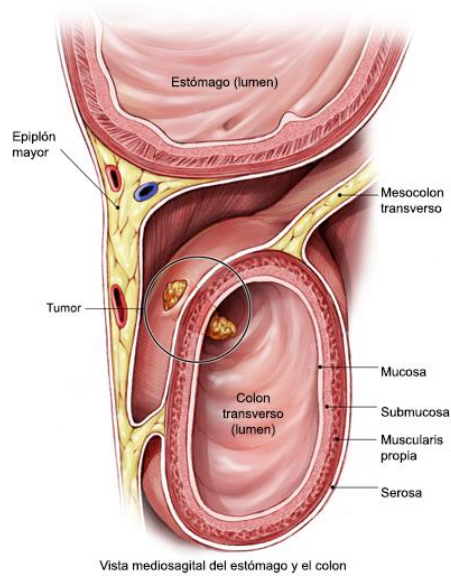
© 2010 American Society of Clinical Oncology



Vista anterior del cuerpo

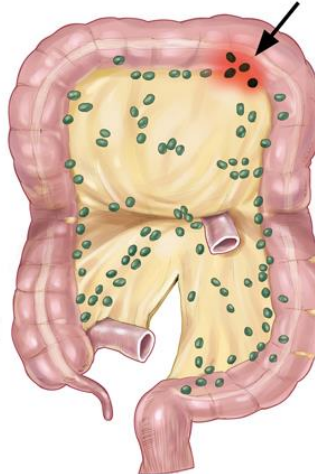
**Metástasis a distancia (M)
Sin metástasis**

Estadio IVA



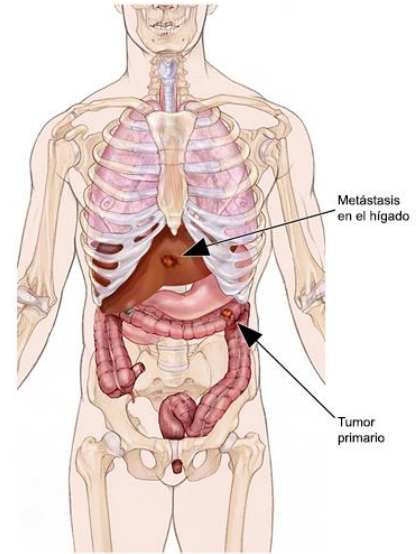
Vista mediosagital del estómago y el colon

**Tumor primario (T)
T4a**



Vista anterior del colon

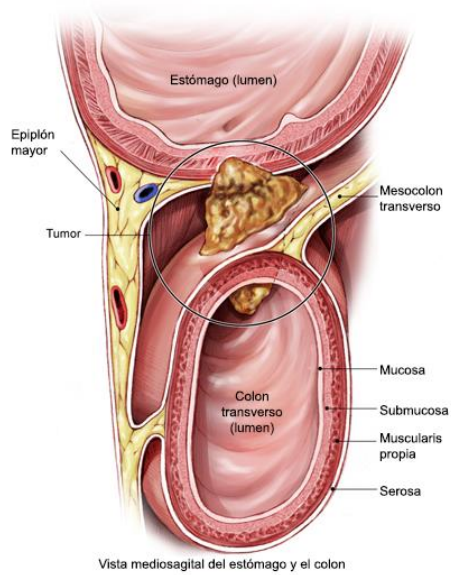
**Ganglios linfáticos regionales (N)
Metástasis en 1 ganglio o más**



Vista anterior del cuerpo

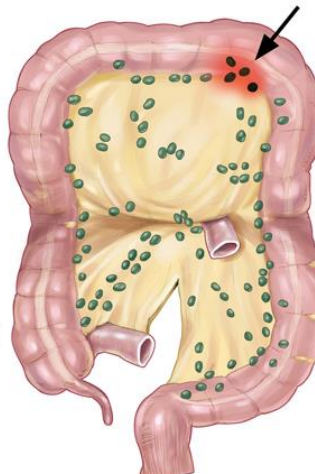
**Metástasis a distancia (M)
Metástasis en 1 órgano**

Estadio IVB



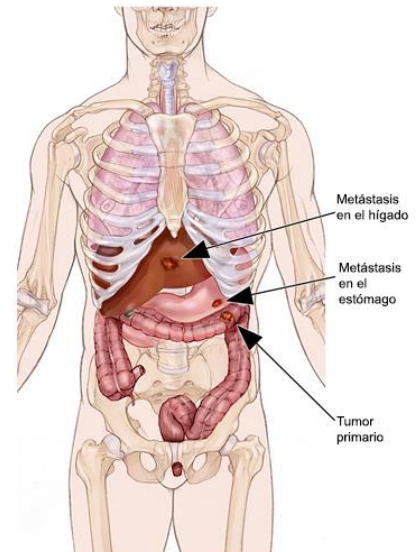
Vista mediosagital del estómago y el colon

**Tumor primario (T)
T4b**



Vista anterior del colon

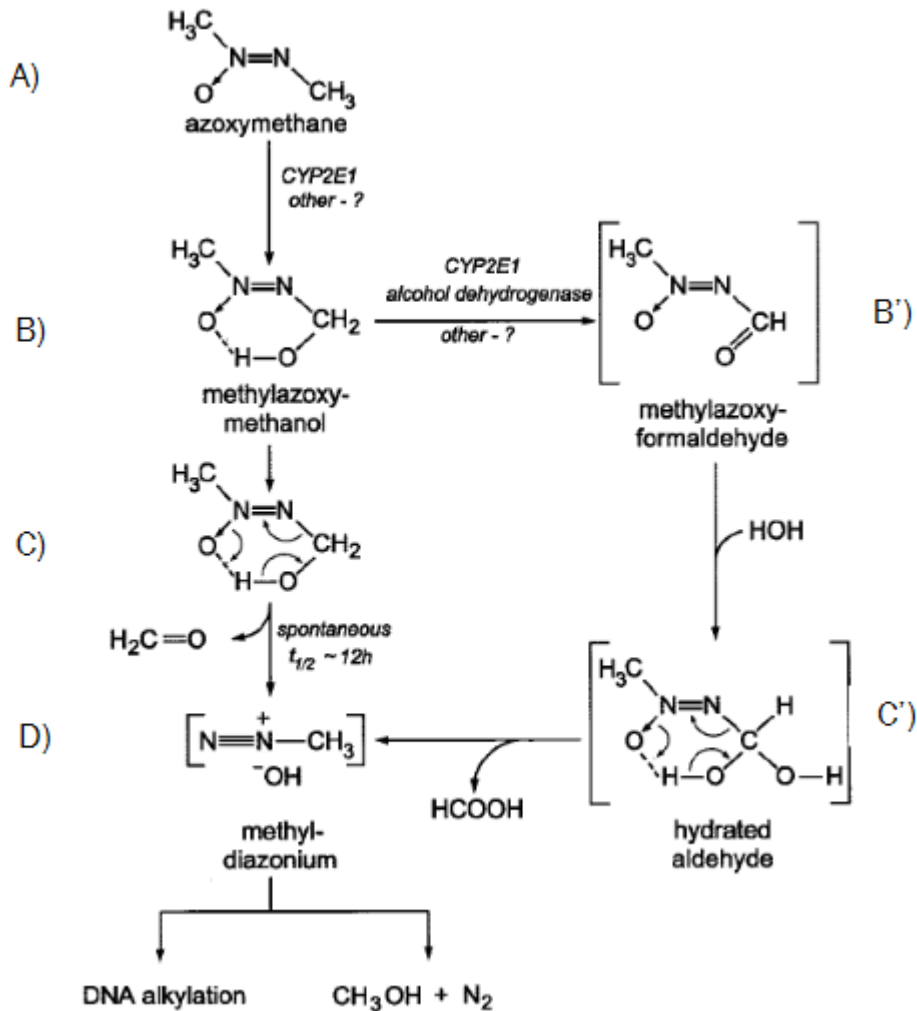
**Ganglios linfáticos regionales (N)
Metástasis en 1 ganglio o más**



Vista anterior del cuerpo

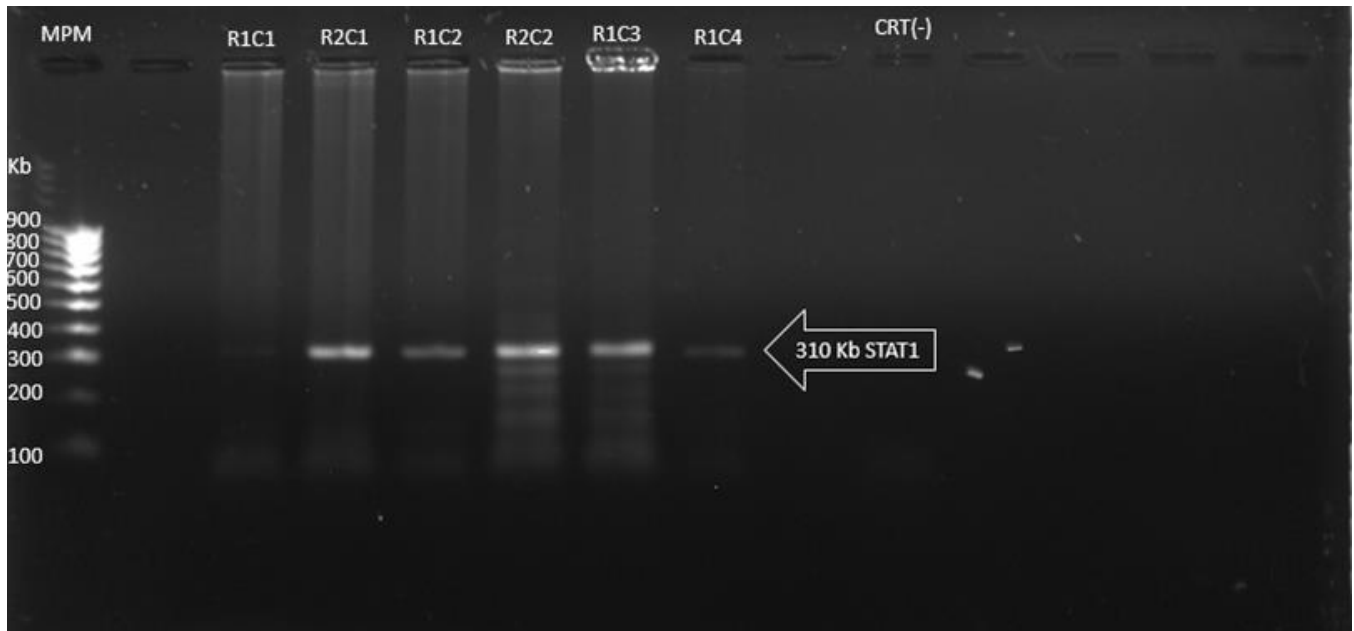
**Metástasis a distancia (M)
Metástasis en 1 órgano o más**

Anexo 4: Mecanismo de acción del Azoximetano (AOM).



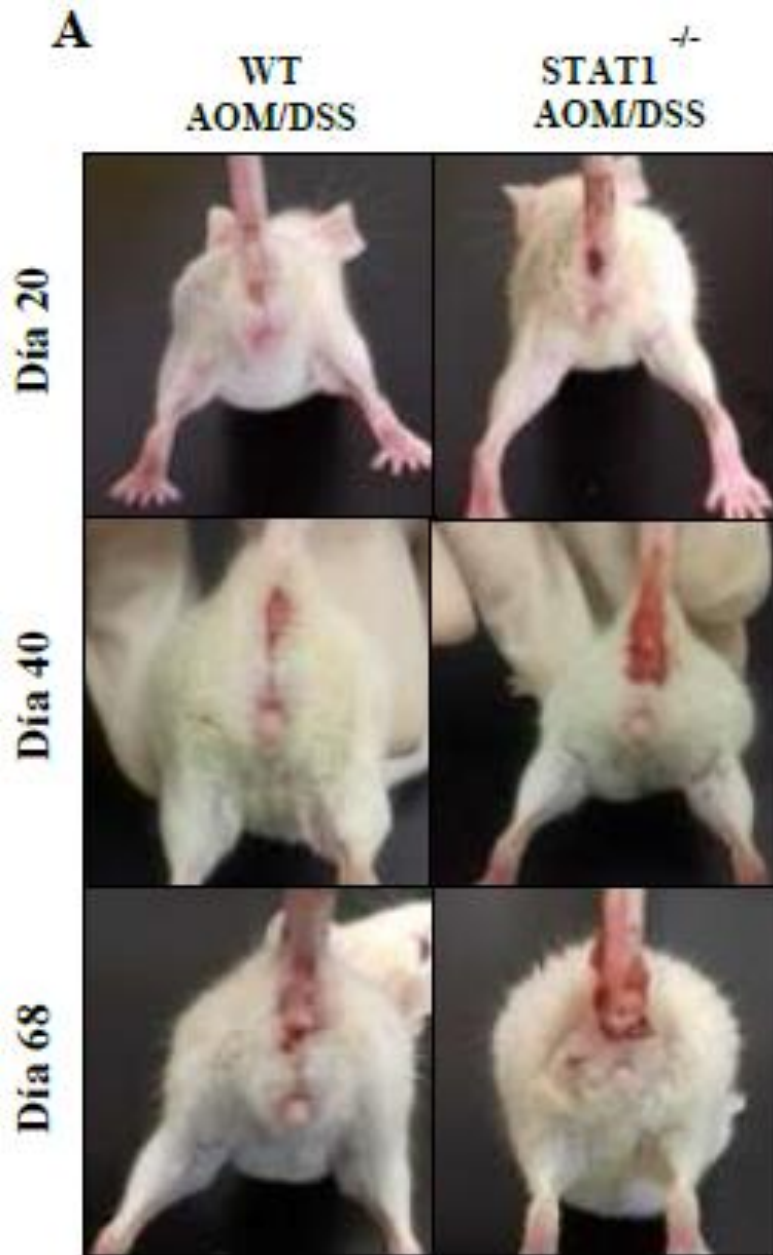
- El AOM es absorbido en el epitelio epático comenzando con la 1° fase llamada hidroxilación llevada a cabo por la isoforma CYP2E1 del citocromo p450, formando metilazoximetanol.
- Se comienza la 2° fase cuando el metilazoximetanol se convina con ácido glucurónico eliminándose por la vesícula biliar y ayudado por la enzima bacteriana β -glucuronidasa es depositado en el colon.
- Se comienza la actividad del alcohol deshidrogenasa transformando el metilazoximetanol a metilazoxiformaldehído.
- Se presentan las reacciones de reducción del metilazoximetanol y metilazoxiformaldehído que finalmente conducen al compuesto metilador de guanina.
- Se obtienes aductos del ADN que forma la metilación del ADN mejor conocido como silenciamiento por metilación aberrante que comienza con la alteración del gen MGMT (metil-guanina-metil-transferasa), modificando genes como p53 o p16 que estimulan la proliferación de células transformadas facilitando la apoptosis teniendo como resultado la formación de criptas aberrantes. (48-49)

Anexo 5. Resultado de la genotipificación de ratones STAT1^{-/-}



Se observa que los ratones examinados aleatoriamente son deficientes de STAT1

Anexo 6. Avance visible del CAC.



(50)

Glosario.

Adenoma: Tumor epitelial con organización glandular.

Adenocarcinoma: Tumor epitelial maligno con organización glandular.

Adenoma vellosa: Adenoma papilar del intestino grueso; usualmente un tumor solitario, sésil con frecuencia grande, de la mucosa colónica compuesto de epitelio mucinoso que cubre delicadas proyecciones vasculares; por lo general aparecen hipersecreción y cambios malignos.

Anaplasia: Pérdida de la diferencia estructural y función útil de las células neoplásicas. Puede generar metástasis.

Anticuerpo monoclonal: Proteína que reconoce y se une a forma específica y única a otra proteína del organismo.

Azoximetano (AOM): Este reactivo fue introducido a la investigación en animales por Druckrey en 1970 teniendo como órgano diana el intestino, sufre varias oxidaciones al ser metabolizado en el hígado, su producto final es un inductor de metilación aberrante de guanina que genera aductos del ADN con la consecuente alteración del gen APC hasta el nivel de replicación, transcripción y traducción.

β -Catenina: Originalmente identificada por su asociación con el dominio citoplasmático de cadherinas y su papel en la adhesión célula- célula. Regula la expresión genética a través de la vía de señalización Wnt/ β -catenina

Carcinoma: Neoplasia maligna formada por las células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y dan lugar a metástasis.

Cadherina: Proteína de adhesión intercelular.

Displasia: Término que describe la presencia de células anormales en un tejido o un órgano. La displasia no es cáncer, pero a veces se vuelve cáncer. Las displasias se clasifican en leves, moderadas y graves, según que tan anormales se ven las células al microscopio y la cantidad de displasia en el tejido o el órgano.

Genes p53: Genes supresores de tumor localizados en el brazo corto del cromosoma 17 humano que codifica para la fosfoproteína p53.

Hiperplasia fibrosa inflamatoia: Es una alteración caracterizada por un agrandamiento del tejido conectivo; se considera una lesión reactiva ya que se presenta como respuesta a una irritante crónico local

Interleucina 12 (IL-12): Se produce en células dendríticas, macrófagos y otras células, ayuda a la estimulación de la producción de interferón- γ (INF γ) por linfocitos T y NK.

Linfocitos T: Células mononucleares de origen linfoide que maduran en el imo. En su mayoría reconocen su antígeno en el contexto molecular del MMC y se dividen principalmente en dos grandes grupos: Linfocitos cooperadores (Th) compuesto por citocinas y linfocitos citotóxicos compuestos por granzimas y perforinas.

Linfocitos T citotóxicos: Son una subpoblación linfocitaria CD3+ CD8+, reconocen antígenos en el contexto molecular MHC1, tiene la capacidad de eliminar células infectadas por virus o células transformadoras y son relevantes en la defensa del hospedero contra patógenos intracelulares.

Linfocitos T cooperadores 3 (Th3): Linfocitos CD3+ CD4+ productores de TGB- β que participan en la inducción de la tolerancia inmunológica.

Linfocitos T cooperadores 9 (Th9): Linfocitos dependientes de TGB- β e IL-4 productores de la IL-9. Su participación es relevante en la respuesta inmune contra helmintos, así como en procesos de asma, cáncer y enfermedades autoinmunes.

Linfocitos T cooperadores 17 (Th17): Las células Th17 constituyen una población de linfocitos T CD4 productores de IL-17. Los linfocitos Th17 requieren el factor de transcripción ROR γ + para su diferenciación. Los linfocitos Th17 son capaces de producir de IL-17^a a IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-23.

Linfocitos T doble positivos: Linfocitos inmaduros que expresan CD4 y CD8 en su superficie.

Linfocitos T reguladores (Treg): Subpoblación de linfocitos TCD25+ FOXP3+ dependientes de la estimulación por IL-10 y TGF- β .

Metástasis: Transferencia de una neoplasia desde un órgano o parte del cuerpo a otro sitio remoto del lugar primario.

Neoplasia: Crecimiento anormal y nuevo de tejido benigno.

Proteína p43 supresora de tumor: Fosfoproteína nuclear codificada por el gen p53, cuya función normal es controlar la proliferación celular y la apoptosis. En la leucemia, osteosarcoma, cáncer pulmonar y cáncer colorrectal se ha encontrado una proteína p53 mutante o ausente.

Sarcoma: Neoplasia del tejido conectivo formada por la proliferación de células mesodérmicas; usualmente es altamente maligno.

Sesil: Que no tiene pedículo; que vive fijado a otra estructura.

Síndrome de Lynch: Cáncer colorrectal no asociado a poliposis.

STAT: Signal Transducer and Activators of Transcription.

STAT1: Interactúa con la proteína supresora de tumores p53 y regula la expresión de los genes implicados en el control del crecimiento y la apoptosis.

STAT4: Importante molécula de señalización en la diferenciación de linfocitos Th1. Interviene en la interleucina 12.

STAT5: Se asocia a pacientes con leucemia mieloide aguda. Participa como inhibidor p2 de ciclina-cinasa y de genes anti-apoptóticos tales como los genes BCL- 2.

STAT6: Se asocia a NF- κ B y a las proteínas de unión al potenciador CCAAT para regular la transcripción genética de los genes sensibles a la interleucina 4 (IL-4).