

El TPEN (N, N, Ni, Ni- tetrakis 2-pyridylmethyl ethylene-diamine) induce selectivamente apoptosis en células K562 de leucemia mieloide crónica vía caspasa 3 dependiente

Luisa María Rojas Valencia*, Carlos Vélez Pardo, Marlene Jiménez Del Río

Área temática de Enfermedades Neurodegenerativas, Neuroquímica y Biología Molecular, Grupo de Neurociencias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Correo electrónico: luisam.rojas@udea.edu.co (L.M.R. Valencia).

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad hematológica caracterizada por la presencia del cromosoma Philadelphia (PH). La leucemia es el décimo tipo de cáncer con mayor incidencia a nivel mundial y desafortunadamente algunos pacientes presentan resistencia a los tratamientos actuales. Por lo tanto, es necesario el estudio de alternativas farmacológicas para la LMC. El TPEN induce apoptosis en células cancerosas, convirtiéndolo en una propuesta terapéutica para la LMC.

Objetivo: Determinar el efecto del TPEN como inductor de muerte celular en modelos *in vitro* de LMC.

Métodos: Se utilizaron células K562 PH⁺ y linfocitos de sangre periférica humana que fueron tratados con concentraciones incrementales de TPEN (0 – 10 μ M) por 24 horas. Luego fueron evaluados cambios nucleares (Hoechst), polaridad mitocondrial (DiOC₆(3)), fragmentación nuclear, ciclo celular (yoduro de propidio) y la activación de moléculas señalizadores en el proceso de apoptosis. Estos marcadores fueron fotografiados y cuantificados mediante microscopía de fluorescencia, citometría de flujo e inmunofluorescencia.

Resultados: El TPEN induce fragmentación del ADN, pérdida del potencial de membrana mitocondrial y arresto del ciclo celular en K562 de manera concentración dependiente. El 50% de las células presentan cambios apoptóticos a TPEN (3 μ M) y activación de NF- κ B, c-Jun PUMA, BAX y caspasa 3. De manera interesante el TPEN no induce cambios apoptóticos ni activación de factores de transcripción en linfocitos humanos a concentraciones de 3-10 μ M.

Conclusión: Dado que el TPEN induce apoptosis de manera selectiva en las células K562 comparado con linfocitos humanos tratados a las mismas concentraciones, se concluye que es un agente potencial terapéutico para los pacientes con LMC.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2017.02.056>

Reproducibilidad de las interpretaciones histopatológicas de lesiones cervicales obtenidas en rutina clínica y por un panel de patólogos expertos. Ensayo aleatorio de evaluación de estrategias para el manejo de mujeres con citología ASCUS en aseguradoras y prestadores de servicios rutinarios de Medellín (ASCUS-COL)

Marcela Riveros Ángel^{a,*}, Maria Cecilia Agudelo^b, Armando Baena^b, David Suescún^c, Carolina López^d, Luis J. Gómez^e, Jorge Castaño^{d,e}, Miguel Roldán^{d,e}, Yesid Álvarez^b, Peter Sasieni^f, Maribel Almonte^g, Rolando Herrero^g, Phil Castle^h, Mark Stolerⁱ, Gloria I. Sánchez^b

^a Departamento de Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Infection and Cancer Group, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Departamento de patología, Laboratorio de Patología y Citología Suescún, Medellín, Colombia

^d Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^e Departamento Cito-Patología, Dinámica IPS, Medellín, Colombia

^f Centre for Cancer Prevention, Queen Mary University of London, London, UK

^g Prevention and Implementation Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

^h Department of Epidemiology and Population Health, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

ⁱ Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

Correo electrónico: mariaceciliaagudelo26@gmail.com (M.R. Ángel).

Introducción: La adecuada interpretación y reproducibilidad de diagnósticos histopatológicos del cérvix son fundamentales para los programas de prevención. La reproducibilidad en América Latina es desconocida.

Objetivo: Determinar la reproducibilidad entre los diagnósticos de biopsias y curetajes endocervicales (CEC) obtenidos en la rutina clínica y los reproducidos por patólogos expertos.

Materiales y métodos: Durante 2011-2015, 2.332 láminas correspondientes a 646 reportes NIC1 o más severos (\geq NIC1), y 393 reportes negativos fueron recuperadas y releídas por dos patólogos expertos. El porcentaje de acuerdo y los valores Kappa no ponderados fueron calculados para diagnósticos obtenidos de especímenes únicos: 652 biopsias y 153 CEC para 5 (Negativos, NIC1, NIC2, NIC3, y cáncer) o 3 (Neg, NIC1 y \geq NIC2) categorías.

Resultados: El acuerdo fue 51,5% para las biopsias, 66,7% para los CEC y el kappa fue 0,32 (IC95%: 0,28-0,37%) y 0,38 (IC95%: 0,27-0,48%) respectivamente. Utilizando las categorías Neg, NIC1 y \geq NIC2, el acuerdo fue del 58% para las biopsias y 68,6% para los CEC, el kappa fue 0,39 (IC95%: 0,34-0,44%) y 0,40 (IC95%: 0,30-0,52%) respectivamente. Se diagnosticaron 91 lesiones como NIC3 por los expertos, 15 (16,5%) fueron clasificadas como NIC3, 39 (42,9%) NIC2, 36 (39,6%) NIC1 y 1 (1,1%) como negativa en la rutina clínica.

Conclusiones: Se observó una pobre reproducibilidad de las lecturas de biopsias y CEC. Si bien los resultados coinciden con algunos estudios anteriores, existe un desa-

cuerdo considerable. Si los expertos tienen los diagnósticos correctos, cerca del 40% de las mujeres no estarían siendo referidas a tratamiento adecuadamente. Estudios de adjudicación correcta de los diagnósticos discordantes usando biomarcadores son necesarios para estimar la precisión de diagnósticos histopatológicos.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2017.02.057>

Variantes genéticas comunes en el gen *TEP1* (locus 14q11.2) y en el gen *TK1* (locus 17q25.3) están asociadas al riesgo de tumores colorrectales en latinos

María Carolina Sanabria Salas^{a,b,*}, Jovanny Zabaleta^c, Adriana Umaña Pérez^b, Konrad Rawlik^d, Albert Tenesa^d, Martha Lucía Serrano López^{a,b}, Myriam Sánchez de Gómez^b, Martha Patricia Rojas^a, Luis Eduardo Bravo^e, Gustavo Hernández Suárez^a

^a Grupo Área de Investigaciones, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Grupo de Investigación en Hormonas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

^c Translational Genomics Core, Louisiana State University, New Orleans, U.S.A.

^d Genetics and Genomics, Roslin Institute – University of Edinburgh, Edinburgh, UK

^e Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Correo electrónico: csanabria@cancer.gov.co (M.C.S. Salas).

Introducción: Se han identificado 63 variantes comunes de riesgo asociadas con cáncer colorrectal (CCR) en estudios de genoma completo (GWAS) en poblaciones europeas y asiáticas, y los genes de alta penetrancia son responsables del 5% de los casos. Juntos no explican la heredabilidad en CCR (~ 35%).

Objetivo: Descubrir nuevas variantes comunes asociadas al riesgo de tumores colorrectales aprovechando el alto grado de mezcla de poblaciones latinas.

Materiales y métodos: Se realizó análisis de asociación de genes candidatos (CG) y GWAS en un estudio que incluyó 313 casos de CCR, 200 casos de pólipos adenomatosos (PA) y 506 controles de seis ciudades colombianas. Se evaluó el papel de estas variantes comunes mediante análisis básicos de asociación por SNP (X^2) y regresiones logísticas ajustadas por edad y ancestría. Los SNP seleccionados fueron genotipados por TaqMan en muestras adicionales.

Resultados: La ancestría europea se asoció al riesgo de PA, mientras que la ancestría africana se asoció al riesgo de PA y CCR ($P \leq 0,01$). En los análisis de regresión logística ajustados del estudio CG, el alelo menor (A) del SNP 14q11.2:rs1760898 (C/A) se asoció al riesgo de CCR (OR 0,48; 95% CI 0,33-0,69; P nominal = $6,8 \times 10^{-5}$; P 1.000 permutaciones = 0,03); esta asociación se mantuvo en los análisis con muestras adicionales ($P = 0,01$). En los análisis básicos de asociación por SNP (X^2) del estudio tipo GWAS, el alelo menor (A) del SNP 17q25.3:rs1065768 (G/A) se asoció al riesgo de PA (OR 0,35, 95% CI 0,24-0,51; P nominal = $3,4 \times 10^{-8}$; P corregida por Bonferroni = 0,02). Esta asociación persistió después de realizar un ajuste por edad, proporciones de ancestría (globales, en el cromosoma 17 y en el locus 17q25) y los

10 primeros componentes principales (PC) de la variabilidad genética ($P = 3,6 \times 10^{-4}$); igualmente, se mantuvo en los análisis con muestras adicionales ($P = 9,5 \times 10^{-5}$).

Conclusiones: El SNP rs1760898 (*TEP1*, Telomerase Associated Protein 1) confiere un cambio de Asparagina (Asn) por Lisina (Lys) dentro del dominio TROVE de unión a RNA; este cambio podría afectar la actividad de la telomerasa importante en cáncer. El SNP rs1065768 (3'UTR *TK1*, Thymidine kinase 1) podría afectar la estabilidad del mRNA y producción proteica de *TK1*, importante en la síntesis de DNA. Estos resultados son un aporte importante para avanzar en el entendimiento de las bases biológicas del desarrollo tumoral colorrectal y contribuyen al conocimiento general del papel de la heredabilidad en CCR.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2017.02.058>

El análisis filogenómico de aislamientos de *Helicobacter pylori* en Colombia revela la existencia de linajes independientes

María Mercedes Bravo^{a,*},

Andrés Julián Gutiérrez Escobar^b, Esperanza Trujillo^a

^a Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Grupo de Investigaciones Biomédicas y de Genética Humana Aplicada, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Bogotá D. C., Colombia

Correo electrónico: mbravo@cancer.gov.co (M.M. Bravo).

Introducción: En análisis MLST los aislamientos colombianos de *H. pylori* se agrupan con la población HpEuropa y con la subpoblación HspWestAfrica; sin embargo, los estudios de ancestría han sugerido la presencia de componentes específicos de población en *H. pylori* en Colombia.

Objetivo: Realizar un análisis filogenómico para describir la estructura poblacional de aislamientos colombianos de *H. pylori*.

Materiales y métodos: Se secuenciaron 103 aislamientos de individuos de Bogotá y Tunja en un equipo MiSeq, se usó el kit Nextera XT para preparar las librerías. Las lecturas se depuraron con fastQC, fast x y ngsShort, los contigs y scaffolds se ensamblaron con A5 Pipeline y se anotaron en RAST. El análisis filogenómico de las secuencias colombianas de 34 genomas de referencia de NCBI se hizo con Geneeys y Splitstree4, y el análisis de diversidad con DNAsp.

Resultados: El árbol filogenómico mostró agrupamiento de las cepas colombianas con la subpoblación HspWestAfrica y la población HpEuropa, se observaron cinco clados formados exclusivamente por cepas colombianas, sugiriendo la presencia de líneas evolutivas independientes en Colombia. Los análisis de diferenciación genética de *alpA*, *horB* y *vacA* confirmaron la presencia de clados independientes. Adicionalmente, la diversidad nucleotídica de las cepas colombianas fue menor que la de las cepas de referencia.

Conclusiones: La presencia de linajes específicos sugiere la existencia de una subpoblación hspColombia que emergió de una pequeña población ancestral y relativamente aislada que surgió del mestizaje en Colombia.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2017.02.059>