



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA**

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Maestría en Biología de la Reproducción Animal

T E S I S

**“Perfil de Expresión de las proteínas marcadoras
de Transición Epitelio-Mesénquima, E-cadherina y
N-cadherina, en Cáncer Epitelial de Ovario”**

Para obtener el grado de Maestro en Biología de la Reproducción
Animal que presenta:

Rene Moshe Rivera Escobar

Codirectores

Dra. María del Carmen Méndez Herrera

Dr. Pablo Gustavo Damián Matzumura

Asesor

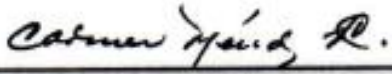
Dr. Enrique Antonio Pedernera Astegiano

Ciudad de México a 28 de junio del 2022

COMITÉ TUTORAL

Codirectores

Dra. María del Carmen Méndez Herrera
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
carmenmh2001@yahoo.com.mx

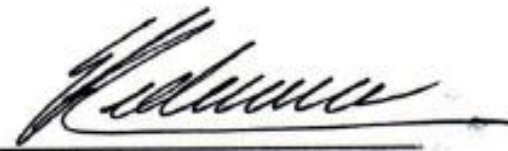


Dr. Pablo Gustavo Damián Matzumura
Departamento de Biología de la Reproducción
Unidad Iztapalapa
Universidad Autónoma Metropolitana
pgdm@xanum.uam.mx

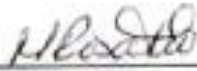


Asesor:

Dr. Enrique Antonio Pedemera Astegiano
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
epa@unam.mx



MIEMBROS DEL JURADO



Presidenta

Dra. María del Rosario Tarragó Castellanos
UAM-I Universidad Autónoma Metropolitana
Departamento de Biología de la Reproducción



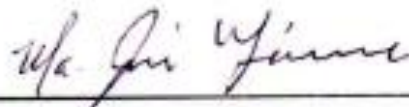
Secretario

Dr. Enrique Antonio Pedernera Astegiano
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina



Vocal

Dr. Javier Esteban Jiménez Salazar
Escuela Militar de Graduados en Sanidad
Secretaría de la Defensa Nacional



Vocal

M. en C. María José Gómora Herrera
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

La Maestría en Biología de la Reproducción Animal de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, pertenece al padrón de posgrados de excelencia (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número de referencia 003797.

El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) otorgó una beca al estudiante del posgrado de la Maestría en Biología de la Reproducción Animal Rene Moshe Rivera Escobar (CVU): 1031018.

Este trabajo de investigación se llevó a cabo bajo la codirección de la Dra. María del Carmen Méndez Herrera del Departamento de Embriología y Genética de la Facultad de Medicina, UNAM, el Dr. Pablo Gustavo Damián Matzumura, del Departamento de Biología de la Reproducción, de la UAM-I, así como la tutoría del Dr. Enrique Antonio Pedernera Astegiano, del Departamento de Embriología y Genética, Facultad de Medicina, UNAM.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma Metropolitana que se volvió mi segunda casa, por darme la oportunidad de formar parte de su gran comunidad y por brindarme todo lo necesario para mi formación. Así mismo agradecer al CONACyT por otorgarme una beca para poder realizar mis estudios de Maestría.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por el apoyo otorgado y las herramientas que me brindó para realizar mi proyecto y estudios de Maestría. Especialmente a la Dirección General del Personal Académico (DGAPA) por el financiamiento de este proyecto mediante el PAPIIT-IN208822 y PAPIIT-IN218120, así como al Instituto Nacional de Cancerología (INCan) por el apoyo otorgado mediante el INCan(019/060/OMI).

Al Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología de la SEDENA por el apoyo invaluable de facilitar las muestras de los tumores para realizar el presente trabajo.

A la Doctora María del Carmen Méndez por aceptarme en su grupo de trabajo, por facilitarme todas la herramientas para realizar mi estudios de Maestría, por aceptar guiarme durante el cumplimiento de este objetivo y sobre todo por su comprensión en los momentos difíciles de la pandemia, mi más sincero y profundo agradecimiento.

Al Doctor Enrique Pedernera Astegiano por permitirme trabajar en su grupo de investigación, por las lecciones enseñadas y por aceptar el reto de guiarme en esta etapa muy importante, mi más sincero y profundo agradecimiento.

Al Doctor Pablo Damián Matzumura por brindarme su amistad sincera, por ser un ejemplo de trabajo y esfuerzo, por guiarme en este camino complicado, por permitirme formar parte de su grupo de investigación, por transmitirme el gusto y pasión por la investigación y por todo el conocimiento que me ha compartido. Siempre voy a estar agradecido con usted.

Al Doctor Javier Esteban Jiménez Salazar por brindarme su amistad sincera, por permitirme ingresar al grupo de investigación, por ser un ejemplo para seguir y por toda la ayuda que me brindó para realizar el presente trabajo. Siempre voy a estar agradecido con usted.

A la Maestra en Ciencias María José Gómora Herrera por brindarme su amistad sincera, por su valioso apoyo para realizar el trabajo de laboratorio.

Al Médico Cirujano Miguel Ángel Almaraz Hernández por su invaluable trabajo en la recolección de las muestras utilizadas para el presente trabajo.

A la Auxiliar de Laboratorio Angelica Caballero Zamora por su valioso apoyo para realizar el trabajo de laboratorio.

DEDICATORIA

Este logro quiero dedicárselo especialmente a las personas que tanto amo y que ahora me cuidan desde el cielo.

A mis abuelos Alfonso y Evangelina a quien siempre tengo en mi corazón y son la inspiración de seguir adelante. Gracias por todo el amor que me dieron.

A mi tía Irene por todo el apoyo, amor y cariño que me diste de manera incondicional, porque tus consejos siempre fueron de seguir siempre para adelante.

A mi madrina Esther por todo el apoyo, amor y cariño incondicional que siempre me mostraste, por el consejo de siempre seguir adelante y luchar por lo que se quiere, por tu gran ejemplo de superarse aun cuando existen muchas adversidades.

A mi tío Ricardo por todos los momentos que vivimos y pasamos, por tus consejos de estudiar y seguir adelante.

A mi mamá Angela por todo el amor y apoyo incondicional para llegar hasta este instantes, sin tu ayuda no lo hubiera podido lograr siempre voy a estar agradecido contigo.

A mi mamá Cristina por salir adelante con mi hermana y conmigo, por formarme con la actitud de siempre ir para adelante y lograr todas mis metas.

A mis tíos Verónica, Sofia y Alfonso por su apoyo y consejo.

A Molly por veinte años de amor sincero y cariño, te amo mucho.

ÍNDICE

RESUMEN	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 Cáncer	13
1.1.1 Epidemiología del Cáncer	13
1.1.2 Epidemiología del Cáncer de Ovario	14
1.2 Estructura de los Ovarios.	15
1.2.1 Epitelio Superficial Ovárico (ESO)	15
1.2.2 Corteza Ovárica	15
1.2.3 Médula Ovárica	16
1.3 Cáncer de Ovario	16
1.4 Transición Epitelio Mesénquima (TEM).....	18
1.5 Metástasis	20
1.6 Etiología del Cáncer Epitelial de Ovario	21
1.7 Estadios de CEO	21
1.8 Clasificación de CEO por subtipos histológicos	22
1.8.1 Seroso Limítrofe.....	22
1.8.2 Carcinoma Seroso de Bajo Grado (LGSC)	23
1.8.3 Carcinoma Seroso de Alto Grado (HGSC)	23
1.8.4 Cáncer de Ovario Endometriode.....	24
1.8.5 Cáncer de Ovario Mucinoso.....	24
1.8.6 Cáncer de Ovario de Células Claras.....	25
2. ANTECEDENTES.....	25
2.1 E-cadherina como marcador de la progresión del CEO	25
2.1.1 Estudios que no apoyan la utilización de E-cadherina como marcador de progresión tumoral	26

2.1.2 Estudios que apoyan la utilización de E-cadherina como marcador de progresión tumoral	27
2.2 N-cadherina como marcador de la progresión del CEO	32
2.2.1 Estudios que apoyan la utilización de N-cadherina como marcador de progresión tumoral	33
3. JUSTIFICACIÓN	36
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	38
6. HIPÓTESIS	39
7. OBJETIVOS	39
7.1 Objetivo General	39
7.2 Objetivos Particulares	39
8. MATERIALES Y MÉTODOS	40
8.1 Procesamiento de las Muestras	41
8.2 Desparafinación y recuperación de antígenos	41
8.3 Inmunohistoquímica	42
8.4 Análisis Estadístico	42
9. RESULTADOS	42
9.1 Clasificación de las muestras	42
9.2 Inmunodetección de E- y N-cadherina	44
10. ANALISIS DE RESULTADOS	47
11. DISCUSIÓN	50
12. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	53
13. BIBLIOGRAFÍA	55

RESUMEN

El cáncer de ovario es la octava causa de muerte a nivel mundial en mujeres mayores de 20 años y en México ocupa el tercer lugar de muerte por cáncer ginecológico. Es importante mencionar que el 90% de los diagnósticos que se realizan son de origen epitelial y desafortunadamente se detectan en estadios avanzados por la falta de marcadores específicos que ayuden a la detección temprana. Hasta el momento no existen estudios en mujeres mexicanas sobre la posible utilización de E-cadherina (epitelial) y N-cadherina (neural) como marcadores moleculares para diagnóstico de la enfermedad, además de que los reportes de la literatura científica son controversiales. El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de expresión de E- y N-cadherina en los tumores de ovario limítrofes y carcinomas serosos, los más frecuentes en mujeres mexicanas. Este proyecto fue aprobado por las comisiones de ética de la Facultad de Medicina de la UNAM y del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología (HMEMN) de la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA). Se determinó la expresión de E- y N-cadherina mediante inmunohistoquímica en 34 muestras de tumores limítrofes (11) y carcinomas serosos (23), obtenidos de pacientes mexicanas. Se observó que la expresión de E-cadherina es mayor en los tumores limítrofes (>90%) en comparación con los carcinomas serosos (56%), mientras que la expresión de N-cadherina es mayor en los carcinomas serosos (>86%) en comparación con los tumores limítrofes (18%). Estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura, en donde la mayoría de los estudios señalan que la expresión de E-cadherina disminuye en los carcinomas serosos epiteliales de ovario. El incremento en la presencia de la N-cadherina se asocia con el proceso de progresión y metástasis del Cáncer Epitelial de Ovario (CEO). Con base en estos resultados se propone cuantificar la expresión de E-y N-cadherina juntas para ser utilizadas como marcadores predictivos de malignidad del CEO. Es importante señalar que es el primer trabajo que se realiza en tejidos tumorales de pacientes mexicanas donde se analiza la expresión de ambas proteínas.

ABSTRACT

Ovarian cancer is the eighth leading cause of death worldwide in women over 20 years of age; in Mexico it is the third leading cause of death from gynecological cancer. It is important to mention that 90% of the diagnoses that are made are of epithelial origin and unfortunately in advanced stages due to the lack of specific markers that help in early detection. So far there are no studies of this disease in Mexican women and the possible use of E-cadherin as a molecular marker for diagnosis of the disease is still controversial. The objective of the present work was to determine the frequency of E- and N-cadherin expression in borderline ovarian tumors and serous carcinomas. This project was approved by the ethics commissions of the Faculty of Medicine of the UNAM and the *Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología* (HMEMN) of the *Secretaría de la Defensa Nacional* (SEDENA). E- and N-cadherin expression was determined by immunohistochemistry in 34 samples of borderline tumors and serous carcinomas obtained from Mexican patients through a transoperative study. It was observed that E-cadherin expression is higher in borderline tumors (90.10%) compared to serous carcinomas (56.52%), N-cadherin expression is higher in serous carcinomas (percentage that increased (86.90%) compared to borderline tumors (percentage that decreased (18.10%). These results are in agreement with those reported in the literature where most studies indicate that E-cadherin expression decreases in ovarian epithelial serous carcinomas. Regarding N-cadherin, no contradictory studies were found in relation to the increase in the expression of this protein and the process of progression and metastasis of CEO. The expression of E-cadherin is higher in borderline tumors in comparison with serous carcinomas, for the expression of N-cadherin this relation is inverted, this is the first work performed in Mexican patients where the expression of both proteins in tumor tissues is analyzed. Together E- and N-cadherin could be used as predictive markers of diagnosis and malignancy of CEO.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Cáncer

El cáncer actualmente se considera un conjunto de enfermedades que provocan que algunas células del cuerpo se dañen, se multipliquen sin control y se diseminen a otras partes del cuerpo. El cáncer puede generarse en cualquier tejido, glándula u órgano del cuerpo humano, el cual, está formado por billones de células de diferentes estirpes. En condiciones normales nuestras células se multiplican mediante un proceso altamente regulado conocido como división celular, este evento es el encargado de dar origen a células nuevas, cuando las células envejecen o sufren daño en su DNA estas activan un proceso de muerte celular programada (apoptosis) y se da paso a células nuevas que las reemplazan. Algunas veces dicho evento no se da en el orden antes mencionado, lo que provoca la formación de células anormales o dañadas, por lo tanto, se multiplican cuando no deberían hacerlo. Estas células anormales o dañadas generalmente provocan la formación de tumores, los cuales, son acumulaciones anormales de tejido y se pueden clasificar en malignos (cancerosos) y benignos (no cancerosos). Los tumores cancerosos se caracterizan principalmente por tener la capacidad de diseminarse o invadir tejidos u órganos cercanos, aunque las células cancerosas que forman los tumores cancerosos también pueden llegar a diseminarse a otros tejidos u órganos distantes del cuerpo y formar tumores secundarios, este proceso se conoce como metástasis. Los tumores benignos no se diseminan a los tejidos u órganos cercanos. Es importante mencionar que cuando se extirpan los tumores no cancerosos, no suelen reaparecer, mientras que los tumores cancerosos generalmente reaparecen después de un periodo libre de la enfermedad (Hausman, 2019).

1.1.1 Epidemiología del Cáncer

De manera general el cáncer es una enfermedad que hoy día padecen un gran número de personas a nivel mundial, dicha enfermedad puede presentarse de igual forma en hombres y mujeres, sin importar la edad o la raza del paciente. Es

importante mencionar que el cáncer representa uno de los gastos más fuertes para la salud pública de todos los países; a nivel mundial se calcula que existen 14.9 millones de casos activos, lo que supone 8.2 millones de muertes y que lamentablemente 196.3 millones de personas sufrirán de manera permanente alguna discapacidad asociada a tratamientos o procesos médicos que están relacionados con el combate a esta enfermedad (Sung et al., 2021).

1.1.2 Epidemiología del Cáncer de Ovario

De manera específica el Cáncer de Ovario (CO) registró 295,414 nuevos casos a nivel mundial y alrededor de 180,000 muertes en el año 2020 siendo los países occidentales los que poseen la mayor incidencia y letalidad de esta enfermedad (Lee et al., 2019). El CO es la octava causa de muerte por cáncer en mujeres mayores de 20 años y la segunda por causa ginecológica. En México se reportaron 4759 nuevos casos y 2765 muertes ese mismo año (Sung et al., 2021), de todos los tipos de cáncer que se desarrollan en el ovario el que se diagnostica con mayor frecuencia es el de origen epitelial, ocupando el 90% total de los casos, seguido por los de variedad de línea germinal y tumores de estroma (Jayson et al., 2014). Desafortunadamente el Cáncer Epitelial de Ovario (CEO) es detectado frecuentemente en estadios avanzados, por tal motivo, esta enfermedad posee las tasas más bajas de supervivencia y gran parte de la investigación actual se centra en la prevención y detección temprana (Jia et al., 2018); las pacientes que padecen CEO en estadios tempranos presentan síntomas diversos e inespecíficos como: distensión abdominal, dolor abdominal o pélvico, oliguria, poliuria, anuria, agotamiento, meteorismo, amenorrea, dismenorrea, galactorrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, lumbalgia y cólico nefrítico, debido a esto en la mayoría de los casos la enfermedad es confundida con síndrome de colon irritable, enfermedad de Crohn, gastroenteritis, cistitis aguda e infecciones vaginales (Sung et al., 2021). Se presume que el CEO es diagnosticado de manera tardía debido a que los médicos realizan diagnósticos equivocados propiciados entre otras cosas por la falta de marcadores biológicos específicos que ayuden a la temprana y certera detección de la enfermedad, es muy importante mencionar que el diagnóstico temprano del CEO condiciona la sobrevida libre de la enfermedad (Hui et al.,

2013), ya que, a pesar de que cerca del 80% de los casos detectados de manera tardía responde al tratamiento primario, entre el 60 y 70% de las mujeres presenta una recaída que se vuelve refractaria a la quimioterapia, esto conduce a que los especialistas médicos realicen a las pacientes una cirugía de cito reducción que en la mayoría de los casos conlleva a que se acelere el proceso de metástasis, con esto se impacta de manera negativa en la recuperación y pronóstico de las pacientes (Puttabyatappa & Padmanabhan, 2018).

1.2 Estructura de los Ovarios.

Los ovarios son las glándulas sexuales femeninas, se encuentran ubicados en la parte baja del abdomen dispuestos uno a cada lado del útero. Son estructuras encargadas de producir ovocitos, por lo tanto, son una pieza fundamental para el proceso de la reproducción en un gran número de especies, también son los órganos encargados de sintetizar las hormonas (estrógenos y progesterona) que aseguran un adecuado funcionamiento de todos los órganos sexuales. En la composición de los ovarios se pueden distinguir tres zonas denominadas epitelio superficial, corteza y medula ovárica (Kurman & Shih, 2010).

1.2.1 Epitelio Superficial Ovárico (ESO)

Es el tejido más superficial que se puede distinguir en los ovarios y es el encargado de recubrir y delimitar al ovario, hasta ahora no se le ha atribuido alguna otra función específica, sin embargo, presenta gran relevancia ya que se encuentra altamente relacionado con diversas patologías ginecológicas; entre ellas el cáncer epitelial de ovario, que es la patología diagnosticada con mayor frecuencia y el más letal de los carcinomas ováricos (Boron & Boulpaep, 2012).

1.2.2 Corteza Ovárica

La corteza ovárica o región cortical está localizada justo debajo del epitelio superficial ovárico y rodea a la médula, es en esta región donde se encuentran contenidos los folículos ováricos que están incluidos en el tejido conjuntivo. En la etapa reproductiva de la mujer estos folículos pueden ser blancos y son los encargados de la síntesis de progesterona, también pueden distinguirse folículos

en distintas etapas de desarrollo, cuerpos lúteos y el folículo ovárico, que es considerado como la unidad morfológica y funcional del ovario ya que es responsable de la maduración del ovocito y la producción de hormonas esteroides sexuales. De tal manera que al inicio de cada ciclo reproductivo de la mujer, los folículos comienzan una serie de cambios en su desarrollo y maduración, en la primera etapa de este proceso participa el folículo primordial, el cual presenta una sola capa de células aplanadas que rodean al ovocito primario; a medida que pasa el tiempo estas células van cambiando su conformación de planas a cuboides hasta formar un estrato multilaminar, es en esta fase que el folículo es denominado como primario, seguido de los de tipo preantral o secundarios, los cuales se distinguen por la presencia de líquido folicular entre las células de la granulosa, las cuales son las responsables de la síntesis de 17β -estradiol (E_2); en la periferia de dichos estratos celulares se encuentra la teca, que se divide en la teca interna (productora de andrógenos, sustratos para la síntesis de estrógenos) y teca externa, la cual aísla al folículo en crecimiento del estroma ovárico. Una vez alcanzada la maduración tanto del ovocito secundario como del folículo, este se denomina como terciario o de D'Graaf, el cual es el responsable de la liberación del ovocito maduro durante la ovulación; no obstante, aquellos folículos que no alcancen la madurez entran en un proceso de atrofia denominado atresia folicular (Boron & Boulpaep, 2012).

1.2.3 Médula Ovárica

La médula del ovario o región medular se divide en: médula yuxtacortical (ubicada por debajo de la corteza) y médula profunda, esta región se encuentra en el centro del ovario y se compone de tejido conjuntivo laxo y de vasos sanguíneos tortuosos, contiene vasos linfáticos y nervios (Boron & Boulpaep, 2012).

1.3 Cáncer de Ovario

El cáncer de ovario es una enfermedad que se origina en las gónadas femeninas (ovarios) y al igual que otros tumores malignos se puede producir por alteraciones dadas a nivel genético que ocasionan el crecimiento y proliferación celular anormal

y descontrolada, pero es muy importante mencionar que actualmente no se conoce el mecanismo específico que induce la generación de dicha enfermedad, incluso, se le ha denominado el asesino silencioso, porque los síntomas se presentan en estadios avanzados, por lo que es muy difícil tratarlo de manera eficiente pues, con el diagnóstico tardío se condiciona de manera negativa la recuperación de las pacientes (Prat et al., 2005).

Actualmente, se considera que el cáncer de ovario agrupa a enfermedades molecular y etiológicamente distintas que comparten una misma localización anatómica, presentan características clínicas propias y responden de manera diferente a los tratamientos. Los tumores ováricos de origen epitelial representan aproximadamente el 90% del total de los casos de dicha enfermedad la clasificación en subtipos está basada en su aspecto histopatológico, siendo los más frecuentes los carcinomas serosos de alto grado (70%), endometrioides (10%), de células claras (10%), serosos de bajo grado (5%) y mucinosos (3%) (Duska & Kohn, 2017).

El origen de los carcinomas de ovario es complejo y hasta la fecha no se ha logrado dilucidar de manera exacta. Hasta el momento sabemos que solo menos del 10% del total de los casos se asocian a mutaciones en los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *P53*, *Rb* y en oncogenes como *K-RAS* y *B-RAF* que son encargados de activar vías de señalización en las que intervienen las proteínas cinasas activadas por mitógenos o MAPK (Stewart et al., 2019). Por otra parte, estudios epidemiológicos asocian a los esteroides con el desarrollo del cáncer epitelial de ovario; la nuliparidad, las terapias de reemplazo hormonal y el síndrome de ovario poliquístico son factores que aumentan el riesgo de presentar la enfermedad, mientras que el embarazo y el uso de anticonceptivos hormonales que contienen progesterona (P4) se consideran factores protectores para este tipo de neoplasia (Kossai et al., 2018).

Los estrógenos, andrógenos y progesterona actúan a través de sus receptores nucleares, el Receptor de Estrógenos (RE), Receptor de Andrógenos (RA) y

Receptor de Progesterona (RP) respectivamente. Es importante mencionar que el RA es el más abundante de los tres receptores seguido en frecuencia por RE y RP. Trabajos anteriores realizados en nuestro laboratorio reportan que en las pacientes mexicanas el RA es el receptor que se expresa con mayor frecuencia en el 54% de los casos, seguido de RP (49%) y en tercer lugar RE (39%); lo cual indica que cada subtipo tiene un perfil particular de expresión de estos receptores (Gómora et al., 2018). Existe una hipótesis sobre la activación intracelular de moléculas de señalización, que se complementa con la presencia aumentada de los receptores a estrógenos, andrógenos y progesterona en las células tumorales. Recientemente ha sido reportado que los esteroides sexuales, actuando a través de sus receptores, pueden inducir la transición epitelio mesénquima (TEM), un proceso previo a la metástasis caracterizado por cambios en la expresión genética y la pérdida del fenotipo epitelial (Mizushima & Miyamoto, 2019).

1.4 Transición Epitelio Mesénquima (TEM)

La TEM es un elemento esencial y altamente regulado para las etapas tempranas del desarrollo embrionario (Tanaka & Ogishima, 2015); sin embargo, hoy sabemos que la desregulación de la TEM se asocia con muchos tipos de fibrosis y con procesos de progresión oncogénica (Mani et al., 2008). La TEM es un evento previo a la metástasis, en este proceso las células epiteliales pierden su fenotipo como consecuencia de la disminución en la expresión de las proteínas encargadas de la adhesión célula-célula y la sobreexpresión de otras proteínas que ayudan a la remodelación del citoesqueleto celular. Las proteínas que forman las uniones intercelulares se desensamblan en su dominio extracelular, especialmente la E-cadherina (cadherina epitelial de uniones adherentes) y las ocludinas (uniones estrechas) en este proceso también están implicadas las citoqueratinas (componentes de los filamentos intermedios) y la N-cadherina (cadherina neural), esta última asociada con la reorganización del citoesqueleto de actina que ocasiona el cambio morfológico de las células epiteliales y el anclaje de las células malignas a la matriz extracelular para posteriormente degradarla e infiltrarse mediante el líquido peritoneal como sucede en el caso específico del cáncer

epitelial de ovario dichas modificaciones favorecen la migración, la resistencia a los estímulos apoptóticos, la invasión y la posterior metástasis de las células tumorales (Klymenko et al., 2017; Moffitt et al., 2019).

Las células cancerosas derivadas de un proceso de TEM adquieren propiedades de una célula madre lo que les confiere una marcada resistencia a los tratamientos quimioterapéuticos, así como una mayor capacidad para migrar e invadir a través de la degradación de las proteínas de la matriz extracelular (Olde & Leeb-Lundberg, 2009) proceso que es catalizado por las metaloproteinasas de matriz extracelular o MMP's por sus siglas en inglés, específicamente por los tipos MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10 y MMP-11. La TEM también se asocia con un cambio en la expresión de E-cadherina por N-cadherina, los filamentos intermedios, queratinas y vimentina (Mani et al., 2008). La disminución o pérdida de expresión de la proteína E-Cadherina y la sobreexpresión de N-cadherina son acontecimientos que se presentan con mucha frecuencia durante la progresión del cáncer y se suscitan en varios tipos como el de próstata, páncreas, riñón, hígado y ciertos tipos de cáncer de mama (por ejemplo, el carcinoma lobulillar) esto se puede atribuir a mutaciones en ciertos genes, la regulación negativa de la transcripción de estos genes debido a la metilación o a la inhibición de la transcripción del gen estimulada por la activación de ciertas vías de señalización, que resultan en la activación de represores de la transcripción de E-Cadherina y activación de promotores de N-cadherina tales como los factores de transcripción Snail-1, Snail-2, SLUG y Twist1 (Klymenko et al., 2017).

La TEM también ha sido implicada como un evento importante durante la recurrencia del tumor, así como en la resistencia a los inhibidores de los receptores de diversos factores de crecimiento, principalmente el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Actualmente la TEM es considerada como un interruptor que permite a las células benignas, no invasivas y no metastásicas adquirir la capacidad invasiva e infiltrante en el tejido circundante para genera metástasis. Múltiples procesos de TEM que tienen lugar en el mismo

tiempo y espacio pueden amplificar la progresión del tumor y la metástasis en modelos experimentales (Loret et al., 2019).

Otra característica clave del proceso de TEM es la regulación negativa de la E-cadherina que está asociada con el incremento en la expresión de Cadherina Neural (N-Cadherina) (Dochiț et al., 2019). Los cambios observados en las Cadherinas favorecen la capacidad de superar la anoikis, una muerte celular programada inducida por el desprendimiento celular de la matriz extracelular (MEC), también se asocia con la adquisición de un fenotipo mesenquimal y confiere un comportamiento celular invasivo, todas estas características les concede a las Cadherinas un potencial como posibles marcadores tumorales de estadios tempranos y la posibilidad de generar nuevos blancos terapéuticos para contrarrestar la enfermedad (Voutilainen et al., 2006).

1.5 Metástasis

El proceso de invasión por parte de las células cancerosas inicia con la penetración de estas a los tejidos circundantes, para que las células tumorales puedan iniciar la invasión es necesaria la degradación de la matriz extracelular (MEC), lo cual es mediado principalmente por las MMP's específicamente por las isoformas 2 y 9. Las MMP's son enzimas proteolíticas que actúan no sólo sobre los componentes de la matriz extracelular como la colágena, fibronectina y laminina, sino también sobre los receptores de membrana, moléculas de adhesión celular y factores de crecimiento como el EGF y el TGF β (Huang, 2018).

En el cáncer de ovario la principal forma de diseminación de las células tumorales es a través de la cavidad y líquido peritoneal debido principalmente a la falta de una barrera anatómica. La diseminación peritoneal de las células de cáncer de ovario se basa en la capacidad que adquieren de agregarse en estructuras multicelulares (esferoides), mediante las cuales, las células tumorales pueden sobrevivir en suspensión, posteriormente adherirse e infiltrarse en el revestimiento mesotelial del peritoneo. El establecimiento de estas células en la cavidad abdominal se asocia con la formación de ascitis (acumulación de líquido en la

cavidad peritoneal) y es responsable de la mayor parte de morbilidad y mortalidad en el cáncer de ovario (Heintz et al., 2006).

1.6 Etiología del Cáncer Epitelial de Ovario

El CEO es una enfermedad que surge en el epitelio superficial ovárico, siendo este subtipo el más común de los tumores malignos de ovario y presenta una elevada letalidad atribuida a diversos factores tales como: detección tardía, diagnóstico erróneo, falta de biomarcadores de diagnóstico, alta recidiva (reaparición del cáncer) y resistencia a tratamientos con fármacos quimioterapéuticos (taxoles y platinos)(Kurman & Shih, 2010). Un aspecto muy importante de esta enfermedad es que las pacientes presentan síntomas inespecíficos que pueden llevar a los médicos a diagnosticar de forma errónea otra enfermedad entre estos síntomas podemos mencionar: inflamación a nivel de las fosas iliacas y endogastro, cólico nefrítico, disfagia , dispepsia , poliuria , ascitis ovárica y en la mayoría de los casos los síntomas son muy similares a otro tipo de enfermedades, principalmente las que involucran a la cavidad abdominal, tales como indigestión, colitis y enfermedad de Crohn (Schüler et al., 2013) por lo que no se sospecha del cáncer de ovario como primera opción y en la mayoría de los casos, lamentablemente, se diagnostica la enfermedad en estadios avanzados, cuando el proceso de metástasis esta activo y la enfermedad ha generado un tumor secundario en un órgano distante o diferente al ovario (Malek & Tchernitsa, 2010).

Por otra parte, estudios realizados con anterioridad en tumores ováricos, reflejan que cada subtipo tumoral responde de manera diferente a los tratamientos con los que se cuenta hoy día, por lo que una caracterización más detallada de dicha neoplasia es crucial para determinar un tratamiento efectivo, oportuno y menos invasivo, que permita a las pacientes alargar la sobrevivida libre de enfermedad (Mungenast & Thalhammer, 2014).

1.7 Estadios del CEO

De acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia o FIGO, los tumores ováricos se clasifican con base en las células que les dan origen,

estadio y nivel de diseminación. En la actualidad la clasificación de los estadios de la enfermedad se basa en cuatro principales etapas:

- Tipo I: se agrupan los tumores menos agresivos debido a que la masa tumoral se encuentra localizada en uno o ambos ovarios.
- Tipo II: se consideran ovarios y cavidad pélvica invadidos
- Tipo III: se considera la invasión en ovarios, cavidad pélvica, formación de implantes en peritoneo y metástasis a nivel de nódulos linfáticos.
- Tipo IV: se determina cuando existe una metástasis distal hacia diversos órganos, específicamente hígado y pleura derecha (Duska & Kohn, 2017).

1.8 Clasificación de CEO por subtipos histológicos

El CEO se clasifica de acuerdo con sus características histopatológicas, siendo esta la clasificación más aceptada hasta el momento a nivel mundial, dichas características presentan diferentes índices de prevalencia tanto a nivel nacional como a nivel mundial, los subtipos que se presentan en mayor frecuencia en las mujeres mexicanas, son los tumores serosos de alto grado o HGSC por sus siglas en inglés (70%), el de tipo endometriode (10%) el de células claras (10%), el mucinoso (3%) y el carcinoma seroso de bajo grado o LGSC (5%) (Jayson et al., 2014). A continuación, se describen con mayor detalle cada uno de estos subtipos del CEO.

1.8.1 Seroso Limitrofe

Este tipo de tumores ováricos se caracterizan por presentar masas semejantes a un quiste, los cuales, pueden llegar a medir desde dos hasta veinticinco centímetros dependiendo de la paciente. En este tipo de tumores es muy frecuente encontrar atipia nuclear y en algunos casos también se puede observar la estratificación del epitelio, también es común detectar proyecciones micropapilares, polimorfismo celular y gran actividad mitótica (más de doce mitosis por campo). Es muy importante mencionar que este tipo de tumores no se considera propiamente como un carcinoma, debido a que no hay invasión por parte de las células epiteliales al estroma como en otros tipos de tumores ováricos

que pertenecen al mismo subtipo (LGSC y HGSC); en ciertos casos se ha observado que pueden tener lugar implantes en la cavidad peritoneal, pero las células que componen este tipo de tumores no presentan propiedades metastásicas e invasivas, por lo que el pronóstico de supervivencia a este tipo de tumor es mayor en comparación con los carcinomas serosos (Pignata et al., 2019).

1.8.2 Carcinoma Seroso de Bajo Grado (LGSC)

Estos tumores también poseen un aspecto de quiste y lo que los diferencia con los carcinomas de alto grado es que en estos tumores no se observa abundante proliferación celular (menos de doce mitosis por campo), aunque también se puede observar la formación de micropapilas, lo cual, denota la infiltración al estroma por parte de las células epiteliales conformando un estrato de aproximadamente 3 milímetros de grosor. Cabe mencionar que específicamente en este subtipo, existe una variante conocida como psamomatosa siendo la característica principal que se pueden apreciar cuerpos de psamomma y que estos ocupan más del 70% del tejido que compone el tumor (Kuroki & Guntupalli, 2020).

1.8.3 Carcinoma Seroso de Alto Grado (HGSC)

Este tumor es el subtipo que se presenta con mayor frecuencia representando alrededor del 70% del total de los diagnósticos de esta enfermedad y está caracterizado principalmente por presentar mutaciones en la proteína p53, siendo esta una proteína muy importante para la regulación del ciclo celular. Hasta el momento el origen de este tipo de tumor se había asociado con mayor frecuencia al epitelio superficial ovárico, pero la evidencia publicada de manera reciente sugiere que las células cancerosas también pueden tener su origen en la fimbria de la trompa de Falopio, dicho evento explica la semejanza histológica que poseen ambos tipos de tejido y por esto se le designa de tipo seroso. De acuerdo con lo antes mencionado se ha propuesto que este tipo de carcinomas podrían estar altamente relacionados con lesiones que tienen lugar específicamente en el tejido epitelial tubárico y esto indica el posible origen del tumor. Por lo general al momento de que se diagnostican estos tumores, las células cancerosas que

componen al tumor se encuentran diseminadas en tejidos y órganos distintos y distantes al cual se originaron, diferencia importante que existe entre este subtipo y el subtipo limítrofe, el cual, no suele invadir otros estratos tisulares (como el estroma) (Haunschild & Tewari, 2021).

1.8.4 Cáncer de Ovario Endometriode

Es un tumor ovárico que se presenta de manera muy poco frecuente y esta caracterizado principalmente por presentarse como una masa pélvica redondeada u ovalada que comúnmente están cubiertas por un epitelio estratificado el cual, no secreta mucina y los márgenes del lumen se encuentran bien definidos. Al igual que en los carcinomas seroso de alto grado en este tipo de tumores se han reportado mutaciones en p53 con la única diferencia de que los tumores del tipo endometriode se caracterizan por asemejarse histológicamente al tejido del endometrio. Estos tumores se pueden presentar de manera bilateral y cerca del 25% de los casos se asocia con la presencia de cáncer en el endometrio, aunque frecuentemente también están asociados con la endometriosis (Duska & Kohn, 2017).

1.8.5 Cáncer de Ovario Mucinoso

El cáncer de ovario mucinoso es un tumor grande y generalmente unilateral, se caracterizan por tener grandes cúmulos citoplasmáticos de mucina y por presentar una superficie lisa, aunque también se pueden observar regiones que contienen pequeños quistes e histológicamente poseen un patrón de crecimiento papilar y restos de tejido necrótico. A menudo las pacientes afectadas solo presentan como síntomas dolor pélvico o problemas gastrointestinales. Este tumor se diagnostica comúnmente en etapas tempranas y es extremadamente raro, ya que solo representa el 2% del total de los diagnósticos de los carcinomas epiteliales de ovario, de acuerdo con lo antes mencionado este tumor está ampliamente relacionado con cánceres de tipo gastrointestinal como colon y estómago, se presume que su origen pudiera estar en estos tejidos y a partir de ahí realizar la metástasis al ovario (Costa et al., 2010).

1.8.6 Cáncer de Ovario de Células Claras

Es una neoplasia ovárica que se presenta con muy poca frecuencia, está compuesta por células claras y eosinofílicas, de manera macroscópica se presentan como una masa típicamente de manera unilateral que se ha asociado ampliamente con la endometriosis al igual que el del subtipo endometriode, este tipo de tumores se diagnostican en etapas tempranas sin embargo, las pacientes que padecen este tipo de tumor tienen la particularidad de no responder de manera adecuada a los tratamientos clínicos y quimioterapéuticos (Kurman & Shih, 2010).

2. ANTECEDENTES

2.1 E-cadherina como marcador de la progresión del CEO

En los tumores sólidos, como es el caso del cáncer de ovario, la pérdida de contactos celulares tanto célula-célula como célula-lamina basal contribuye a la distorsión de la arquitectura epitelial normal, la pérdida de la polaridad celular y el desprendimiento de las células de su lamina basal por lo tanto se promueve la movilidad y diseminación de las células cancerosas. Entre las proteínas implicadas en la adhesión de las células epiteliales, se encuentra la E-cadherina que desempeña un papel clave en la formación de las uniones adherentes entre célula-célula. El gen que codifica la E-cadherina humana, llamado *CDH1*, da origen a una proteína transmembranal de 120 kDa localizada en la membrana plasmática de las células epiteliales, mientras que el dominio extracelular de E-cadherina está involucrado en la adhesión celular, el dominio intracelular interactúa con el citoesqueleto de actina para generar las interacciones célula-célula por medio de proteínas adaptadoras, como son α , β y γ -catenina (Rosso et al., 2017).

2.1.1 Estudios que no apoyan la utilización de E-cadherina como marcador de progresión tumoral

La E-cadherina se ha descrito como un posible marcador predictivo de presencia progresión y pronóstico en diversos tipos de cáncer que se originan en tejidos epiteliales, ya que la expresión de dicha proteína se ha encontrado con frecuencia desregulada en estos tipos de tumores. Específicamente para el cáncer epitelial de ovario la utilización de E-cadherina como marcador predictivo de presencia, progresión y pronóstico de la enfermedad es aún controversial, aunque la mayoría de los estudios revisados como parte de una amplia investigación bibliográfica apoyan la idea de que esta proteína sea utilizada como tal.

En 1997 Sundfelt y colaboradores publicaron un estudio donde analizaron la expresión celular de E-cadherina en muestras de ovarios humanos normales (12), en tumores epiteliales de ovario benignos (5), limítrofes (4) y en adenocarcinomas de diferentes estadios y grados histológicos (18) mediante inmunohistoquímica. Como resultado de estos análisis obtuvieron que los ovarios normales tenían una expresión de E-cadherina que se limitaba a los quistes de inclusión o las hendiduras revestidas por el ESO. Por el contrario, los tumores benignos y limítrofes expresaban uniformemente E-cadherina, esto también se observó en los tumores malignos de todos los estadios a pesar de su grado de diferenciación. Es importante resaltar que E-cadherina también estaba presente en las metástasis de dichos tumores y la expresión celular de esta en los quistes de inclusión de los ovarios normales y en las capas epiteliales de los tumores limítrofes indica que dicha proteína está presente en la progresión de la enfermedad por lo que concluyen que la E-cadherina no puede ser utilizada como marcador de progresión del cáncer epitelial de ovario (Sundfeldt et al., 1997).

Para el año 2010 Koensgeen y colaboradores publicaron un estudio donde también realizaron análisis de muestras procedentes de 36 pacientes mediante inmunohistoquímica (12 muestras de cáncer de ovario en estadios tempranos, muestra de cáncer de ovario metastásico y 9 lesiones ováricas benignas) y encontraron que en los tumores primarios la expresión de E-cadherina era comparable con la de los tumores metastásicos mientras que la E-Cadherina no

mostró ninguna asociación con los factores clinicopatológicos, también se encontró una correlación significativa entre el aumento del volumen de ascitis y una mayor inmunoexpresión de E-Cadherina por lo que concluyeron que la expresión de E-Cadherina no mostró ser estadísticamente significativa para la supervivencia por tal motivo, el papel de la E-cadherina como posible marcador de progresión en el cáncer epitelial de ovario sigue siendo controvertido y necesita ser dilucidado en estudios más amplios (Koensgen et al., 2010).

2.1.2 Estudios que apoyan la utilización de E-cadherina como marcador de progresión tumoral

Es importante mencionar que durante la realización de la investigación bibliográfica se encontraron más estudios en los cuales no se apoyaba la utilización de E-cadherina como marcador de progresión del cáncer epitelial de ovario, siendo los dos mencionados anteriormente los que se asemejan más al presente proyecto, pues en ellos se utilizan muestras obtenidas de pacientes y el análisis se realizó mediante la misma técnica que se utilizó en esta investigación, la inmunohistoquímica. Por otra parte, es importante resaltar la fecha de publicación de los estudios citados anteriormente pues los artículos donde se apoya la utilización de la E-cadherina como posible marcador temprano de progresión del cáncer epitelial de ovario fueron publicados en años recientes.

En contraste con lo antes mencionado se encontró que Faleiro-Rodríguez y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo donde evaluaron mediante inmunohistoquímica la expresión de E-cadherina en muestras de 104 pacientes que padecían carcinomas epiteliales de ovario en estadios primarios y correlacionaron los factores clinicopatológicos como la edad, la estadificación FIGO, el tipo histológico, la diferenciación tumoral, el aspecto de la cápsula ovárica, los implantes peritoneales y el tumor residual tras la cirugía de citorreducción. Los resultados obtenidos indicaron que, de los 104 carcinomas, se observó inmunoexpresión negativa de E-cadherina en 97 muestras (93%), mientras que las 7 (7%) restantes tenían una expresión anormal de E-cadherina,

la expresión negativa de dicha proteína predijo de manera significativa una peor supervivencia de las pacientes en comparación con la expresión positiva.

De acuerdo con sus resultados los autores concluyeron que la presencia de recidivas tras la cirugía de citorreducción y la expresión negativa de E-cadherina parecen ser marcadores útiles en pacientes con carcinomas epiteliales de ovario y podrían indicar la probabilidad de tener un resultado clínico desfavorable. Por último, se sugiere que la evaluación de la inmunoexpresión de E-cadherina puede ser un indicador pronóstico útil en el cáncer de ovario, complementario a los factores pronósticos establecidos (Faleiro-Rodrigues, et al., 2004).

Seguidamente se publica otro estudio por parte de los mismos autores donde se analizan muestras de tumores benignos las mismas muestras de tumores benignos y carcinomas serosos de ovario mediante inmunohistoquímica donde se observó que casi todos los tumores benignos expresaron E-cadherina y que la supervivencia general de 5 años fue significativamente mayor en pacientes que mostraron mayor expresión celular de E-cadherina (Faleiro-Rodrigues, et al., 2004).

Por otro lado, Cho y colaboradores publicaron un estudio donde evaluaron neoplasias ováricas de subtipo seroso mediante análisis inmunohistoquímico de 23 neoplasias serosas benignas, 40 limítrofes y 95 carcinomas, utilizando un microarreglo tisular. En los carcinomas se observó con mayor frecuencia una reducción significativa de la expresión de E-cadherina en comparación con los tumores benignos y limítrofes también se observó que la baja expresión de E-cadherina estaba correlacionada con el alto grado del tumor, la presencia de metástasis a nivel peritoneal y la baja tasa de supervivencia en las pacientes. Estos resultados sugieren que, la inmunoexpresión de E-cadherina, parece ser un marcador de pronósticos útil para los carcinomas serosos de ovario (Cho et al., 2006).

Posteriormente Yu y colaboradores investigaron la expresión de E-cadherina, Ki-67, mesotelina y sus correlaciones con las características clinicopatológicas en 41 casos de tumores serosos limítrofes, 30 muestras de tumores ováricos benignos y

30 muestras de carcinomas ováricos. Sus resultados mostraron que la tasa de expresión de E-cadherina fue significativamente menor en los carcinomas de ovario (56,7%) en comparación con los tumores serosos de ovario limítrofes (80,5%) y los tumores de ovario benignos. De acuerdo con sus resultados los autores concluyen que Ki-67, la E-cadherina y la mesotelina pueden desempeñar un papel importante en la oncogénesis y la progresión de los tumores limítrofes, mientras que las pacientes con sobreexpresión de Ki-67 y mesotelina simultáneamente con baja expresión de E-cadherina deben ser objeto de seguimiento continuo y tratamiento médico adecuado por tener una alta probabilidad de presentar recidivas del tumor (Yu et al., 2017).

Continuando con los trabajos que apoyan la utilización de E-cadherina como posible marcador de progresión en el cáncer epitelial de ovario, tenemos el trabajo que publicaron de manera reciente Bozhkova y Poryazova-Markova donde analizan de manera retrospectiva 92 casos de tumores serosos de ovario que también presentaban metástasis para determinar la expresión de E-cadherina mediante inmunohistoquímica. Obteniendo como resultado que el 65% de los tumores benignos demostraron un estado de TEM negativo, es decir, la expresión de la proteína E-cadherina no mostraba alteraciones en estos tejidos, por el contrario, se observó que la mayoría de los carcinomas mostraron un estado de TEM positivo (82%), pues la expresión de E-cadherina en estas muestras era muy baja. Con base en sus resultados los autores concluyeron que el estado positivo de la TEM (expresión reducida de E-cadherina) es una característica que se presenta en todos los carcinomas de ovario incluyendo los que presentan metástasis, pero esto no se observa en los tumores benignos serosos de ovario (Bozhkova & Poryazova-Markova, 2019).

De manera simultánea Bhuyan y colaboradores publicaron un estudio donde investigaron la expresión de E-cadherina y vimentina mediante inmunohistoquímica en carcinomas serosos y tumores mucinosos de ovario, posteriormente compararon la expresión de dichas proteínas en estos tejidos con la expresión en tumores benignos. Se analizaron muestras procedentes de 60

pacientes con diagnóstico histológico de neoplasia ovárica serosa y mucinosa obteniendo como resultados que la expresión de E-cadherina (marcador epitelial) disminuye, por el contrario, la expresión de vimentina (marcador mesenquimal) aumenta en los carcinomas serosos y los tumores mucinosos comparándolos con los tumores benignos. Los autores concluyeron que la E-cadherina puede ser utilizada como un marcador para la progresión del cáncer epitelial de ovario (Bhuyan et al., 2019).

Podemos mencionar también el trabajo que publicaron Dochiş y colaboradores en donde se investigó la inmunexpresión E-, P- y N- cadherina mediante inmunohistoquímica en 50 carcinomas serosos de ovario y se comparó con la expresión de las mismas proteínas en tumores ováricos limítrofes. En cuanto los resultados obtenidos se demostraron que la expresión de E- y P-cadherina fue significativamente superior en los tumores limítrofes en comparación con los carcinomas, por otro lado, la expresión de N-cadherina sólo estaban presentes en los carcinomas serosos, siendo significativamente superiores en los estadios avanzados de los tumores. Con base en sus resultados los autores concluyen que los carcinomas serosos de ovario expresaron E-, P-y N- en diferentes proporciones y que la expresión alterada de estas está asociado a la progresión de la enfermedad y sugieren que estas proteínas pueden utilizarse para identificar tumores con potencial de progresión y estratificar mejor a las pacientes para proporcionarles una terapia específica (Dochiş et al., 2019).

Mohanty y colaboradores publicaron de manera reciente un estudio donde investigaron porque algunos tumores no recidivan y por esto mismo las pacientes tienen una mayor supervivencia. Analizaron carcinomas serosos de alto grado y los compararon con los casos que recidivan y evaluaron la relación entre los patrones de invasión (intraquística, micropapilar y no papilar) con la expresión de E-Cadherina, para poder demostrar el papel predictivo de la recidiva que posee dicha proteína y así poder impactar de manera positiva en la supervivencia de las pacientes. Para este estudio se analizaron un total de 17 tumores que recurrieron durante los 18 meses de seguimiento y 14 casos que no recurrieron. Los

resultados mostraron que el 73% de los tumores con patrón micropapilar predominantemente recurrieron, mientras que sólo el 27% de los tumores no recurrentes mostraron este patrón. Por el contrario, se observaron patrones predominantes del patrón no papilar e intraquistico en el 71% de los tumores no recurrentes y en el 35% de los recurrentes y solo el 67,7% de los tumores expresaban E-Cadherina, también se observó que los tumores tenían una reducción de la tinción de E-Cadherina en el sitio metastásico, lo cual conduce a un mal pronóstico de la enfermedad. Los autores concluyeron que la E-cadherina puede servir como un marcador pronóstico útil para estratificar a las pacientes que padecen carcinomas serosos de alto grado en estadios avanzados (Mohanty et al., 2019).

En el mismo orden de ideas podemos citar el trabajo realizado por Sawada y colaboradores donde investigaron la expresión de $\alpha 5$ -integrina y E-cadherina que se detectaron mediante inmunohistoquímica en 107 muestras de cáncer de ovario en fase avanzada. De acuerdo con los resultados 10 de las 107 muestras (9%) tenían expresión positiva de E-cadherina. También se observó que la sobreexpresión de la integrina favorece que se active un mecanismo molecular por el cual, la pérdida de E-cadherina promueve la progresión del tumor, proporcionando una explicación de cómo la pérdida de dicha proteína aumenta la probabilidad de que las pacientes presenten metástasis (Sawada et al., 2008).

Por último, citamos el trabajo publicado por Voutilainen y colaboradores en el cual se analizaron por medio de la inmunohistoquímica la expresión de E-cadherina, β - y γ -cateninas en 305 muestras procedentes de pacientes que padecen carcinomas epiteliales de ovario en estadios primarios y 44 presentaron metástasis, al mismo tiempo esta expresión se relacionó con los factores clinicopatológicos y la supervivencia de las pacientes. La baja expresión de E-cadherina, β -catenina y γ -catenina fue especialmente frecuente en los subtipos seroso y endometriode. Los resultados mostraron que la baja expresión de E-cadherina y β -catenina a nivel celular está asociado con una diferenciación inadecuada y la presencia de metástasis en las pacientes que padecen este tipo de cáncer, por el contrario, la

expresión no alterada de E-cadherina y β -catenina a nivel celular predijo una supervivencia favorable sin recidiva. Por lo que concluyeron que los miembros del complejo E-cadherina-catenina están asociados con el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario epitelial (Voutilainen et al., 2006).

Cabe mencionar que la mayoría de los artículos consultados durante la revisión bibliográfica señalan que la expresión de E-cadherina disminuye en los carcinomas epiteliales de ovario, especialmente en los serosos. Es importante resaltar que hasta el momento no existen reportes de esta índole en mujeres mexicanas.

2.2 N-cadherina como marcador de la progresión del CEO

La N-cadherina es una molécula de adhesión celular, su ubicación es transmembranal y es codificada por el gen *CDH2*, dicha proteína posee la característica de unirse al calcio y originalmente se creía que sólo se expresaba en las células neuronales de ahí el origen de su nombre, pero los estudios más recientes han demostrado que la expresión de N-cadherina es extensa en los diversos tipos celulares que componen a los organismos. Podemos encontrar a la N-cadherina en las células endoteliales y en los pericitos que rodean las microvasculaturas, así como en una variedad de carcinomas poco diferenciados, aunado a esto cabe mencionar que también podemos encontrar a N-cadherina en diferentes tipos de uniones intercelulares, como las uniones de adherencia. Hasta el momento existen estudios donde se demuestra que la señalización iniciada por el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), es responsable de iniciar la TEM y que este evento está relacionado con la adquisición de las propiedades migratorias de las células, las cuales son el resultado de la sobreexpresión de N-cadherina y junto con esto la remodelación del citoesqueleto; los eventos antes mencionados confirman la importancia de la sobreexpresión de la proteína y la influencia que ejerce sobre esta vía. Cabe mencionar que actualmente N-cadherina tiene un papel dilucidado de manera muy clara sobre la progresión tumoral, incluso muchos autores mencionan que es un potencial blanco terapéutico para varios tipos de cáncer, específicamente los de origen epitelial y

concuerdan con la idea de que esta proteína puede ser utilizada como un posible marcador de progresión tumoral (Derycke & Bracke, 2004).

2.2.1 Estudios que apoyan la utilización de N-cadherina como marcador de progresión tumoral

En este mismo orden de ideas podemos mencionar el trabajo publicado por Shih y Yamada en el que se investigan las funciones precisas de la adhesión célula-célula en la migración celular, en las cuales, N-cadherina está altamente regulada, pues estas células móviles sobreexpresan dicha proteína. Los resultados obtenidos sugieren que la adhesión celular mediada por la N-cadherina favorece las interacciones celulares entre las células que migran en una matriz 3D, lo cual se apega más a lo que sucede fisiológicamente, pues en un sustrato 2D no se observa el mismo evento, también se demuestra que la expresión ectópica de la N-cadherina en las células epiteliales transformadas desempeña un papel muy importante en el inicio de la señalización promigratoria y proporciona una cohesión celular fuerte pero flexible, esencial para la migración celular. Los autores sugieren que la N-cadherina puede ser utilizada como un marcador de malignidad y progresión tumoral, así como un potencial blanco terapéutico para combatir la metástasis (Shih & Yamada, 2012).

Bajo el mismo contexto se puede citar el trabajo publicado por Derycke y Bracke en el cual se dilucida que las uniones celulares mediadas por la N-cadherina activan varias vías como las de Rho y las GTPasas que están involucradas en la señalización, por ejemplo, del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos o RFGF que está altamente relacionada con la progresión de varios tipos de cáncer específicamente los de origen epitelial. De acuerdo con sus resultados se afirma que la N-cadherina es promotora de la invasión celular y por tal motivo su regulación frecuentemente se encuentra al alza. La expresión de la N-cadherina en las células epiteliales induce cambios en la morfología hacia un fenotipo fibroblástico, haciendo que las células sean móviles e invasivas. Sin embargo, en algunos cánceres, como el osteosarcoma, la N-cadherina puede comportarse como un supresor tumoral. Los autores concluyen que la N-cadherina puede tener

múltiples funciones: promover la adhesión o inducir la migración dependiendo del contexto celular por lo que sugieren que se puede utilizar como un marcador útil en la progresión de los tipos de cáncer que se originan específicamente en el tejido epitelial (Derycke & Bracke, 2004).

En el estudio realizado por Ma y colaboradores se investiga la expresión del factor de transcripción Twist1 y N-cadherina mediante inmunohistoquímica en 120 casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (incluidos 68 casos con registros de seguimiento) y la expresión de ARNm de Twist1 y N-cadherina en 30 tejidos de cáncer de pulmón de células no pequeñas mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa. El papel funcional de Twist1 en las líneas celulares de cáncer de pulmón se evaluó mediante la depleción de la proteína mediada por un pequeño ARN de interferencia, seguida de análisis de apoptosis e invasión celular. Los resultados obtenidos mostraron que las muestras de cáncer de pulmón utilizadas tenían una tasa de sobreexpresión de Twist1 del 38.3% mientras que la sobreexpresión de N-cadherina se observó en el 40.83% de los tumores analizados. Además, los niveles de expresión de ARNm de Twist1 se correlacionaron con los niveles de ARNm de N-cadherina. Basándose en sus resultados los autores concluyen que la sobreexpresión de Twist1 y N-cadherina podría considerarse como biomarcadores útiles para predecir el pronóstico de los pacientes en diversos tipos de cáncer de origen epitelial, como es el caso del cáncer epitelial de ovario, además se sugiere que Twist1 podría inhibir la apoptosis y promover la invasión de las células de cáncer de pulmón, y que inhibir la expresión de dicho factor de transcripción en las células de cáncer de pulmón condujo a la inhibición de la expresión de N-cadherina (Ma et al., 2018).

Por otra parte, el trabajo que publicaron Casal y Bartolomé muestra que las moléculas de adhesión célula-célula (cadherinas) y las proteínas de adhesión célula-matriz extracelular (integrinas) desempeñan un papel fundamental en la regulación de la invasión y la metástasis del cáncer y se menciona que la mayoría de los trabajos publicados siguen centrándose en la cadherina E-y N- por el papel tan importante que tienen durante el proceso de TEM. Lo antes mencionado se

relaciona con una amplia gama de tumores sólidos con sobreexpresión o expresión "*de novo*" de la N-cadherina (gastrointestinales, ginecológicos y melanomas, entre otros), lo que sugiere que existe una gran relevancia de esta cadherina en el proceso de metástasis del cáncer. Finalmente concluyen que las evidencias apoyan el uso de la N-cadherina como un posible marcador de progresión tumoral y un blanco terapéutico mediante el bloqueo de su capacidad de funcionar como ligandos de integrinas con el fin de desarrollar nuevas curas para los pacientes que padecen un cáncer metastásico (Casal & Bartolomé, 2019).

En el trabajo publicado por Kaszak y colaboradores se menciona que en los carcinomas de origen epitelial existe un fenómeno que ellos denominan "cambio de cadherina" y definen este evento como la disminución de expresión de E-cadherina y la sobreexpresión de N-cadherina. Este "cambio de cadherina" es el resultado de la regulación transcripcional de la expresión de cadherina a través de varios factores de transcripción, como Snail1, Slug y Twist1. Estos factores actúan provocando la represión transcripcional de E-cadherina mediante la unión directa a su promotor ubicado en el ADN. Uno de los principales factores que activa la vía de señalización molecular de la TEM es TGF- β que en colaboración de otras moléculas de señalización como ILK, FAK y Src promueven que se lleve a cabo la TEM. El TGF- β en cooperación con Ras, promueve la transcripción de Snail y Slug a nivel de ADN, esto conduce a la ruptura de los desmosomas y en consecuencia de este evento la célula adquiere motilidad que sumada a la inhibición de la expresión de citoqueratina y el aumento de la expresión de vimentina confieren un fenotipo mesenquimal a las células, por último, se produce el desprendimiento celular de la lámina basal que conduce a la pérdida de la polaridad celular y la consumación del proceso de degradación de la unión célula-célula. Es importante resaltar que la serie de eventos mencionados anteriormente favorecen al proceso de diseminación celular por parte de las células cancerosas (Kaszak et al., 2020).

Continuando en el mismo orden de ideas cabe mencionar el trabajo realizado por Rosso y colaboradores donde se realizó la evaluación de la expresión de E-cadherina en una micromatriz de tejidos de cáncer epitelial de ovario. Dicho

estudio reveló que la expresión de E-cadherina puede ser empleada para discriminar entre los tumores que están en fase avanzada y los que se encuentran en fase inicial y también puede ayudar a discriminar entre tumores serosos y de otras histologías. Además, se evaluó la expresión de E-cadherina, N-Cadherina, citoqueratinas y vimentina en las líneas celulares TOV-112, SKOV-3, OAW-42 y OV-90 en condiciones independientes del anclaje para imitar la diseminación de las células tumorales ováricas, los resultados se asociaron con la agresividad celular. El análisis de los niveles de ARNm de E-cadherina, N-cadherina, citoqueratina y vimentina se realizó en 20 muestras de ascitis de pacientes con tumores serosos alto grado en fase avanzada, las cuales mostraron mayor proporción de N-cadherina respecto a E-cadherina y de vimentina respecto a citoqueratina. En particular, los niveles más altos de ARNm de N-cadherina se asociaron con niveles de Antígeno del Cáncer 125 (CA-125) superiores a 500 U/ml. En conjunto, los niveles de expresión de E-cadherina y N-cadherina resultaron relevantes para la evaluación de la progresión y la agresividad del cáncer (Rosso et al., 2017).

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica más letal, en las mujeres mexicanas es la tercera en incidencia y la segunda en mortalidad sólo por debajo del cáncer cervicouterino. Se estima que alrededor del 90% de los casos de la enfermedad se diagnostican en estadios tardíos debido a que las pacientes son diagnosticadas erróneamente con otras patologías por los síntomas diversos que presenta la enfermedad en etapas tempranas y la falta de biomarcadores que ayuden a un diagnóstico temprano y eficiente. Actualmente sabemos que el cáncer se vuelve letal cuando se presenta el proceso de metástasis que involucra la diseminación de las células cancerosas por todo el organismo y la formación de nuevos tumores en órganos distantes al órgano en el que se originó el tumor primario. El proceso de metástasis se presenta siempre en estadios tardíos o avanzados, por lo tanto, diagnosticar la enfermedad en etapas tempranas es

fundamental para comenzar el tratamiento lo más pronto posible y con esto evitar que se presente la metástasis. En el presente proyecto se planteó analizar la expresión de las E- y N- cadherinas de acuerdo con el grado de malignidad de los tumores de ovario obtenidos de pacientes mexicanas, esto nos permitiría saber si dichas proteínas pueden ser útiles como marcadores que ayuden a un diagnóstico temprano del cáncer epitelial de ovario, así como para realizar un pronóstico de las posibles recaídas de los tumores. Con el diagnóstico temprano y eficiente se busca tomar mejores decisiones clínicas, ofrecer un tratamiento adecuado para evitar que se presente la metástasis, todo en beneficio de las mujeres que padecen esta enfermedad.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En estudios previos se ha determinado que existe un proceso conocido como “cambio de cadherina” que se asocia con la pérdida de las uniones adherentes, la remodelación del citoesqueleto, la posterior obtención de movilidad con mayor capacidad de migrar e invadir por parte de las células cancerosas. Una característica principal de dicho proceso es la sobreexpresión de N-cadherina y la baja expresión de E-cadherina, dichas variaciones en la expresión de estas proteínas parece estar relacionado con el grado de malignidad que presentan los tumores. Este “cambio de cadherina” es contradictorio en el CEO, ya que hay pocos estudios donde se han cuantificado ambas proteínas y la pérdida de la E-cadherina no siempre se asocia con el grado de malignidad.

Los carcinomas serosos de ovario son el subtipo histológico más frecuente de esta neoplasia en mujeres mexicanas y la sobrevivencia de las pacientes depende del grado de malignidad y del estadio en que se encuentre dicha enfermedad al momento del diagnóstico. Asimismo, se requiere tener más información sobre la biología del tumor específicamente en la población mexicana que nos permita conocer los factores que condicionan la formación de metástasis y el tiempo de presentación de la recidiva aumentando así la sobrevida libre de enfermedad de las pacientes.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de expresión de E- y N-cadherina en los tumores de ovario seroso limítrofes y carcinomas serosos?

6. HIPÓTESIS

Si las cadherinas E y N participan en desarrollo de los tumores epiteliales de ovario, entonces su expresión se asociará con el grado de malignidad de los tumores serosos.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

Determinar la frecuencia de expresión de las proteínas E- y N- cadherina en los tumores de ovario serosos limítrofes y los carcinomas serosos.

7.2 Objetivos Particulares

1. Seleccionar los tumores ováricos serosos limítrofes y carcinomas serosos de bajo y alto grado a partir de la revisión de 50 muestras de pacientes operadas por tumor de ovario.
2. Detectar la presencia de la E-cadherina en los tumores serosos de ovario limítrofes y carcinomas ováricos.
3. Detectar la presencia de la N-cadherina en los tumores serosos de ovario limítrofes y carcinomas ováricos.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio prospectivo, longitudinal y observacional; el cual fue realizado con muestras obtenidas de pacientes que padecían tumores serosos de ovario, dichas muestras fueron incluidas en parafina y pertenecen a una colección propiedad del laboratorio de Desarrollo Gonadal del Departamento de Embriología y Genética de la Facultad de Medicina de la UNAM. Es importante resaltar que también se cuenta con la información clínica de cada una de las pacientes de las que proceden las muestras. Se logró la obtención de 50 muestras de las cuales solo 34 cuentan con diagnóstico anatómo-patológico confirmado de cáncer epitelial de ovario primario de los subtipos serosos (23) y limítrofes (11) los tumores restantes no cumplieron con los criterios de inclusión. Las 34 muestras fueron seleccionadas debido a que presentaban zonas epiteliales adecuadas para su estudio. El manejo de los tejidos se realizó de acuerdo con los protocolos establecidos para los bancos de tumores internacionales (Guadarrama et al., 2011) y fue aprobado por el Comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y el Comité de ética del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología de la SEDENA

La obtención de las muestras biológicas fue por conveniencia, tomando los siguientes criterios de inclusión:

- a) Paciente con diagnóstico positivo de CEO
- b) El tejido debe pertenecer a un tumor primario (virgen a quimioterapia).
- c) El tejido no debe ser una recidiva (reincidencia del tumor).
- d) El tejido debe estar compuesto por un porcentaje bajo tanto de tejido fibroso como de tejido adiposo.
- e) Contar con el historial clínico completo de la paciente.

8.1 Procesamiento de las Muestras

Las muestras se obtuvieron mediante un proceso quirúrgico de citorreducción y se les realizó un estudio transoperatorio para clasificar los tumores. Después de la obtención de las muestras se fijó un fragmento de estas mediante la inmersión en paraformaldehído al 4% durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de inmersión se realizaron lavados con solución amortiguadora de fosfatos (PBS) para después ser deshidratadas mediante un tren formado por diferentes concentraciones de alcohol. A continuación, se procedió a aclarar el tejido mediante dos cambios de xilol inmediatamente después se embebió el tejido en parafina para incluirlo y poder verificar la conservación de las estructuras epiteliales mediante una tinción de Hematoxilina y Eosina. Se realizaron cortes de 3µm en el micrótopo los cuales fueron colocados en laminillas cargadas; cada muestra se sometió a la inmunodetección de E y N cadherina con anticuerpos específicos para cada proteína.

8.2 Desparafinación y recuperación de antígenos

Cada una de las laminillas obtenidas se colocó en el horno durante aproximadamente doce horas a una temperatura de 57°C. Para garantizar una desparafinación total las muestras se sumergieron en xilol durante 30 minutos y se procedió a la rehidratación de los cortes mediante un tren de alcoholes en concentraciones graduales descendentes, comenzando por etanol absoluto con un tiempo de inmersión de 3 minutos cada uno, seguido por un baño de agua destilada y PBS durante el mismo tiempo.

Para la recuperación de epítomos inducida por calor se utilizó el buffer de citratos con pH de 6 dentro de una olla de presión (*Decloaking Chamber* Biocare Medical™) durante 15 minutos, una vez concluido este periodo las muestras se dejaron enfriar y realizaron tres lavados con PBS durante un tiempo aproximado de 5 minutos cada uno, posteriormente se realizó la técnica de inmunohistoquímica.

8.3 Inmunohistoquímica

Se incubaron las laminillas en H₂O₂ al 0.9% durante 10 minutos a temperatura ambiente, y para permeabilizar la membrana se ocupó PBS tritón al 1% durante 25 minutos y se bloquearon las uniones inespecíficas con suero de caballo al 5% durante 30 minutos. Se prosiguió a la colocación de los anticuerpos de interés durante toda la noche a temperatura ambiente.

Los anticuerpos primarios utilizados fueron: E-Cadherina (Cat 3195 Cell Signaling, Danvers, Massachusetts, EE. UU), N-cadherina (Cat. 14215 Cell Signaling, Danvers, Massachusetts, EE. UU).

El anticuerpo secundario utilizado fue el Mach 2 anti-conejo HRP (RHRP520 Biocare Medical™) o Mach 2 anti-ratón HRP (MHRP520 Biocare Medical™), durante 1h a temperatura ambiente, el cromógeno utilizado para revelar fue: 3,3' tetrahidrocloruro de diaminobencidina™ (DAB) y se procedió a la contratinción de los núcleos con Hematoxilina de Gill y finalmente se montaron con resina epóxica para ser observadas en el microscopio óptico de luz, por tres observadores independientes.

8.4 Análisis Estadístico

Para el análisis de los resultados obtenidos se realizó un análisis de comparación de proporciones de la expresión de cada proteína en los diferentes tipos de tumores estudiados y se utilizó la prueba de Z utilizando el programa estadístico SPSS. Las diferencias se consideraron significativas con una $p < 0.05$.

9. RESULTADOS

9.1 Clasificación de las muestras

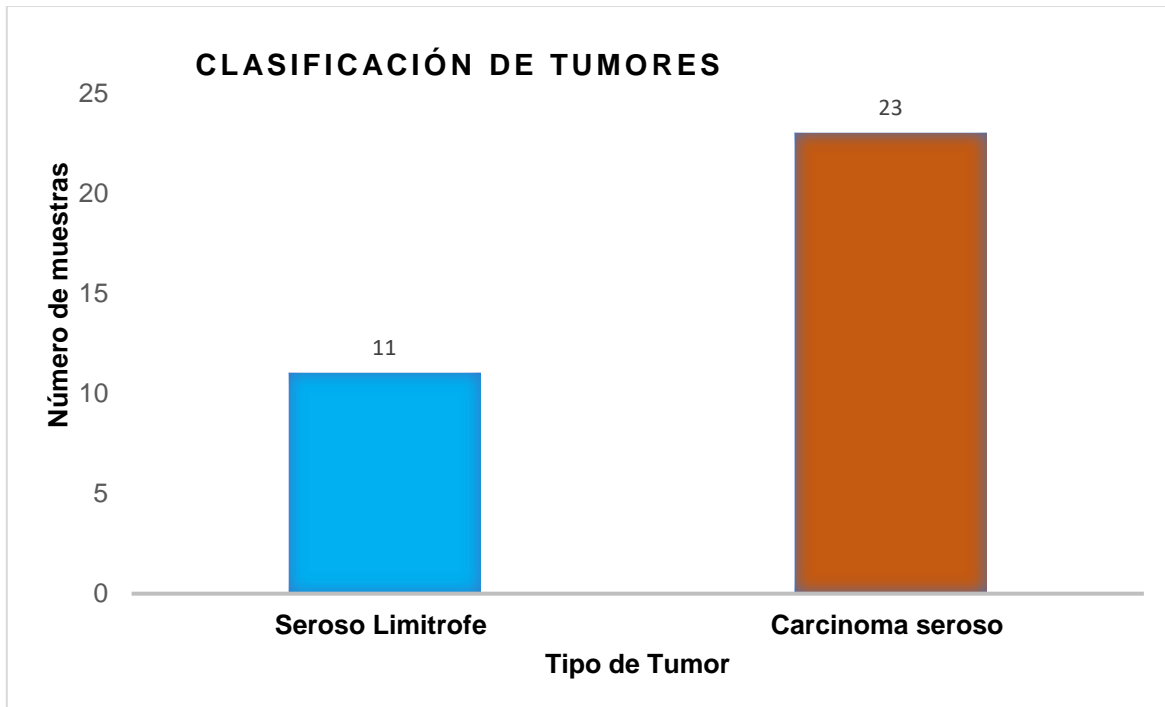
En el presente estudio se analizaron un total de 34 muestras que cumplían con todos los criterios de inclusión, de las cuales 23 fueron clasificadas como

Carcinomas Serosos. Es importante señalar que las muestras fueron obtenidas a partir de tumores de pacientes sometidas a un proceso quirúrgico de citorreducción. Con base en lo antes mencionado cabe resaltar que la recolección de muestras obtenidas mediante un proceso de esta naturaleza se dificulta por la gran cantidad de variables involucradas, por tal motivo se decidió colocar a los Carcinomas Serosos tanto de Alto y Bajo Grado en un solo grupo con la finalidad de obtener un número más representativo de muestras. En cuanto a las 11 muestras restantes fueron clasificadas como tumores Seros Limítrofes.

Clasificación Histológica	Número de muestras
Seroso Limítrofe	11
Carcinomas Serosos	23
n=	34

Tabla 1.- Clasificación de las muestras obtenidas de pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

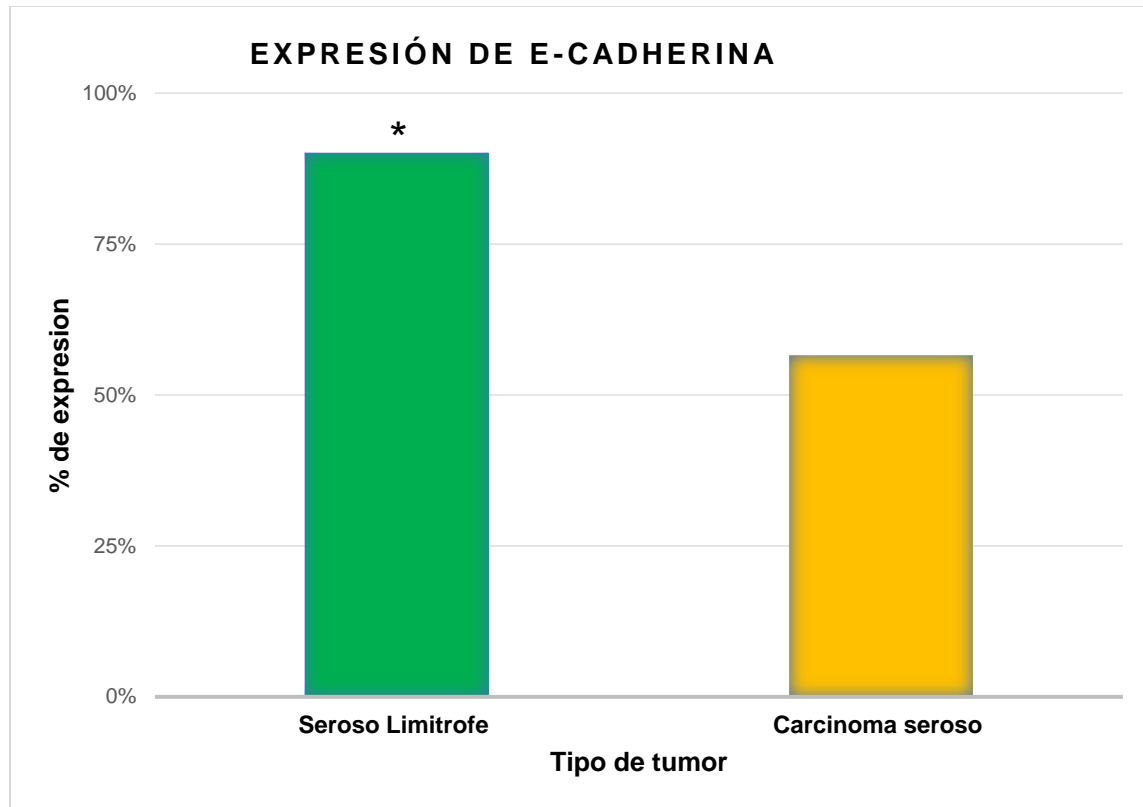
La tabla muestra la distribución de las 34 muestras obtenidas de pacientes, de los cuales 11 pertenecen al subtipo histológico seroso limítrofe y 23 al subtipo seroso.



Gráfica 1. Clasificación de los tumores de ovario por grados del subtipo histológico seroso. De los 34 tumores que cumplieron con todos los criterios de inclusión, 11 fueron clasificados como Serosos Límitrofes y 23 como Carcinomas Serosos.

9.2 Inmunodetección de E- y N-cadherina

La frecuencia de expresión de las proteínas E- y N-cadherina se analizó en las 34 muestras obtenidas a partir de los tumores antes clasificados, dichas muestras fueron procesadas mediante la técnica de inmunohistoquímica.



Gráfica 2. Porcentaje de inmunoexpresión de E-cadherina por grados del subtipo histológico seroso: límite o carcinoma. E-cadherina se expresó en 10 de 11 muestras del subtipo Seroso Límite, lo que corresponde al 90.10% y en las muestras de los Carcinomas Serosos solo se expresó en 13 de 23 muestras lo que corresponde al 56.52%. La proporción de expresión de E-cadherina es mayor en el subtipo Seroso Límite en comparación con el carcinoma seroso * $p < 0.05$.

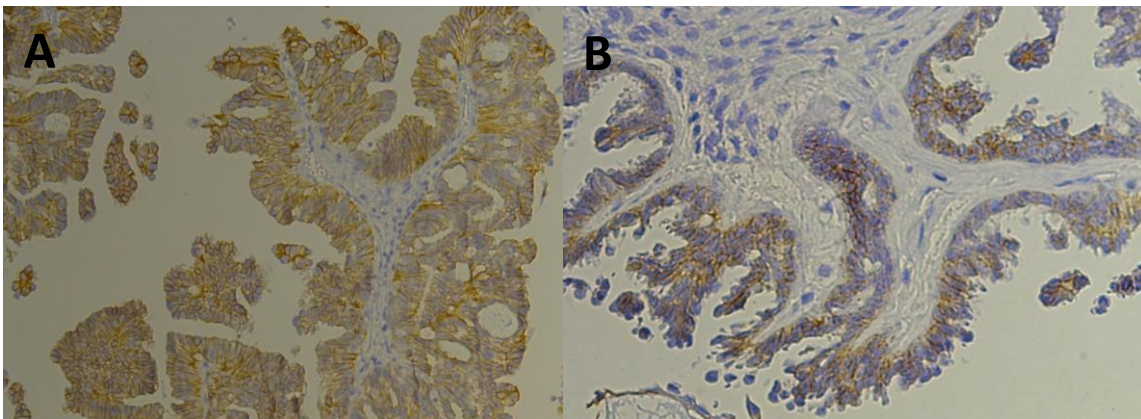


Figura 1. Inmunodetección de la proteína E-Cadherina.

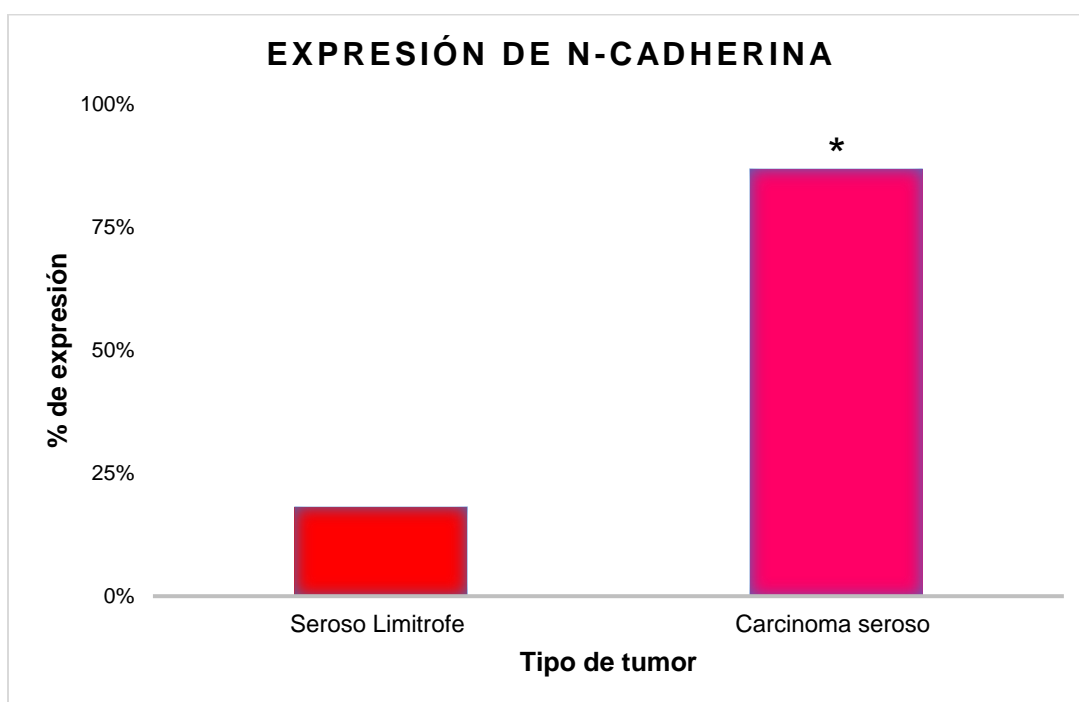
La imagen muestra los subtipos histológicos de carcinomas de ovario seroso (A) y seroso límite (B). Se pueden observar cada uno de los compartimentos tisulares (epitelio-estroma). La expresión de la proteína E-Cadherina se ubica claramente asociada a la membrana celular (marrón) pero con mucho mayor intensidad en el seroso límite en comparación con los carcinomas serosos.

Fotomicrografías obtenidas con el objetivo de 10x y 20x. Las muestras se contratiñeron con hematoxilina de Gill.

Clasificación Histológica	E-cadherina	%
Seroso Limítrofe	10/11	90.10
Carcinomas Serosos	13/23	56.52 *
n=	23/34	67.60

Tabla 2.- Porcentaje de expresión de la proteína E-Cadherina en las muestras obtenidas de pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

La tabla muestra el porcentaje de expresión de la proteína E-Cadherina por subtipo histológico. El 90.10 % de los tumores serosos limítrofes expresan E-Cadherina, en contraparte 56.52 % de los carcinomas serosos la expresan * $p < 0.05$.



Gráfica 3. Porcentaje de inmunoexpresión de N-cadherina por grados del subtipo histológico seroso: limítrofe o carcinoma. N-cadherina se expresó en 2 de 11 muestras del subtipo Seroso Limítrofe, lo que corresponde al 18.10% y en las muestras de los Carcinomas Serosos se expresó en 20 de 23 muestras lo que corresponde al 86.90%. La proporción de expresión de N-cadherina es mayor en los Carcinomas Serosos en comparación con los tumores Serosos Limítrofes * $p < 0.05$.

Clasificación Histológica	E-cadherina	N-cadherina
Seroso Limítrofe	10/11 (90.9%)	2/11(18.1%)
Carcinomas Serosos	13/23 (56.52%)	20/23 (86.9%)
n=	23/34	22/34

Tabla 3.- Porcentaje de expresión de la proteína E-Cadherina y N-Cadherina en las muestras obtenidas de pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

La tabla muestra el porcentaje de expresión de las proteínas E-Cadherina y N-Cadherina por subtipo histológico. El 90.10% de los tumores serosos limítrofes expresan E-Cadherina y los carcinomas serosos 18.1% de N-cadherina. El 56.52 % de los tumores serosos expresan E-Cadherina y el 86.9 % de los carcinomas serosos expresan N-Cadherina.

10. ANALISIS DE RESULTADOS

Al realizar la investigación bibliográfica se encontró que la baja o nula expresión de la proteína E-cadherina se asocia con la malignidad celular, la progresión tumoral, la pérdida de diferenciación, la invasión y la metástasis.

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que existe diferencia en la expresión de la proteína E- y N-cadherina de acuerdo con el tipo de tumor estudiado. Se observó que los tumores serosos limítrofes expresaron E- y N-cadherina con una frecuencia del 90% y 18% respectivamente. Por otro lado, la frecuencia de expresión de éstas mismas proteínas en los carcinomas serosos fue del 56.5% para la E-cadherina y 86.9% para la N-cadherina. El análisis de los resultados fue realizado mediante una prueba de Z obteniendo una $*p < 0.05$.

Al evaluar la expresión de cada proteína en los tumores limítrofes y los carcinomas serosos se observó que la expresión de E- cadherina disminuye en los carcinomas que son los tumores que poseen mayor grado de malignidad. En las gráficas mostradas anteriormente la expresión se muestra que la expresión de E-cadherina es aproximadamente 30% menor en los carcinomas serosos al compararlos con los tumores limítrofes. En cuanto a la expresión de N-cadherina se pudo observar

que existe una expresión 68% mayor en los carcinomas serosos en comparación con los tumores limítrofes.

Es importante mencionar que tanto E-cadherina como N-cadherina son proteínas que se expresan de manera conjunta en los tumores ováricos y que esto depende del grado de malignidad que posee el tumor de dónde proceden las muestras utilizadas en este proyecto, por lo tanto, se observó que en algunas muestras la inmunexpresión de las proteínas estaba por debajo del límite de detección.

Con base en la revisión bibliográfica se determinó que la posible utilización de E-cadherina como marcador de malignidad y progresión tumoral es aún controversial, aunque los estudios más recientes, los cuales representan la mayoría demuestran que la utilización de esta proteína como biomarcador es viable. En la mayoría de los artículos consultados se demuestra que la expresión de E-cadherina puede suprimirse a nivel celular en diversos tipos de cáncer, específicamente, los que se originan en el tejido epitelial, mediante diversos mecanismos que incluyen mutaciones a nivel génico, silenciamiento del gen a nivel epigenético, aumento del proceso de endocitosis y mediante el sistema ubiquitina-proteasoma. Estudios en el cromosoma 16q21-22 han relacionado la baja o nula expresión de E-cadherina con carcinomas gástricos, de próstata, hepáticos y esofágicos. En contraste con lo anterior las mutaciones a nivel génico de E-cadherina en el cáncer epitelial de ovario, de vejiga, colon, endometrio, pulmón y tiroides son raras, pues en estos casos, la hipermetilación del promotor es el evento epigenético asociado con la pérdida de expresión de E-cadherina en los tipos de cáncer mencionados anteriormente, pues varios supresores de la transcripción de dicha proteína se han asociado con la progresión de dichos tipos de cáncer. Para el caso concreto del cáncer epitelial de ovario, se presume que la sobreexpresión de SNAI1 está fuertemente asociada con la baja expresión del gen que traduce la E-cadherina, esto es común en el cáncer epitelial de ovario y cáncer de mamá ductal. Otros estudios demuestran que diversos mecanismos pueden alterar la expresión de E-cadherina de manera patológica como es el caso donde E-cadherina

puede ser removida de la membrana plasmática por endocitosis y se recicla en sitios encargados del contacto célula-célula. También se han descrito modificaciones a nivel postraduccionales de la E-cadherina, un caso puntual es la manosiación, proceso que es crucial para que E-cadherina conserve sus funciones adhesivas entre células epiteliales.

La activación anormal de protooncogenes como Src y EGFR provoca un aumento en la fosforilación de los residuos de tirosina en el dominio citoplasmático de E-cadherina, lo que conduce al reclutamiento de la ubiquitina ligasa y posteriormente provocar la degradación de E-cadherina mediante el proteasoma. Para el caso puntual del cáncer epitelial de ovario, las alteraciones de la expresión de E-cadherina contribuyen a la progresión tumoral y la metástasis peritoneal, donde la fragmentación de la E-cadherina mediada por la calpaína que pareciera promover la progresión del cáncer intraperitoneal. La mayoría de los trabajos consultados demuestran que la reducción de expresión y función adhesiva de E-cadherina promueven significativamente que se presente la metástasis. Por tanto, promover o regular de manera positiva la expresión de E-cadherina en la membrana celular inhibe la progresión tumoral y la presencia de la metástasis.

Caber resaltar que algunos estudios también analizaron los niveles de E-cadherina en su forma soluble como posible marcador de diagnóstico para monitorear la progresión de la enfermedad en pacientes que padecían cáncer de colon, en el caso puntual de esta enfermedad se observó que los niveles de E-cadherina soluble se asociaron con un peor pronóstico para los pacientes y que además presentaban metástasis hepáticas. Estos estudios confirman que los niveles de E-cadherina soluble están asociados con el estadio tumoral avanzado.

Se ha demostrado que la pérdida solo de E-cadherina es insuficiente para que el proceso de TEM prosiga. Diversos estudios postulan a la N-cadherina como un indicador de que el proceso de conversión celular a un fenotipo mesenquimal ha comenzado, pues mientras está se sobreexpresa E-cadherina disminuye su expresión en diversos tipos de epitelomas entre ellos el cáncer epitelial de ovario. Este proceso se ha denominado como “cambio de cadherina” y se asocia con la remodelación del citoesqueleto y la obtención de características migratorias e invasivas por parte de las células cancerosas como lo es la sobreexpresión de N-

cadherina, dicha proteína al estar presente en la membrana celular, facilita el contacto de las células tumorales con la matriz extracelular, acto seguido esta se degrada mediante las MMP's. Al conjuntarse todos los sucesos antes mencionados se abre la puerta para que las células con fenotipo mesenquimal, altamente motiles e invasivas puedan realizar el proceso de invasión mediante el líquido peritoneal y así realizar metástasis en el cáncer epitelial de ovario. De acuerdo con diversos autores la sobreexpresión de N-cadherina se puede dar mediante diversas vías de señalización como la de Wnt, FGF, Notch y NF-κB. Al contrario de la E-cadherina, el uso de N-cadherina como posible marcador de progresión tumoral y metástasis no es controversial y existe evidencia que respaldan su utilización como un biomarcador adecuado y altamente aceptado tanto de progresión como de estadificación de diversos epitelomas incluyendo el cáncer epitelial de ovario.

11. DISCUSIÓN

En la primera etapa de este estudio se realizó una investigación bibliográfica en la cual se encontró que el Cáncer de Ovario es un grupo muy heterogéneo de tumores que pueden surgir de los diferentes estratos histológicos que conforman los ovarios (epitelio superficial ovárico, corteza y medula) o de las trompas de Falopio (Duska & Kohn, 2017). Los tumores ováricos de manera muy general los podemos clasificar en dos grupos, los que se originan en el tejido epitelial y los que no tiene origen en dicho tejido, en este estudio se analizaron específicamente los subtipos limítrofe y carcinomas serosos, estos subtipos se originan en el tejido epitelial superficial que delimita al ovario. Cabe señalar que el Cáncer Epitelial de Ovario es el que se diagnostica con mayor frecuencia y es al que se le atribuyen la mayoría de las muertes relacionadas con este tipo de cáncer (Kurman & Shih, 2010). De manera general el Cáncer Epitelial de Ovario es actualmente la quinta causa principal de muertes relacionadas con cáncer a nivel mundial, lo que lo convierte en el cáncer más letal relacionado con el sistema reproductor femenino (Sung et al., 2021). El Cáncer Epitelial de Ovario es una enfermedad heterogénea

que comprende varios tipos subtipos histológicos (seroso 70%, endometriode 10%, de células claras 10% y mucinoso 3%) todos poseen características moleculares, epidemiológicas y clínicas distintas (Kossaï et al., 2018). Como ejemplo de lo anterior cabe mencionar que la incidencia del Cáncer Epitelial de Ovario es diferente a nivel mundial, en países europeos como Alemania, Francia, Holanda e Inglaterra se reporta que el subtipo más común en los diagnósticos de esta enfermedad es la del tipo endometriode. Por otra parte, en países asiáticos como China y Japón el subtipo más común del cáncer de ovario es el de células claras, lo cual indica que en este tipo de cáncer participan diversos factores que evidencian la heterogeneidad de esta enfermedad, debido a las variaciones en cada etnia y la región geográfica que pudieran influir en el desarrollo de un subtipo de carcinoma determinado (Jayson et al., 2014). En el caso puntual de México se estima que alrededor del 90% de los casos de cáncer de ovario diagnosticados corresponden al de tipo epitelial y el Carcinoma Seroso de Alto Grado representa el 70% de todas las neoplasias ováricas diagnosticadas. Desafortunadamente en nuestro país y en algunos a nivel mundial los casos de Cáncer Epitelial de Ovario se diagnostican predominantemente en un estadio avanzado con metástasis diseminadas a lo largo de toda la cavidad peritoneal, es importante recalcar que las manifestaciones de la enfermedad suelen ser confundidas con otro tipo de enfermedades o mal diagnosticadas y desgraciadamente se hacen evidentes hasta que la enfermedad está muy avanzada y es difícil tratarla con éxito. Lo antes mencionado es el resultado de que actualmente no se dispone de pruebas fiables o herramientas que ayuden al personal médico tanto de primer contacto como a los especialistas para la detección temprana de la enfermedad y las que existen son inadecuadas, inespecíficas e ineficaces para realizar una detección temprana de la enfermedad (Stewart et al., 2019). La detección temprana del Cáncer Epitelial de Ovario en una etapa que este localizada en los estadios FIGO (1A y 1B) dan como resultado un mejor pronóstico de la enfermedad, de acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer la tasa de supervivencia proyectada a cinco años para estas pacientes es de alrededor de 92%. Sin embargo, se estima que alrededor del 15% de todos los tipos de cáncer de ovario se diagnostican en estas

etapas. Las pacientes que padecen HGSC en estadio avanzado tienen el peor pronóstico para la supervivencia a cinco años pues se estima que el 32% mueren antes de este tiempo y solo el 15% supera los cinco años (Lee et al., 2019). Existen muchos estudios que evidencian que el 70% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario sufren una recurrencia de la enfermedad después del tratamiento inicial con quimioterapia, lo antes mencionado hace evidente que existe la necesidad de desarrollar herramientas para detectar el Cáncer de Ovario en una etapa temprana y con ello impactar de manera positiva en el tratamiento y la supervivencia de las pacientes. Hasta el momento las dos pruebas de detección más utilizadas a nivel clínico son la ecografía transvaginal (TVUS) y los análisis de sangre para detectar niveles elevados del antígeno del cáncer o canceroso 125 (CA125). En el caso del TVSU es difícil distinguir entre tumores malignos o benignos, pues solo se trata de un estudio de imagenología y el CA125 no suele estar elevado en el suero en el 50% de las pacientes que padecen cáncer de ovario en estadio 1, por lo que no es tan fiable, los niveles elevados y detectables de este solo se dan en estadios más avanzados. Además, los análisis de sangre que cuantifican el nivel de CA125 no son específicos para el cáncer de ovario, ya que muchos factores pueden potenciar la elevación de CA125 y a diferencia del cáncer de mama, en el cáncer de ovario no se puede utilizar una biopsia para diagnóstico por lo que la detección del cáncer epitelial de ovario requiere una cirugía invasiva para hacer un diagnóstico definitivo mediante un estudio transoperatorio el cual, suele arrojar con frecuencia falsos positivos. En este punto es importante mencionar que la prevalencia de este tipo de cáncer en mujeres postmenopáusicas es baja aproximadamente 1 en 2500 por lo que se requiere de una estrategia de detección eficaz para tener una alta sensibilidad, especificidad y por lo tanto un diagnóstico temprano y adecuado para la enfermedad (Moffitt et al., 2019; Rosso et al., 2017).

Actualmente el análisis a nivel patológico de las biopsias de tejido tumoral obtenidas mediante cirugía ha sido del estándar de oro en el diagnóstico inicial del cáncer de ovario, aunque la utilización de marcadores moleculares específicos en las biopsias comienza a ganar terreno en las investigaciones encaminadas a la

detección temprana de esta enfermedad (Kuroki & Guntupalli, 2020). En este estudio se analizó la expresión de las proteínas E- y N-cadherina en los carcinomas ováricos serosos y los tumores limítrofes, con la finalidad de compararlas entre sí y dilucidar si dichas proteínas pudieran ser utilizadas como marcadores de malignidad y diagnóstico temprano del cáncer de ovario. Las muestras que se utilizaron se obtuvieron de pacientes mexicanas. El procesamiento y manejo de las muestras se hizo de acuerdo con los protocolos internacionales establecidos para los bancos de tumores (Guadarrama et al., 2011) se cumplieron con todos los requerimientos del objetivo de estudio procurando que las muestras analizadas tuvieran zonas representativas del tejido epitelial y fueron fijadas de manera inmediata para evitar dañar el mismo, con ello se aseguró la inmunodetección tanto de proteínas de ubicación nuclear, así como de las que se encuentran en la membrana.

La expresión de E-cadherina en los carcinomas ováricos fue del 56.52% y 90.10% de para tumores limítrofes. Estas frecuencias de expresión coinciden con lo reportado en la literatura consultada. Cabe resaltar que hasta el momento no se ha reportado la expresión de estas proteínas de manera conjunta en tumores ováricos de origen epitelial y específicamente en mujeres mexicanas. Todas las ideas antes mencionadas hacen más difícil poder ofrecer terapias específicas que sean más eficientes y con menos efectos secundarios para las pacientes, por ello, es muy importante buscar marcadores moleculares de mayor especificidad que aumenten las posibilidades de un diagnóstico adecuado y temprano, el cual, es crucial para tratar exitosamente esta enfermedad.

12. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Los tumores del subtipo seroso (carcinomas) fueron los que se presentaron con mayor frecuencia (23), en comparación con los seroso limítrofes (11). El hecho de que la expresión de E-Cadherina fue mayor en los serosos limítrofes (80%) apoyan la teoría de que esta proteína es un buen marcador molecular en el CEO,

por lo que al detectarla se puede proponer un mejor pronóstico. Por otro lado, la mayor expresión de N-Cadherina en los carcinomas serosos se relaciona con el aumento en la capacidad migratoria e invasiva en el proceso tumoral y, por ende, con mayor malignidad.

Cabe resaltar que hasta el momento no se ha reportado la expresión de estas proteínas de manera conjunta en tumores ováricos de origen epitelial y específicamente en mujeres mexicanas, por lo que esto da la relevancia al presente trabajo.

Una limitante del presente estudio es el número de pacientes que se analizó, por lo que se requieren realizar estudios con el mayor número posible para demostrar que existe asociación entre la expresión de ambas Cadherinas (E y N) con los diversos grados de malignidad de los tumores de cáncer de ovario. También se debe establecer su correlación con el periodo libre de enfermedad, sobrevida total y respuesta a tratamiento de las pacientes, lo cual permitirá diseñar terapias altamente específicas, más eficientes y con menos efectos secundarios para las pacientes, que además aumenten las posibilidades de un diagnóstico temprano, lo cual es crucial para tratar exitosamente esta enfermedad.

13. BIBLIOGRAFÍA

Bhuyan, G., Arora, R., & Ahluwalia, C. (2019). Epithelial–mesenchymal transition in serous and mucinous epithelial tumors of the ovary. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 15. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_35_18

Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2012). *Medical physiology: A cellular and molecular approach*. Saunders Elsevier.

Bozhkova, D., & Poryazova-Markova, E. (2019). The Epithelial-Mesenchymal Transition, E-cadherin and Tumor Progression in Ovarian Serous Tumors. *Folia Medica*, 61, 296–302. <https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0082>

Casal, J. I., & Bartolomé, R. A. (2019). Beyond N-Cadherin, Relevance of Cadherins 5, 6 and 17 in Cancer Progression and Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), E3373. <https://doi.org/10.3390/ijms20133373>

Cho, E. Y., Choi, Y., Chae, S. W., Sohn, J. H., & Ahn, G. H. (2006). Immunohistochemical study of the expression of adhesion molecules in ovarian serous neoplasms. *Pathology International*, 56(2), 62–70. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2006.01925.x>

Costa, G., Haus, E., & Stevens, R. (2010). Shift work and cancer – considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 36(2), 163–179. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2899>

Derycke, L. D. M., & Bracke, M. E. (2004). N-cadherin in the spotlight of cell-cell adhesion, differentiation, embryogenesis, invasion and signalling. *The International Journal of Developmental Biology*, 48(5–6), 463–476. <https://doi.org/10.1387/ijdb.041793ld>

Dochiț, C. M., Stepan, A. E., Mărgăritescu, C., Florescu, M. M., & Simionescu, C. E. (2019). Immunoexpression of E-, P- and N-cadherins in ovarian serous malignant tumors. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie*, 60(4), 1215–1219.

Duska, L. R., & Kohn, E. C. (2017). The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. *Annals of Oncology*, 28(Suppl 8), viii8–viii12. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx445>

Faleiro-Rodrigues, C., MacEdo-Pinto, I., Pereira, D., Ferreira, V. M., & Lopes, C. S. (2004). Association of E-cadherin and β -catenin immunoexpression with clinicopathologic features in primary ovarian carcinomas. *Human Pathology*, 35(6), 663–669. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.01.024>

Faleiro-Rodrigues, C., Macedo-Pinto, I., Pereira, D., & Lopes, C. S. (2004). Prognostic value of E-cadherin immunoexpression in patients with primary ovarian carcinomas. *Annals of Oncology*, 15(10), 1535–1542. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh387>

Gómora, M. J., Morales-Vásquez, F., Pedernera, E., Perez-Montiel, D., López-Basave, H., Villa, A. R., Hernández-Martínez, A., Mena, E., & Mendez, C. (2018). Sexual steroid hormone receptors profiles of ovarian carcinoma in Mexican women. *Endocrine Connections*, 7(9), 1006–1012. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0158>

Guadarrama, M. M., Astegiano, E. P., Vásquez, F. M., & Herrera, M. del C. M. (2011). Bancos de tumores. *Patología Revista Latinoamericana*, 49(4), 251–256.

Haunschild, C. E., & Tewari, K. S. (2021). The current landscape of molecular profiling in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 160(1), 333–345. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.043>

Hausman, D. M. (2019). What Is Cancer? *Perspectives in Biology and Medicine*, 62(4), 778–784. <https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0046>

Heintz, A., Odicino, F., Maisonneuve, P., Quinn, M. A., Benedet, J. L., Creasman, W. T., Ngan, H., Pecorelli, S., & Beller, U. (2006). Carcinoma of the Ovary. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 95 Suppl 1, S161–S192. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(06\)60033-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(06)60033-7)

Huang, H. (2018). Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 18(10), E3249. <https://doi.org/10.3390/s18103249>

Hui, L., Zhang, S., Dong, X., Tian, D., Cui, Z., & Qiu, X. (2013). Prognostic significance of twist and N-cadherin expression in NSCLC. *PloS One*, 8(4), e62171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062171>

Jayson, G. C., Kohn, E. C., Kitchener, H. C., & Ledermann, J. A. (2014). Ovarian cancer. *Lancet (London, England)*, 384(9951), 1376–1388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62146-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62146-7)

Jia, D., Nagaoka, Y., Katsumata, M., & Orsulic, S. (2018). Inflammation is a key contributor to ovarian cancer cell seeding. *Scientific Reports*, 8(1), 12394. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30261-8>

Kaszak, I., Witkowska-Piłaszewicz, O., Niewiadomska, Z., Dworecka-Kaszak, B., Ngosa Toka, F., & Jurka, P. (2020). Role of Cadherins in Cancer—A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7624. <https://doi.org/10.3390/ijms21207624>

Klymenko, Y., Kim, O., & Stack, M. S. (2017). Complex Determinants of Epithelial: Mesenchymal Phenotypic Plasticity in Ovarian Cancer. *Cancers*, 9(8), E104. <https://doi.org/10.3390/cancers9080104>

Koensgen, D., Freitag, C., Klamann, I., Dahl, E., Mustea, A., Chekerov, R., Braicu, I., Lichtenegger, W., & Sehouli, J. (2010). Expression and Localization of E-Cadherin in Epithelial Ovarian Cancer. *ANTICANCER RESEARCH*, 6.

Kossai, M., Leary, A., Scoazec, J.-Y., & Genestie, C. (2018). Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology*, 85(1–2), 41–49. <https://doi.org/10.1159/000479006>

Kurman, R. J., & Shih, I.-M. (2010). The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory. *The American Journal of Surgical Pathology*, 34(3), 433–443. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79>

Kuroki, L., & Guntupalli, S. R. (2020). Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*, m3773. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>

Lee, J.-M., Minasian, L., & Kohn, E. C. (2019). New strategies in ovarian cancer treatment. *Cancer*, 125 Suppl 24, 4623–4629. <https://doi.org/10.1002/cncr.32544>

Loret, N., Denys, H., Tummers, P., & Berx, G. (2019). The Role of Epithelial-to-Mesenchymal Plasticity in Ovarian Cancer Progression and Therapy Resistance. *Cancers*, 11(6), E838. <https://doi.org/10.3390/cancers11060838>

Ma, Y., Zhang, H., Xiong, C., Liu, Z., Xu, Q., Feng, J., Zhang, J., Wang, Z., & Yan, X. (2018). CD146 mediates an E-cadherin-to-N-cadherin switch during TGF- β signaling-induced epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Letters*, 430, 201–214. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.05.016>

Malek, A., & Tchernitsa, O. (2010). Evaluation of targets for ovarian cancer gene silencing therapy: In vitro and in vivo approaches. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 623, 423–436. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-588-0_27

Mani, S. A., Guo, W., Liao, M.-J., Eaton, E. N., Ayyanan, A., Zhou, A. Y., Brooks, M., Reinhard, F., Zhang, C. C., Shipitsin, M., Campbell, L. L., Polyak, K., Brisken, C., Yang, J., & Weinberg, R. A. (2008). The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 133(4), 704–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027>

Mizushima, T., & Miyamoto, H. (2019). The Role of Androgen Receptor Signaling in Ovarian Cancer. *Cells*, 8(2), E176. <https://doi.org/10.3390/cells8020176>

Moffitt, L., Karimnia, N., Stephens, A., & Bilandzic, M. (2019). Therapeutic Targeting of Collective Invasion in Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), E1466. <https://doi.org/10.3390/ijms20061466>

Mohanty, S. K., Tiwari, A., Singh, C., Walsh, C., Chuang, F., Kim, E., Singh, K., & Dadmanesh, F. (2019). High-grade ovarian serous carcinomas: Significant correlation of histologic

patterns with IMP3 and E-Cadherin predicting disease recurrence and survival. *Annals of Diagnostic Pathology*, 40, 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.02.013>

Mungenast, F., & Thalhammer, T. (2014). Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 192. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00192>

Olde, B., & Leeb-Lundberg, L. M. F. (2009). GPR30/GPER1: Searching for a role in estrogen physiology. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 20(8), 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.04.006>

Pignata, S., Pisano, C., Di Napoli, M., Cecere, S. C., Tambaro, R., & Attademo, L. (2019). Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 125(S24), 4609–4615. <https://doi.org/10.1002/cncr.32500>

Prat, J., Ribé, A., & Gallardo, A. (2005). Hereditary ovarian cancer. *Human Pathology*, 36(8), 861–870. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.06.006>

Puttabyatappa, M., & Padmanabhan, V. (2018). Developmental programming of Ovarian Functions and Dysfunctions. *Vitamins and hormones*, 107, 377–422. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.017>

Rosso, M., Majem, B., Devis, L., Lapyckyj, L., Besso, M. J., Llauradó, M., Abascal, M. F., Matos, M. L., Lanau, L., Castellví, J., Sánchez, J. L., Pérez Benavente, A., Gil-Moreno, A., Reventós, J., Santamaria Margalef, A., Rigau, M., & Vazquez-Levin, M. H. (2017). E-cadherin: A determinant molecule associated with ovarian cancer progression, dissemination and aggressiveness. *PLoS One*, 12(9), e0184439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184439>

Sawada, K., Mitra, A. K., Radjabi, A. R., Bhaskar, V., Kistner, E. O., Tretiakova, M., Jagadeeswaran, S., Montag, A., Becker, A., Kenny, H. A., Peter, M. E., Ramakrishnan, V., Yamada, S. D., & Lengyel, E. (2008). Loss of E-Cadherin Promotes Ovarian Cancer Metastasis via α_5 -Integrin, which Is a Therapeutic Target. *Cancer Research*, 68(7), 2329–2339. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5167>

Schüler, S., Ponnath, M., Engel, J., & Ortmann, O. (2013). Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: A systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 287(6), 1187–1204. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2784-1>

Shih, W., & Yamada, S. (2012). N-cadherin as a key regulator of collective cell migration in a 3D environment. *Cell Adhesion & Migration*, 6(6), 513–517. <https://doi.org/10.4161/cam.21766>

Stewart, C., Ralyea, C., & Lockwood, S. (2019). Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(2), 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>

Sundfeldt, K., Piontkewitz, Y., Ivarsson, K., Nilsson, O., Hellberg, P., Brännström, M., Janson, P.-O., Enerbäck, S., & Hedin, L. (1997). E-cadherin expression in human epithelial ovarian cancer and normal ovary. *International Journal of Cancer*, *74*(3), 275–280. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19970620\)74:3<275::AID-IJC7>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19970620)74:3<275::AID-IJC7>3.0.CO;2-W)

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Tanaka, H., & Ogishima, S. (2015). Network biology approach to epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: Three stage theory. *Journal of Molecular Cell Biology*, *7*(3), 253–266. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjv035>

Voutilainen, K. A., Anttila, M. A., Sillanpää, S. M., Ropponen, K. M., Saarikoski, S. V., Juhola, M. T., & Kosma, V. (2006). Prognostic significance of E-cadherin–catenin complex in epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Pathology*, *59*(5), 460–467. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.029876>

Yu, N., Wang, N., Liu, Y. F., Li, Y. Y., & Zhang, T. G. (2017). Expression and clinical significance of Ki-67, E-cadherin, and mesothelin in serous borderline ovarian tumor. *European journal of gynaecological oncology*, *38*, 85–90. <https://doi.org/10.12892/ejgo3479.2017>



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00105

Matricula: 2193801582

Perfil de expresión de las proteínas marcadoras de Transición Epitelio-Mesénquima, E-cadherina y N-cadherina, en Cáncer Epitelial de Ovario

En la Ciudad de México, se presentaron a las 12:00 horas del día 28 del mes de junio del año 2022 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. MARIA DEL ROSARIO TARRAGO CASTELLANOS
DR. JAVIER ESTEBAN JIMENEZ SALAZAR
MTRA. MARIA JOSE GOMORA HERRERA
DR. ENRIQUE ANTONIO PEDERNERA ASTEGIANO

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION ANIMAL

DE: RENE MOSHE RIVERA ESCOBAR

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



RENE MOSHE RIVERA ESCOBAR
ALUMNO

REVISÓ
[Signature]

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBS

[Signature]
DR. JOSE LUIS GOMEZ OLIVARES

PRESIDENTA

[Signature]
DRA. MARIA DEL ROSARIO TARRAGO
CASTELLANOS

VOCAL

[Signature]
DR. JAVIER ESTEBAN JIMENEZ SALAZAR

VOCAL

[Signature]
MTRA. MARIA JOSE GOMORA HERRERA

SECRETARIO

[Signature]
DR. ENRIQUE ANTONIO PEDERNERA
ASTEGIANO