



Metilación de los promotores de los genes ASTN1, ZNF671, DLX1, ITGA4, RXFP3 y SOX17 en las lesiones HSIL/ CIN II

Autores

Agustina Guacimara Gómez De La Rosa

Alfonso Quesada López-fe

Resumen

Justificación:

Título completo: Metilación de los promotores de los genes ASTN1,ZNF671,DLX1,ITGA4,RXFP3 y SOX17 en las lesiones HSIL/ CIN II tributarias de seguimiento en pacientes menores de 30 años y determinar si existen patrones de metilación asociados a progresión y regresión.

El cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más común en todo el mundo.

El virus del papiloma humano (VPH) es esencial para la formación de neoplasia cervical, detectado en el 99,7% de los pacientes con cáncer cervical. El modelo de carcinogénesis cervical se basa en la persistencia de la infección por VPH como elemento necesario para el desarrollo de lesiones precursoras (LSIL/ HSIL (CIN 2/CIN3)), y cáncer. Durante los primeros años de vida sexual existe una elevada incidencia de infección y aclaramiento viral. Más del 90% de las infecciones en el grupo de mujeres, menores de 30 años, son transitorias e irrelevantes desde el punto de vista oncogénico.

Las lesiones de HSIL/CIN2 representan una categoría intermedia de displasia cervical, con posibilidad de regresión y de progresión. Está en debate, cuál sería el abordaje adecuado de éstas, ya que el diagnóstico de HSIL/ CIN 2, obliga a realizar seguimiento y tratamiento de un gran número de mujeres con un riesgo bajo de progresión, con importantes consecuencias de sobrecarga asistencial, sobretratamiento, implicación en fertilidad futura y riesgo de amenaza de parto prematuro.

La metilación de promotores es un mecanismo epigenético, no mutagénico y reversible, fundamental en el control de la expresión génica, siendo una de las alteraciones más precoces en el desarrollo del fenotipo maligno de algunas neoplasias. Entre los genes estudiados, la metilación de los promotores de ASTN1,ZNF671,DLX1,ITGA4,RXFP3 y SOX17 ha demostrado ser útil en la identificación de lesiones de HSIL/CIN2-3) y CCU.



- Objetivo(s):

Estudiar si la alteración de los perfiles de metilación de los promotores génicos de ASTN1,ZNF671,DLX1,ITGA4,RXFP3 y SOX17 puede ser útiles como biomarcadores de riesgo de progresión de las HSIL/CIN2 en mujeres con edades comprendidas entre 25 y 30 años.

Objetivos concretos:

Describir los patrones de metilación de los genes ASTN1,ZNF671,DLX1,ITGA4,RXFP3 y SOX17 de las lesiones HSIL/CIN2 tributarias de seguimiento.

Determinar si existen patrones de metilación de los genes ASTN1,ZNF671,DLX1,ITGA4,RXFP3 y SOX17 en las lesiones HSIL/CIN2 asociados a progresión o regresión.

Analizar la sensibilidad y la especificidad de los patrones de metilación en las lesiones HSIL/CIN2 para la predecir la progresión.

- Métodos:

Estudio observacional, longitudinal, incluirán 50 pacientes con edades comprendidas entre los 25 y 30 con biopsia de HSIL/CIN2 tributarias de seguimiento, diagnosticadas entre 2022-2024.

Criterios de exclusión: antecedente de CCU, tratamiento por HSIL/CIN2-3 en los últimos 3 años, embarazo en curso, inmunosupresión.

Criterios exclusión de seguimiento de las HSIL/CIN2: edad >30 años, zona de transformación no valorable, lesión no visible totalmente, lesión colposcópica mayor del 50% de la superficie cervical, imposibilidad de seguimiento.

En la primera visita de casos referidos a la Unidad de Colposcopia por una prueba VPH-AR positiva y/o una citología anormal, se toma una muestra cervical, para citología y prueba de VPH, y se realiza colposcopia y toma de al menos una biopsia.

Seguimiento: las pacientes con diagnostico histológico HSIL/CIN2 candidatas de seguimiento son controladas cada 6 meses durante al menos 2 años (cinco visitas) con citología, prueba VPH, colposcopia y biopsia en caso de sospecha de progresión



(empeoramiento del patrón colposcópico o aumento área lesional valorada colposcópicamente).

Tratamiento y fin del estudio. El seguimiento se interrumpirá si se confirma progresión histológica de la lesión. En tal caso se procederá a su escisión y se incluirá la pieza como muestra de estudio. De igual manera se procederá con todas las pacientes en las que la lesión de HSIL/CIN2 persista en la visita realizada a los 24 meses de seguimiento.

- Metodología detallada

Las citologías se realizarán en medio líquido (ThinPrep®). En la muestra de citología, se realizará la prueba de VPH mediante Cobas (Roche). Las biopsias se procesarán mediante fijación en formol e inclusión en parafina. Sobre el material sobrante de la citología, se analizarán los patrones de metilación de los genes ASTN1,ZNF671,DLX1,ITGA4,RXFP3 y SOX17 previa extracción de ADN.

- Resultados preliminares/esperados:

El estudio los patrones de metilación de ASTN1,ZNF671,DLX1,ITGA4,RXFP3 y SOX17 en las lesiones HSIL/CIN2, nos permitiría identificar a las pacientes con alto riesgo de progresión permitiendo ofrecer un tratamiento inmediato, y al mismo tiempo un seguimiento menos intensivo en las mujeres con bajo riesgo, reduciendo el número de visitas y procedimientos innecesarios.