



EXPRESIÓN DE Ki-67 EN LESIONES TEMPRANAS DEL CÉRVIX UTERINO CON INFECCIÓN POR VPH ONCOGÉNICOS EN MUJERES JÓVENES GUERRERENSES

Jiménez Ramírez Karen G.¹, Jiménez Torres Flor de A.¹, Illades-Aguilar, Berenice², Flores- Alfaro Eugenia³, del Moral-Hernández O.², López-Bayghen P., Esther⁴, Guerrero Zubillaga, Isabel¹, Alarcón-Romero Luz del C.^{*1,1}

¹Laboratorio de Investigación en Citopatología e Histoquímica. ²Laboratorio de Biomedicina Molecular. ³Laboratorio de Enfermedades Crónico Degenerativas. Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Guerrero. Av. Lázaro Cárdenas s/n, Cd. Chilpancingo, Guerrero. Tel. (01747)4710901; Laboratorio de Biología y Diagnóstico Molecular. Depto de Toxicología. Cinvestav. Financiamiento otorgado por la Dirección de Investigación Científica de la UAGro, 2013-2014.

Introducción

Las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) son las lesiones más tempranas que preceden al carcinoma cervical invasor y son muy frecuentes en mujeres jóvenes. La integración del VPH-AR es un evento importante en la progresión, debido a que conduce a la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 que alteran la expresión de proteínas del ciclo celular como Ki-67 (1, 2, 3).

Objetivo

Evaluar la expresión de Ki-67 y su relación con el estado integrado del ADN del VPH-AR en LEIBG en mujeres jóvenes guerrerenses.

Metodología

Se realizó un estudio observacional-transversal en 90 mujeres. Se realizó la citología en base líquida (Kit liquid-PREP™) e inmunocitoquímica para Ki-67 (MIB-1-DAKO). Para determinar el estado físico se utilizó hibridación *in situ* con amplificación con tiramida y una sonda coctel que contiene 13 VPH-AR (DAKO). El tipo de VPH se determinó por INNO-LiPa.

Resultados y Discusión

Se diagnosticaron 10 citologías sin LEIBG y sin VPH, 40 citologías con LEIBG más un solo tipo de VPH-AR y 40 citologías con LEIBG más infección múltiple incluidos los VPH-AR. El VPH-16 fue el tipo viral más frecuente en el 30% de los casos de LEIBG más un solo VPH-AR, así como en los casos de infección múltiple. Otros tipos de VPH-AR fueron el 51, 52 y 59. El 100% de las citologías con LEIBG más un solo tipo de VPH-AR y con infección múltiple fueron positivas a Ki-67. Así mismo, el 100% de las citologías en ambos grupos de estudio presentaron el ADN viral siendo mayormente encontrado el estado mixto (episomal e integrado) (Tabla 1). El 50% de las mujeres que mostraron una expresión moderada a Ki-67 (Fig. 1A) presentaron el estado integrado y el otro 50% el estado mixto del VPH-AR (Fig. 1C y D). La expresión positiva de Ki-67 en células que en condiciones normales no proliferan es atribuible a modificaciones en el ciclo celular relacionadas con la desregulación de las oncoproteínas virales E6 y E7 de los VPH-AR [4], lo que evidencia un evento de desorganización en el ciclo celular ocasionado por el proceso de integración del VPH-AR al genoma de la célula huésped [1,4]. Las citologías sin LEI y sin VPH no mostraron expresión positiva a Ki-67 en células intermedias y superficiales, por lo tanto fueron negativas (Fig. 1B).

TABLA1. Relación entre el estado integrado del ADN del VPH - AR y la expresión de Ki-67

Expresión de Ki-67	Hibridación <i>in situ</i> con amplificación con tiramida			Total n (%)	Valor de p
	Episomal	Integrado	Mixto		
Leve	1 (0)	1 (3)	12 (26)	13 (16)	0.009
Moderado	0 (0)	26 (81)	26 (55)	52 (65)	
Intenso	1 (100)	5 (16)	9 (19)	15 (19)	
Total	1 (100)	32 (100)	47 (100)	80 (100)	

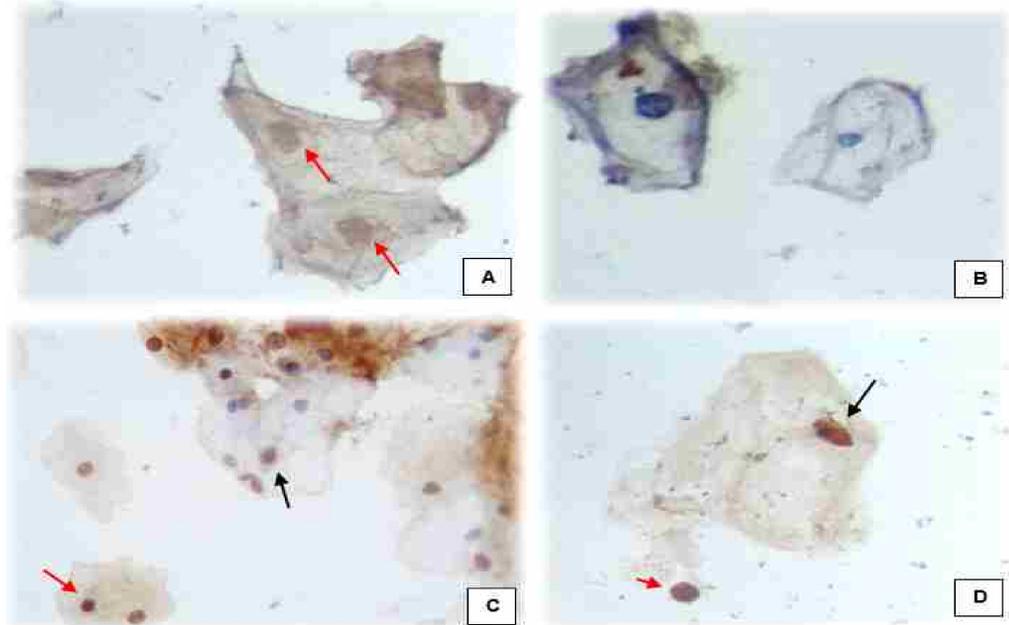


Figura. 1. Expresión de Ki-67 y Presencia del ADN de VPH-AR. A) Expresión de Ki-67 en una LEIBG con VPH-16 en núcleos de células con cariomegalia en color café (Flechas rojas). B) Células normales negativas a inmunocitoquímica con Ki-67. C) Estado episomal (Flecha roja) e integrado (Flecha negra) del VPH en una LEIBG con VPH-AR. D) Célula con cariomegalia con estado integrado (Señal puntiforme) (Flecha negra) y núcleo desnudo con estado episomal (Señal difusa) (Flecha roja).

Conclusiones

La integración del ADN del VPH -AR se relacionó con la expresión de la proteína Ki-67 en las LEIBG de mujeres jóvenes, por lo que se requiere un control estricto de los casos. La expresión de Ki-67 podría ser utilizada para evidenciar la proliferación celular de manera rápida, lo que podría complementar el tamizaje cervical.

LITERATURA CITADA