

Universidad Católica de Santa María
Escuela de Postgrado
Doctorado en Ciencias de la Salud



**Secuenciación molecular de células madre aisladas de cáncer de cuello
uterino Arequipa 2024**

Tesis presentada por el Maestro:
Talavera Inofuente, Juan Carlos
ORCID :0009-0001-3757-9330

Para optar al Grado Académico de Doctor en Ciencias de la Salud

Asesor:
Dr. Bernabé Ortiz, Julio Cesar
ORCID: 0000-0003-0313-1033

Arequipa – Perú
2025

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
ESCUELA DE POSTGRADO
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR DE TESIS

Arequipa, 23 de Enero del 2025

Dictamen: 001379-C-EPG-2025

Visto el borrador del expediente 001379, presentado por:

2017010801 - TALAVERA INOFUENTE JUAN CARLOS

Titulado:

SECUENCIACIÓN MOLECULAR DE CÉLULAS MADRE AISLADAS DE CÁNCER DE
CUELLO UTERINO AREQUIPA 2024

Nuestro dictamen es:

APROBADO

29229000 - CHOCANO ROSAS DE VIZCARRA TERESA JESUS
DICTAMINADOR



29285302 - GUTIERREZ ARANIBAR ROXANA JACQUELINE
CANDELARIA DICTAMINADOR



29203672 - ESCOBEDO VARGAS JANNET MARIA
DICTAMINADOR



29201360 - VILLANUEVA SALAS JOSE ANTONIO
DICTAMINADOR



16423061 - FERNANDEZ FERNANDEZ FERNANDO ALBERTO
DICTAMINADO



Secuenciación molecular de células madre aisladas de cáncer de cuello uterino Arequipa 2024

INFORME DE ORIGINALIDAD

20%	19%	7%	8%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	4%
2	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	3%
3	data.broadinstitute.org Fuente de Internet	2%
4	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad de Ciencias y Humanidades Trabajo del estudiante	<1%
6	docplayer.es Fuente de Internet	<1%
7	Alvarado Ortiz, Mariela. "Determinantes Sociales De La Salud y Las Inequidades En La Supervivencia De Mujeres Con cáncer De Cuello Uterino En Puerto Rico: Un Estudio Mixto Desde La teoría Ecosocial", University of Puerto Rico Medical Sciences (Puerto Rico), 2023 Publicación	<1%
8	repositorio.uasf.edu.pe Fuente de Internet	<1%
9	bindani.izt.uam.mx Fuente de Internet	

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación está dedicado a Dios, ya que es mi apoyo incondicional en todo momento y me ayuda a salir adelante en mi vida, a mi madre, porque desde el cielo sigue estando a mi lado guiándome y aconsejándome para hacer de mí una mejor persona y mejor médico, a mi sobrino por sus palabras y su compañía, a mi hija por su amor, a ti A. porque me ayudas día a día en mi vida personal y espiritual, en conclusión a todos ustedes que de una u otra manera han contribuido al logro de mis objetivos.



AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primero a Dios y La virgen María Auxiliadora porque me dieron el don de la perseverancia para poder alcanzar mi meta.

A la universidad Católica Santa María que me abrió sus puertas para ser mejor persona y mejor profesional.

A mis maestros del pregrado y ahora del posgrado que con los años se convirtieron en un ejemplo a seguir, por sus enseñanzas y su motivación a seguir adelante, sin su apoyo esto no hubiera sido posible

A mis compañeros de Doctorado, ya que con ellos vivimos los buenos y malos momentos que solo se viven en la universidad, verdaderamente amigos ahora.



EPÍGRAFE

“Cada generación, provista de los conocimientos de las anteriores, podrá prolongar constantemente una educación que desarrolle todas las facultades del hombre, y de esa manera conducir a la especie humana hacia su destino.

Entonces, imperara la justicia, y la equidad, no por obra de la autoridad pública, sino en virtud de la propia conciencia de los ciudadanos.”

INMANUEL KANT



RESUMEN

La presente investigación tuvo por objetivo determinar las características moleculares de las células madre de cáncer de cuello uterino en población arequipeña, así como evaluar mediante secuenciación masiva (RNA-seq) y análisis bioinformático, la sobreexpresión de genes y mutaciones en células madre de cáncer de cuello uterino. La metodología del estudio fue correlacional, observacional, transversal y explicativo, donde se tuvo como muestra a 3 pacientes con (CCU), el RNA total fue aislado de las biopsias de cirugías a pacientes, las mismas que fueron sometidas a secuenciación masiva mediante RNA-Seq, así mismo se recolectaron datos clínicos fenotípicos y epidemiológicos. En los resultados se identificaron los dos tipos más comunes de cáncer de cuello uterino 2 con CCU células escamosas y 1 con adenocarcinoma. Asimismo, los genes altamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, presentaron medias iguales con una significancia igual a $2,9508E-12 < 0.05$; los genes medianamente expresados se encontraron que las medias son diferentes. ($2,7751E-17 < 0.05$). Por último, los genes pobremente expresados presentaron medias diferentes, analizados mediante la prueba F y el análisis de varianza. Se concluyó que, mediante la tecnología RNA-seq de las muestras analizadas, un perfil de expresión estándar, además se encontró mutaciones en el gen Proteína Tumoral p53 Reparación del ADN. Supresor tumoral 1 y reparación del ADN. Supresor tumoral 2, las mismas que son descritas en este estudio.

Palabras clave: Genes, Cáncer de Cuello Uterino, perfil de expresión génica, mutaciones, análisis bioinformático, NGS, RNA-Seq.

ABSTRACT

The aim of this research was to determine the molecular characteristics of cervical cancer stem cells in the population of Arequipa, as well as to evaluate, through massive sequencing (RNA-seq) and bioinformatic analysis, the overexpression of genes and mutations in cervical cancer stem cells. Methodology, the study was correlational, observational, cross-sectional and explanatory, where 3 patients with (CCU) were sampled, the total RNA was isolated from biopsies of patient surgeries, which were subjected to massive sequencing by RNA-Seq, as well as phenotypic and epidemiological clinical data were collected. The results identified the two most common types of cervical cancer, 2 with squamous cell UCC and 1 with adenocarcinoma. Likewise, the highly expressed genes in cervical cancer of the patients presented equal means with a significance equal to $2.9508E-12 < 0.05$; the medium expressed genes were found to have different means ($2.7751E-17 < 0.05$). Finally, the poorly expressed genes presented different means, analyzed by F-test and analysis of variance. Concluding, by RNA-seq technology of the samples analyzed presented a standard expression profile, in addition mutations were found in the gene Tumor Protein p53 DNA Repair. Tumor suppressor 1 and DNA repair. Tumor suppressor 2, the same that are described in this study.

Keywords: Genes, Cervical Cancer, gene expression profiling, mutations, bioinformatics analysis, NGS, RNA-Seq.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
EPÍGRAFE	
RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN	1
HIPÓTESIS	3
OBJETIVOS.....	3
CAPÍTULO I.....	4
MARCO TEÓRICO	4
1. Marco teórico	5
1.1. Epidemiología.....	5
1.2. Mortalidad del cáncer de cuello uterino	5
1.3. Factores de riesgo de cáncer de cuello uterino	6
1.3.1. Virus del papiloma humano (VPH).....	6
1.3.1.3.Relación del VPH con la patología oncológica.....	9
CAPÍTULO II	15
METODOLOGÍA	15
2. Metodología	16
2.1. Lugar y tiempo de realización del estudio.....	16
2.2. Materiales, equipos y reactivos:	16
2.3. Técnicas:	17
2.4. Campo de verificación	20
2.4.1. Ubicación espacial	20
2.4.2. Ubicación temporal.....	20
2.4.3. Unidades de estudio	20
2.5. Estrategia de recolección de datos.....	21
CAPÍTULO III	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	48
CONCLUSIONES	52

RECOMENDACIONES	53
PROPUESTA	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
ANEXOS.....	63
ANEXO 1.....	64
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS Y SEGUIMIENTO.....	64
ANÁLISIS MOLECULAR DE LA MUESTRA	64
ANEXO 2.....	65
CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	65
ANEXO 3.....	67
Operacionalización de variables	67



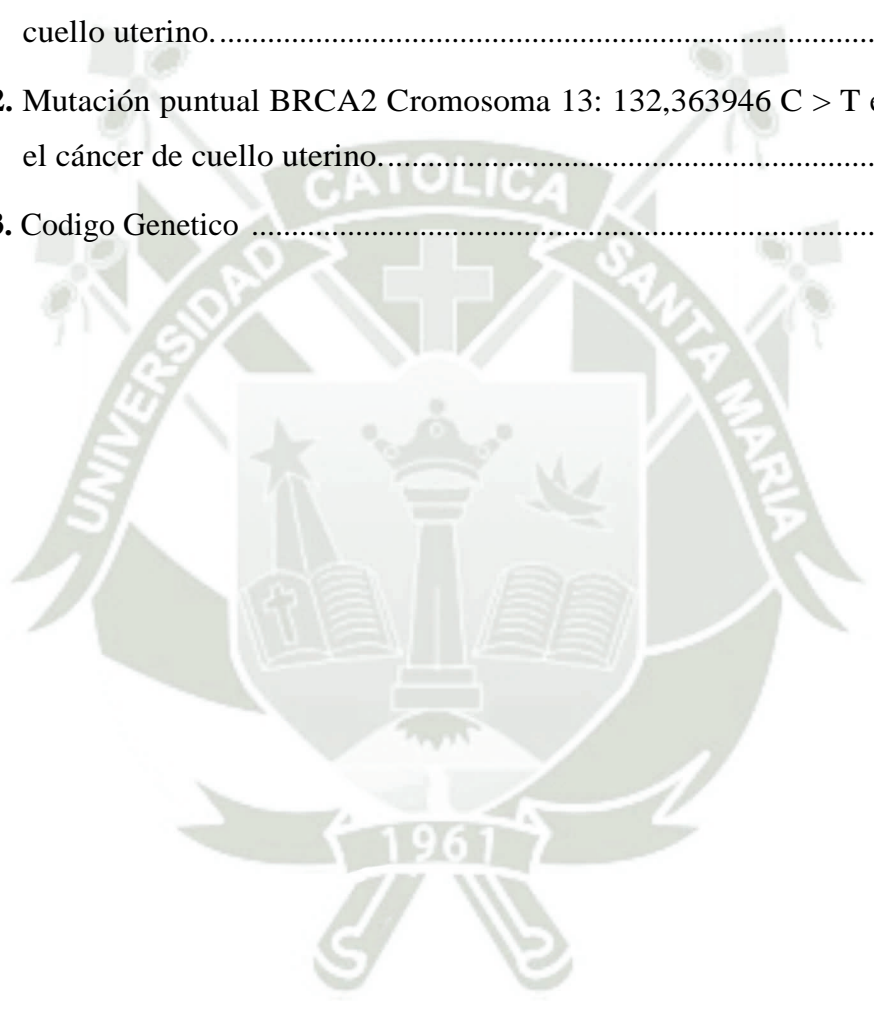
ÍNDICE TABLAS

Tabla N° 1. Patología oncológica.....	9
Tabla N° 2. Distribuciones sociodemográficas de las características fenotípicas de los pacientes con cáncer cuello uterino, Arequipa 2024.....	23
Tabla N° 3. Distribuciones ginecobstetricias de las características fenotípicas de los pacientes con cáncer cuello uterino, Arequipa 2024.....	24
Tabla N° 4. Estadígrafos para evaluar genes altamente expresados en cáncer de útero de los pacientes, Arequipa 2024	38
Tabla N° 5. Análisis de varianza para evaluar genes altamente expresados en cáncer de útero de los pacientes, Arequipa 2024.....	38
Tabla N° 6. Estadígrafos para evaluar genes medianamente expresados en cáncer de útero de los pacientes, Arequipa 2024	39
Tabla N° 7. Análisis de varianza para evaluar genes medianamente expresados en cáncer de útero de los pacientes, Arequipa 2024.....	39
Tabla N° 8. Estadígrafos para evaluar genes pobremente expresados en cáncer de útero de los pacientes, Arequipa 2024	40
Tabla N° 9. Análisis para evaluar genes pobremente expresados en cáncer de útero de los pacientes, Arequipa 2024.....	40
Tabla N° 10. Tabla de identificación de muestra y resultados de control de calidad	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mapa genético del papiloma virus tipo 16.....	9
Figura 2. Distribución de genes BRCA1 y BRCA2 en los respectivos cromosomas indicando su sitio y lugar.....	14
Figura 3. Análisis de calidad bioinformática de los resultados con NGS.....	21
Figura 4. Distribuciones sociodemográficas de las características fenotípicas de los pacientes con cáncer cuello uterino, Arequipa 2024.....	25
Figura 5. Distribuciones ginecobstetricias de las características fenotípicas de los pacientes con cáncer de cuello uterino, Arequipa 2024.....	26
Figura 6 (parte 1 de 3). Genes altamente expresados en los pacientes con cáncer de cuello uterino, Arequipa 2024.....	27
Figura 7 (parte 2 de 3). Genes altamente expresados en los pacientes con cáncer de cuello uterino, Arequipa 2024.....	28
Figura 8 (parte 3 de 3). Genes altamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024.....	29
Figura 9 (parte 1 de 3). Genes medianamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024.....	30
Figura 10 (parte 2 de 3). Genes medianamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024.....	31
Figura 11 (parte 3 de 3). Genes medianamente expresados en cáncer de útero de los pacientes con cáncer cuello uterino, Arequipa 2022.....	32
Figura 12 (parte 1 de 3). Genes pobremente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024.....	33
Figura 13 (parte 2 de 3). Genes pobremente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024.....	34
Figura 14 (parte 3 de 3). Genes pobremente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024.....	35
Figura 15. Genes altamente expresados muestra 15	36
Figura 16. Genes altamente expresados muestra 16	36

Figura 17. Genes altamente expresados muestra 17	37
Figura 18. Genes altamente expresados en promedio las tres muestras	37
Figura 19. Análisis bioinformático de los genes	43
Figura 20. Mutación puntual TP53 Cromosoma 17: 7,676,199 C > T en el Cáncer de cuello uterino.	44
Figura 21. Mutación puntual BRCA1 Cromosoma 17: 43,093,927 C > T en el Cáncer de cuello uterino.....	45
Figura 22. Mutación puntual BRCA2 Cromosoma 13: 132,363946 C > T en el Cáncer en el cáncer de cuello uterino.....	46
Figura 23. Código Genético	47



LISTA DE ABREVIATURAS

BRC1: Este gen produce una fosfoproteína nuclear de 190 kD que participa en la preservación de la estabilidad genómica y funciona como supresor de tumores.

BCR2: Se considera un gen supresor de tumores al igual que BRCA, es un gen codificador de proteínas

TP53: Este gen es responsable de codificar una proteína supresora de tumores que incluye dominios para la activación transcripcional, oligomerización y unión al ADN. La proteína producida por este gen reacciona a diferentes formas de estrés celular para modular la expresión de genes diana, lo que a su vez desencadena procesos como la detención del ciclo celular, la senescencia, la apoptosis, la reparación del ADN o alteraciones en el metabolismo.

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

NGS: Next Generation Sequencing (Secuenciamiento de Próxima Generación)

RNA-seq: RNA Sequencing

SAM: Séquense Alignment Map (Mapa del alineamiento de la secuencia)

CaCu: Cáncer de Cuello Uterino

TCGA: The Cáncer Genoma Atlas

RPS29: Proteína ribosomal S2

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU), se trata de una enfermedad de prevalencia mundial, en Perú, una mujer con cáncer cervical muere cada 5 horas. Esta clase de cáncer es el más reportada entre las mujeres (24.1% de casos) y dentro de la población en general (14.9% de todos los casos de cáncer); a su vez, es el tercer motivo de mortalidad por cáncer en féminas. La evidencia científica ha demostrado y descrito detalladamente que este cáncer se da como consecuencia a largo plazo por una infección de transmisión sexual (ITS) no tratada, originado por determinados genotipos del VPH (4).

Numerosas investigaciones han explorado la estructura, los mecanismos de acción y el potencial oncogénico de varias clases de VPH. Es importante reconocer que un solo componente por sí no contiene una célula normal en una cancerosa de crecimiento ilimitado. Hay abundante evidencia que sugiere que para que se produzca la transformación maligna, deben ocurrir entre 3 y 7 eventos mutacionales independientes dentro de una célula. Si bien la infección por VPH es contemplada como la "causa esencial" del CCU, no se ha reconocido suficientemente el papel de otros elementos de peligro relacionados con el desarrollo de tumores en esta área, especialmente si se considera que solo un pequeño número de féminas con VPH tienen lesiones intraepiteliales de grado alto y carcinoma in situ. En consecuencia, una comprensión completa de bases moleculares de estos factores de riesgo es crucial para obtener conocimientos más profundos sobre la enfermedad (2).

Existiendo este vínculo causal del VPH ya ampliamente estudiado es importante ahondar ahora sobre la parte molecular y genética es decir las probables alteraciones en los genes y la sobreexpresión de proteínas como la P53 y otras muy relacionadas con este cáncer, las mismas que serán ampliamente estudiadas mediante secuenciamiento, para determinar las mutaciones, translocaciones y demás alteraciones genéticas involucradas con el desarrollo del CCU, siendo ello lo que se investiga en la actual investigación (13).

El cáncer de cervicouterino (CCU), afecta a grandes proporciones poblacionales, convirtiéndose en un problema que afecta la salud pública por la elevada incidencia de enfermedad en cuanto a su morbimortalidad, que son mucho más frecuentes en las personas mayores. En la oncogénesis de la enfermedad debemos de ver las mutaciones genéticas, dentro del desarrollo de células madre de cáncer cervicouterino, así como la sobreexpresión de proteínas como la P53, la secuenciación de estas células madre, así como su perfil de expresión nos ayudaran a determinar los genes sobre expresados, las probables fallas y mutaciones involucradas durante el transcurso del desarrollo de este tipo de cáncer (12).

La ejecución de este análisis investigativo se justifica por las siguientes razones: Es un asunto crucial, ya que este cáncer constituye una patología común con un potencial peligro para la vida, sobre todo en mujeres en edad reproductiva y que cuenta con una mortalidad muy elevada. Su actualidad reside en que el cáncer cervicouterino se da mayormente en pacientes féminas en edades jóvenes y que es una enfermedad muy silenciosa que está avanzando de manera importante, convirtiéndose en una enfermedad con implicancia pública (3).

Posee relevancia humana, en razón de que las féminas en edad fértil son una población en estado de vulnerabilidad, lo que causa preocupación al Ministerio de Salud, al Estado y a los profesionales sanitarios, que procuran que los niveles de incidencia y prevalencia de este cáncer disminuyan.

La preponderancia científica de este estudio radica en que la data recopilada será útil para potenciar investigaciones y estudios posteriores.

La motivación de índole personal se encuentra basada en torno a la labor realizada a diario en mi rol de Médico Ginecólogo asistencial, labor que prima en las actividades diarias con la finalidad de disminuir las cifras actuales de mujeres con cáncer cervicouterino.

HIPÓTESIS

“Dado que los cultivos de células madre representan una buena alternativa de estudio molecular para alteraciones genéticas y que el análisis de estos mediante técnicas de secuenciación molecular identifica mutaciones y sobreexpresión de proteínas.

Es probable que estas células madres muestren evidencia sobre mutaciones, translocaciones y sobre expresión de genes que causarían el CCU.”

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar las características moleculares de las células madre de cáncer de cuello uterino, así como evaluar mediante secuenciamiento masivo (RNA-seq) y análisis bioinformático, la sobreexpresión de genes y mutaciones en células madre de cáncer de cuello uterino.

Objetivos específicos

1. Realizar el secuenciamiento masivo (RNA-seq) de muestras de células madre de cáncer de cuello uterino.
2. Realizar el análisis bioinformático del transcriptoma obtenido por secuenciamiento de células de cáncer de cuello uterino.
3. Establecer las diferencias o variaciones entre los niveles de expresión génica de las muestras de células de cáncer de cuello uterino.
4. Describir las características clínicas y epidemiológicas del cáncer de cuello uterino



CAPÍTULO I
MARCO TEÓRICO

1. Marco teórico

1.1. Epidemiología

El CCU constituye una de las preocupaciones en materia de salud más significativa a nivel global, dado que se establece en el segundo lugar entre los cánceres más frecuentes en féminas en todo el mundo, con cerca de 660,278 nuevos casos a lo largo del 2022. Además, el 85.5% de casos se registraron en naciones en desarrollo (3).

La frecuencia de esta enfermedad varía significativamente de un lugar a otro y está estrechamente ligada al grado de progreso de una comunidad.

Alrededor del 83 % de los casos tienen lugar en naciones en desarrollo, especialmente en África, Sudamérica y Asia, en los cuales este cáncer constituye un 15 % de los tipos de cáncer en las mujeres. En naciones desarrolladas, este cáncer constituye aproximadamente el 3,6% del total de casos de cáncer recién diagnosticados (4).

Incidencia y mortalidad del CCU por 100.000 mujeres, adaptado WHO2018

El programa GLOBOCAN, llevado a cabo por la “Organización Mundial de la Salud” (OMS) y la “Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer” (IARC), han recopilado información de diversas naciones con el fin de analizar la mortalidad e incidencia por cáncer (Globocan, 2022). El índice sin procesar de incidencia de CCU prevalente en Perú es de 31.3 por cada 100,000 personas y la tasa ajustada con relación a la edad es de 34.5 por cada 100,000 personas. Según las estadísticas presentadas por Globocan 2012, por lo menos 4,636 de féminas son diagnosticadas con cáncer cervical anualmente, convirtiéndose en la clase de cáncer más común entre las peruanas (5).

1.2. Mortalidad del cáncer de cuello uterino

El CCU es responsable de 350.899 muertes a nivel global, y el 88% de estos fallecimientos ocurren en naciones en desarrollo. Si bien esta clase de cáncer se ubica como la 7ma causa primordial de fallecimientos vinculados con el cáncer en Europa, es la segunda causa principal entre las féminas jóvenes de 18 a 45 años (4). El “Análisis de la situación del cáncer en Perú, 2022”, realizado por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (antes Dirección General de Epidemiología) – MINSA, ha señalado al cáncer como una problemática de salud pública nacional, lo que sirve de base de cara a las intervenciones que se encuentran orientadas en su prevención. En el lapso comprendido entre

el año 2000 y el 2022, se pudo notar un cambio de tendencia en el índice ajustado de mortalidad debido a este tipo de cáncer, la cual disminuyó de 7.7 muertes por cada 100,000 habitantes a 5.6 por cada 100,000 habitantes.

1.3. Factores de riesgo de cáncer de cuello uterino

Virus y mutaciones

1.3.1. Virus del papiloma humano (VPH)

El VPH comprende de un virus pequeño con ADN de doble cadena y tamaño reducido (cerca de 8,000 pares de bases) que ha estado presente en la especie humana por muchos años, experimentando pocos cambios dentro de su estructura genética.

Este virus se clasifica en siete tipos según su tropismo: cutáneo trópico, que se asocia típicamente con verrugas cutáneas, se presenta en individuos con epidermodisplasia verruciforme, se manifiesta en las lesiones cutáneas en sujetos inmuno deprimidos posteriores a un trasplante y está vinculado con tumores epiteliales específicos. Las clases incluyen los VPH 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65.

VPHs mucoso trópicos: Es posible identificar en las lesiones benignas y malignas del tracto anogenital de hombres y mujeres. De vez en cuando, estos virus son aislados en lesiones y tejidos de cavidad oral, laringe, oro faringe, y en el esófago, lecho ungueal y conjuntiva (VPHs 6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70 y 73).

Por último, el grupo final de VPHs se encuentra aislado de manera indiscriminada en lesiones y tejidos en la piel o mucosas “VPHs 2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62 y 72”, en tanto que su relación con lesiones consideradas malignas se encuentra menos determinada.

La mayormente conocida expresión clínica asociada a la infección viral, se encuentra constituida por las verrugas genitales o condilomas acuminados, relacionados en casi un 90 % a infecciones por genotipos de VPHs 6 y 11. Se llevó a cabo una investigación en el Reino Unido durante el 2000 que calculó que el porcentaje de verrugas genitales era del 4,1% en féminas y 3,6% en hombres. En España, mientras tanto, la investigación denominada AFRODITA calcula que aproximadamente el 1% de las mujeres presenta verrugas genitales (9).

El VPH se encarga del 5,2% de todas las clases de cáncer que afectan a las personas, contribuyendo con el 2,2 % en las naciones desarrolladas y un 7,7 % en las regiones en desarrollo (10). Los porcentajes atribuidos al VPH abarcan entre el 64% y el 91% de los casos de cáncer vaginal, entre el 84% y el 94% de los casos de cáncer anal, entre el 60% y un 90% de casos de cáncer vulvar basaloides, un 35,6 % de los cánceres orofaríngeos y el 23% de los cánceres en la cavidad oral y laringe (11).

1.3.1.1. Prevalencia de la Infección VPH

El VPH constituye la más recurrente ITS. La tasa de incidencia es alta en féminas y varones jóvenes que tienen relaciones sexuales. Durante la segunda década correspondiente a una vida, se calcula que la prevalencia es 20 % a 25 %, sin embargo, en ciertos círculos adolescentes o de féminas jóvenes esta infección puede llegar a perjudicar al 70 % de las personas (12). Durante la tercera década la prevalencia se redujo, y desde los 35 años conserva estabilidad en valores próximos al 5 % (13).

En las mujeres asintomáticas, la prevalencia infecciosa por VPH, posee variaciones entre el 2 y 44% (14). Se precisa que la frecuencia de VPH-AR en la población en general muestra una fuerte correlación con los porcentajes de casos novedosos de esta clase de cáncer en todas las áreas geográficas a nivel mundial (15). Los índices ajustados por edad son mayores en las naciones con una prevalencia más alta de este cáncer.

Los indicadores más altos se pueden observar tanto en África (23,4%) como en América (12,8%), y Perú se sitúa entre el grupo de países de frecuencia alta. La incidencia de ADN de VPH en féminas con normal citología, corresponde a 10,2 % total. Por otro lado, en África llega al 22,4 %, ,2% en Europa en América al 13%; 8 en Asia alcanza 7,9% (16), en tanto que en Perú es del 12.43 % (17). En Latinoamérica y Perú se ha hecho visible un segundo pico infeccioso en féminas cercanas a la menopausia, ello podría deberse a una reactivación de infecciones que se encuentren ocultas, que se originan por la progresiva pérdida de inmunidad o nuevas infecciones aparecidas durante la etapa perimenopáusica (18).

En el Perú se prevé que la prevalencia en relación con el VPH en féminas dentro de la población total, es 12.43 %, considerando grupo etario, con un porcentaje mayor en féminas jóvenes y una progresiva disminución conforme avanza la edad hasta

alcanzar cifras inferiores a 4% dentro de edades peri menopáusicas (19). El VPH 16 muestra más prevalencia entre féminas con citología normal, HSIL y LSIL (21).

1.3.1.2. Estructura del Virus del Papiloma Humano

Se precisa que los VPH se clasifican taxonómicamente dentro de la familia Papillomaviridae. Los virus son extremadamente estables, poseen una capacidad de infección prolongada y son resistentes a diversos tratamientos terapéuticos. Constituye un virus diminuto, formado por cápside icosaédrica y genoma que contiene doble hélice de ADN, que se compone de hasta 8.000 pares de bases.

Su genoma está partido en 3 áreas (22):

- **Región temprana** (E: Early): Corresponde al 45% del genoma. La función de intervenir en la replicación del ADN viral es llevada a cabo por las proteínas no estructurales codificadas en hasta 8 regiones de lectura abierta (E1 - E8).

Las proteínas E1-E2 tienen la capacidad de funcionar como activadoras de transcripción.

E4: se refiere a maduración y duplicación.

E5: se refiere a la estimula la proliferación.

E6-E7: se refiere a oncoproteínas transformantes.

- **Región tardía** (L: late): Tiene un 40 % de genoma y alberga dos genes (L1 - L2) encargados de producir proteínas que se utilizan en el ensamblaje de cubierta viral, conocida como cápside.
- **Región larga de control** (LCR): comprende el 15 % de genoma viral y ejerce un rol elemental en regulación de expresión en genes E6 y E7.

Las secuencias de genes de expresión temprana (E) varían entre las diversas clases de VPH, en cambio, los genes de expresión tardía (L) exhiben semejanzas significativas entre estos tipos.

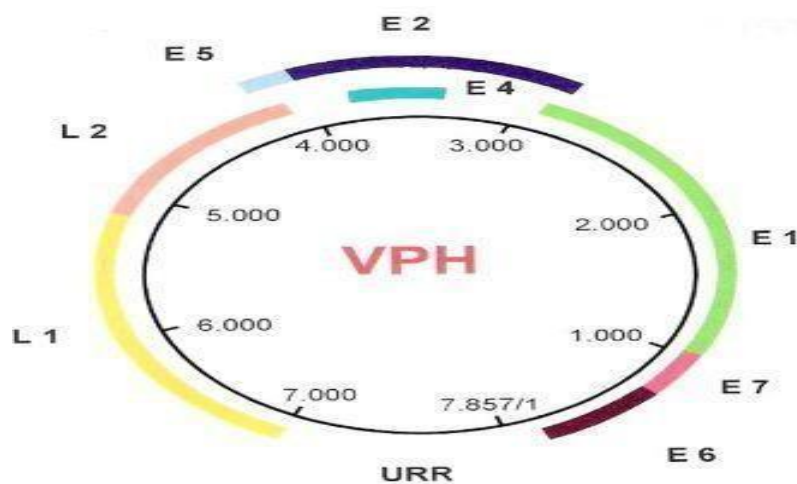


Figura 1. Mapa genético del papiloma virus tipo 16

El ADN del VPH no contiene las enzimas requeridas para copiar o transcribir su ADN, lo cual significa que depende de la división celular del huésped a fin de poder reproducirse.

1.3.1.3. Relación del VPH con la patología oncológica

Los VPH se clasifican conforme su riesgo oncogénico en dos grupos (23): VPH de bajo riesgo “VPH-BR” y VPH de alto riesgo “VPH-AR”.

Tabla 1
Patología oncológica

Alto Riesgo Oncogénico	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82
Posible Alto Riesgo	26, 53 y 66
Bajo Riesgo Oncogénico	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108

Clasificación de VPH conforme al riesgo de células cancerosas. Un análisis exhaustivo de 85 estudios realizados antes de 2022 (24), registró 10.058 casos de CCU. Este metaanálisis fue

actualizado posteriormente por Smith et al., (25) que incluyó más de 14.500 estudios de casos informados hasta enero del año 2006. Las clases de VPH más prevalentes, enumeradas en orden de frecuencia, son 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 y 35.

Los tipos más frecuentes son el VPH 16 y 18, que constituyen el 70% de casos de CCU. Además, forman parte de los ocho tipos más prevalentes (VPH 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 y 35) que, en conjunto, representan el 89 % de casos en todo el mundo (25). Cabe destacar que el VPH 18 presenta una mayor prevalencia relativa en el adenocarcinoma en contraste con carcinoma de células escamosas (24).

1.3.1.4. Transmisión de la infección VPH.

Este virus se contagia mediante los contactos sexuales, al entrar en contacto con pequeñas abrasiones en membranas mucosas y la piel. La vulnerabilidad del cuello del útero al contagio es especial, probablemente mediante el epitelio metaplásico de unión escamoso-cilíndrica.

Se indica que los medios de transmisión genitales que no implican el acto sexual son posibles, aunque menos frecuentes. El peligro de contagio a través del contacto oral-genital o digital-genital parece ser bajo. La transmisión vertical de la mamá al neonato ha sido descrita, según la información disponible, se considera que son situaciones poco comunes con baja probabilidad de provocar una infección crónica.

1.3.1.5. Cofactores de adquisición de la infección por VPH

La amenaza de adquirir el virus se vincula a la conducta sexual, como la edad en que se tiene el primer coito, la cantidad de parejas sexuales y si se tiene relaciones sexuales con individuos que en su vida tuvieron varias parejas sexuales.

- **Edad del primer coito:** El riesgo elevado de infección en féminas jóvenes que tienen relaciones sexuales a edad temprana puede ser ilustrado por las características histológicas del área de transformación escamocolumnar que se encuentra en el exocérnix (26). La inmadurez cervical, la ectopia cervical aumentada y las deficiencias en el flujo cervical protector pueden resultar en una mayor vulnerabilidad a adquirir una infección por VPH.
- **Número de compañeros sexuales:** Sobre el número de parejas sexuales, hay correlación constante entre cantidad de parejas y posibilidad de descubrir ADN del VPH en la región genital inferior. Además, el intervalo entre parejas juega un papel crucial, ya que una duración más corta entre

parejas eleva el riesgo de infección (27).

- **Otras Infecciones de transmisión sexual** como VIH, herpes y clamidia. El VIH está asociado tanto con la aparición como con el progreso de las infecciones por el VPH hacia lesiones neoplásicas en el canal anal y el TGI. Los individuos VIH positivos tienen una probabilidad 17 veces mayor de contraer el VPH y una amenaza 9 veces mayor de desarrollar CCU. Esta mayor susceptibilidad se atribuye a alteraciones tanto de la inmunidad sistémica como local en estas personas (28).
- **La circuncisión masculina** sirve como una defensa contra la infección, está vinculado con una reducción en la amenaza de adquirir VPH y con ínfimo peligro de transmisión y progreso hacia el CCU en parejas sexuales. (29).
- **El uso del preservativo** a lo largo del acto sexual, el uso de condón actúa como un obstáculo que reduce la posibilidad de contagio, empero, no evita completamente la propagación del VPH. (30).

1.3.1.6. Prácticas de sexuales de riesgo. Interacción virus-huésped

Por lo general, las partículas virales presentes en el epitelio cervical o en el T.G.I. se eliminan mediante el desprendimiento natural del epitelio estratificado o por agentes inmunitarios no específicos como macrófagos.

Para que se reconozca como una infección verdadera, el VPH, que es un patógeno intracelular obligado, debe ser internalizado en la célula huésped.

La replicación de células basales ocurre en la parte inferior del epitelio, donde los VPH utilizarán su maquinaria para propagarse. La comunicación se beneficia de los pequeños traumatismos y en propiedades del epitelio, como metaplasia escamosa y ectopia. Por tanto, los agentes del sistema inmune no específico, los procesos inflamatorios y los anticuerpos naturales pueden destruir las partículas virales que se están en el epitelio.

Cuando las células basales se infectan, los VPH activan secuencialmente su secuencia genética, comenzando por genes de expresión temprana (E1-E7) con ubicación en capas basales. Se indica que las proteínas producidas por estos genes, conocidas como E6-E7, actúan como proteínas oncogénicas al obstruir las proteínas reguladoras celulares e inhibir la apoptosis. En capas superiores, en la cual el epitelio se distingue, los genes de proteínas estructurales (L1 y L2) comienzan a

expresarse, lo que posibilita el ensamblaje viral (31).

1.3.1.7. Oncogénesis y biología molecular en el cáncer de cuello uterino

La base biológica de la transformación tumoral de la célula radica en la incapacidad para corregir los errores a lo largo de la replicación de ADN, dado el bloqueo de proteínas del ciclo celular por VPH de elevado peligro.

La existencia de secuencias genómicas de VPHs en el ADN de la célula se interpreta por el sistema de regulación del ciclo celular como algo imposible de corregir, lo que lleva a la célula infectada a su destrucción mediante la apoptosis. Las proteínas E7 y E6 del VPH-AR descomponen, en cada caso, la proteína p53 del ciclo celular y Rb estas proteínas descompuestas impiden a la célula corregir las fallas genéticas originadas durante su replicación o inducir la apoptosis, lo que resulta en una sensibilidad celular aumentada a la transformación neoplásica.

La competencia de expresión en proteínas degradantes E6 y E7 de los VPHs, establecerá su competencia para bloquear a P53 y Rb, y esta expresión cambiará debido a componentes como carga viral, cofactores ambientales o integración del genoma viral en el genoma celular.

Se comprobó que la inserción de secuencias genómicas de VPH en el ADN del huésped no resulta ser fundamental para la transformación celular, debido a que la transformación puede ocurrir sin esta integración a través de otros mecanismos que causan la desregulación de la expresión de E7 y E6. Inclusive en circunstancias de alta carga viral, la expresión basal de estas proteínas podría ser capaz de iniciar el procedimiento de transformación neoplásica. (61).

La activación de los genes E7 y E6 del VPH, que producen proteínas virales que están de manera constante en carcinomas de cuello uterino, resulta de la ausencia de E2, un represor de la transcripción viral. Esta falta se produce ya sea por procedimientos de integración o por la participación de diversas vías biológicas. Las proteínas E6 y E7 asociadas con el cáncer actúan como alteradores de la mitosis, incrementando la posibilidad de obtener nuevas mutaciones en las células que ayudan en el avance canceroso mientras se lleva a cabo la división celular. También se ha sugerido que estas proteínas están involucradas en la transición de epitelio al estroma y con la generación de nuevos vasos sanguíneos (62).

Las clases oncogénicas de elevado riesgo se distinguen de sus contrapartes de bajo riesgo por su capacidad para inhibir las proteínas del ciclo celular Rp5 y 3b mediante las proteínas E6 y E7.

“Muchas féminas que probablemente desarrollarán CCU en las siguientes décadas habrán superado la edad sugerida para recibir la vacuna y, como resultado, no tendrán la protección que ofrece”, afirmó el Dr. Douglas Lowy, quien es el director interino del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. El CCU sigue siendo una afección que requiere tratamientos efectivos, y el reciente análisis de TCGA puede ayudar en la búsqueda de medicamentos encaminados a componentes significativos de los genomas del cáncer cervical, junto con los genes del VPH. Los investigadores descubrieron patrones de mutación notables en el gen APOBEC entre los rasgos genéticos del CCU, junto con mutaciones recientemente identificadas en genes SHKBP1, CASP8, HLA-ERBB3, A y TGFBR2 asociados con esta clase de tumor. Al examinar las vías de señalización celular, encontraron que más del 70 % de tumores de cuello uterino exhibían cambios genómicos en una o ambas vías moleculares relacionadas con TGFB y PI3K/MAPK, lo que enfatiza la importancia de estas vías en el desarrollo de posibles terapias.

Un hallazgo notable en relación con la resistencia a las terapias fue la identificación de patrones de mutación específicos vinculados a las respuestas al lapatinib, ello puede facilitar tratamientos más específicos para las mujeres con tumores que poseen estas mutaciones.

Generalmente, el CCU surge de infecciones persistentes con ciertas cepas oncogénicas del VPH. Sin embargo, en este trabajo, los investigadores descubrieron un tipo distinto de CCU que no está conectado con la infección por el VPH, representado por mutaciones en *PTEN*, *KRAS* y *ARID1*, y+. “El descubrimiento de tumores de tipo endometrial que son negativos para VPH válida que no todos los CCU se asocian con las infecciones por VPH y precisa que una pequeña fracción de los tumores de cuello uterino podría asociarse únicamente a factores genéticos o de otro tipo”, afirma Jean Claud Zenklusen. “Esta faceta del estudio se destaca como uno de hallazgos más fascinantes del programa TCGA, el cual evaluó más de 30 clases de tumores en los últimos 10 años”.

Estudios realizados en tejidos cancerígenos han permitido detectar que una de las mutaciones con mayor frecuencia, es en el gen TP53, la inactivación de la vía de P53 está estrechamente asociada con un peor pronóstico de cáncer de cérvix en un 22,45% en fase temprana (63). En el caso de la adenomiosis, que afecta los tejidos endometriales y el miometrio, estudios recientes demuestran mutaciones somáticas

de KRAS de entre 24% a 33%, las dos mutaciones somáticas de este gen identificadas en tejido adenomático: p. Gly12Asp y p. Gly12Ala se determinan como patógenas más comunes en tejidos cancerosos (64).

En resumen, las investigaciones realizadas hasta el momento demuestran claramente que los cambios en genes supresores de tumores en carcinoma de CU se producen antes de la aparición y el avance de los clones transformados. Parece esencial utilizar técnicas de biología molecular para explorar los factores genéticos conexos con las primeras etapas del carcinoma de cuello uterino y sus conexiones con las infecciones por VPH.

BRCA 1 – BRCA2

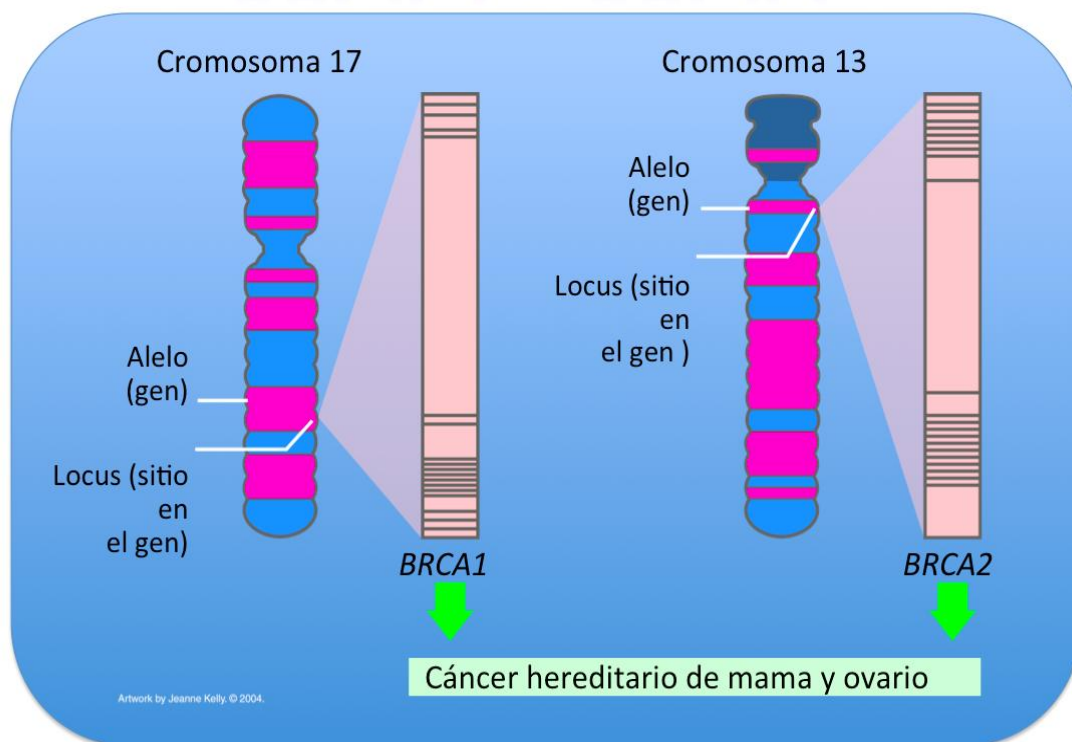


Figura 2. Distribución de genes BRCA1 y BRCA2 en los respectivos cromosomas indicando su sitio y lugar.



**CAPÍTULO II
METODOLOGÍA**

2. Metodología

2.1. Lugar y tiempo de realización del estudio

Tipo: Correlacional, observacional, transversal

Nivel: Explicativa.

2.2. Materiales, equipos y reactivos:

Materiales

- Frascos de cultivo celular de 15 y 75 mL
- Pipetas desechables de 5 y 10 mL
- Tubos FALCON de 15 y 50 mL
- Placa de cultivo de 6 pozos
- Tubos Eppendorf
- Tips estériles para micro pipetas de 1000, 200 y 20 μ L
- Placas de pozos para PCR
- Pipeta automática de 0.5 μ L a 10 μ L, 20 μ L a 200 μ L, 100 μ L a 1000 μ L

Equipos

- Incubadora de CO₂
- Cámara de Bioseguridad
- Cabina de Seguridad PCR
- Centrifuga refrigerada
- Centrifuga para tubos Falcon de 15mL
- Microscopio Invertido
- Termociclador para PCR en tiempo real
- Congelador - 20 °C, - 80 °C
- Equipo para Electroforesis
- Vortex

Reactivos

- Suero bovino fetal (SBF)

- Buffer tris-acetato-EDTA 50x (TAE)
- PBS (buffer fosfato salino)
- Medio DMEM
- Cebadores
- Tripsina
- Etanol 96° y 70°
- Penicilina
- Agarosa grado biología molecular
- Estreptomicina
- Péptido beta-amiloide
- Trizol
- Agua libre de DNAsas y RNAsas, grado biología molecular
- Buffer Loading
- Cloroformo

2.3.Técnicas:

a) Cultivo de Células:

Se procedió al recojo de muestras de pacientes con CCU. Una vez separada la muestra se colocó en frasco estéril con tapa de 15 ml que contenía DMEM (Medio Eagle Modificado de Dulbecco's), el mismo que contenía antibiótico, bajo cámara de flujo laminarse extrae la muestra del recipiente para luego procederse a picarla en trozos pequeños y después someterla a la acción de la enzima, los trozos se lavan en extenso con PBS; a continuación, la muestra es procesada a 37 °C durante treinta minutos mediante colagenasa al 0,075%., para desagregar enzimáticamente el moco cervical (59).

Al finalizar se centrifuga a 1500 x g por 10 minutos, descartando posteriormente el sobrenadante para así obtener el botón celular, tras recuperar las células de la suspensión estas son cultivadas dentro de un medio adecuado en condiciones que permitan que la proliferación y de preferencia las células serán cultivadas sin diferenciación, empleando un adecuado medio de cultivo celular, a condiciones apropiadas y a las densidades celulares, por ejemplo, DMEM, complementado normalmente con 5-25 % (p. ej. 10 %) con un suero adecuado, como el suero fetal bovino (SFB), puesto a incubadora a 37 °C y 5% de CO₂. Una vez que las células

se multiplican, pueden ser mantenidas en cultivo en el mismo entorno y bajo las mismas circunstancias hasta que alcanzan la confluencia adecuada, generalmente alrededor del 80 % de confluencia celular, con el reemplazo del medio de cultivo celular cada 3 a 4 días de acuerdo a necesidades (59).

Para la recolección de muestras sometidas a cirugía radical previo a que el útero y los anexos extraídos sean llevados a patología y antes de su inmersión en formol se procedió a sacar pequeñas muestras de tejido de cérvix y se procedió como lo antes mencionado y si el envío se retrasara la muestra debió ser mantenida en nevera a 4° C (67)

b) Extracción de DNA, procesamiento y secuenciación por NGS

Las muestras obtenidas fueron remitidas al laboratorio biológico molecular de la “Escuela de Postgrado de la Universidad Católica de Santa María” para el aislamiento del DNA y su preparación para su transporte y secuenciación mediante NGS) (59)

c) Protocolo de extracción de DNA

- Se obtiene de la muestra, 5 ml. que se distribuye en forma proporcional en 5 eppendorf lo que se centrifuga a 12500 por 10 minutos.
- Se junta el pellet y se diluye en glicerol al 20%. Dichas muestras fueron guardadas a -20° C de esta forma hasta ser procesadas.
- Al momento de procesar, se inició colocando a centrifugar a unos 12500 rpm. por 10 min.
- Aspirar el sobrenadante y luego pasarlo a un tubo eppendorf.s
- Eliminar sobrenadante y preservar pellet.
- Re suspender el pellet 700ml. de buffer de lisis de células (10mM Tris – HCL, 10mM EDTA, 50 mM NaCl, 5% SDS, pH 7.5) + 10 µL protsa K.
- Agregar 100 uL. de perlas de vidrio y 100 de ul de micro perlas de vidrio.
- Vortexear durante 6 minutos con el fin de fomentar la lisis bacteriana y llevar a incubación durante 30 minutos a 60°.
- Una vez pasado el tiempo de incubación agregar 500µL de Fenol: Cloroformo: Alcohol – Isoamílico (25:24:1).
- Se procedió a centrifugar a 12000 rpm a lo largo de 10 minutos.
- Transferir la fase acuosa a un eppendorf nuevo (aprox. 300 - 400µL de la

muestra) sin que se toque la interfase.

- Repetir mismo paso 2 veces más.
- Agregar isopropanol en 1 a 2.5 volúmenes de fase acuosa recuperada (ideal es conseguir 1 mL. de mezcla de isopropanol + fase acuosa)
- Centrifugar a 12000 rpm por 10 minutos.
- Eliminar el isopropanol por inversión en un papel de toalla en un solo uso y quedarse con el pellet.
- Re suspender el pellet de DNA con 500 μ L de etanol a 70-75%.
- Centrifugar a 12000 rpm por 10 min.
- Eliminar el sobrenadante por inversión sobre papel toalla una sola vez y quedarse con el pellet.
- Dejar secar durante 30 segundos aproximadamente, luego proceder a cerrar la tapa del eppendorf.
- Agregar 15 μ L de RNAsa
- Colocar incubar en termoblock a 37° a lo largo e10 min.
- Centrifugar a 12000 rpm durante 10 min.
- Resuspender el pellet de DNA con agua para inyección de 50 μ L a 100 μ L.
- Analizar la integridad y la cantidad de DNA por espectrofotometría y electroforesis respectivamente.
- Guardar el DNA a -20° (59).

d. Electroforesis en el gel de agar

- Colocar 3 μ L de loding buffer encima de un parafilm. Luego añadir de 5 μ L de la muestra de DNA.
- Hacer correr en el gel de agar por electroforesis.
- Realizar un lavado suave con agua de caño.
- Ver en el transluminador.
- Secuenciación (52).

2.4. Campo de verificación

2.4.1. Ubicación espacial

- Laboratorio de Investigación de Neurociencias de la Universidad Católica de Santa María Pabellón H-401.
- Hospital Militar III DE Arequipa
- IREN Sur.

2.4.2. Ubicación temporal

- En la primera etapa de la parte experimental del presente trabajo se procedió con la estandarización en el procedimiento del manejo del cultivo de Línea celular células madre de CCU y su posterior caracterización

2.4.3. Unidades de estudio

- Línea células Madre de cáncer de cuello uterino cultivadas en medio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's médium) completo, con hasta 10 % de SBF(suero bovino fetal), penicilina y estreptomycinina.
- Se trabajó con pacientes ingresadas al hospital Militar e IREN Sur, con cada criterio de exclusión e inclusión;

Pacientes:

- **Criterios de inclusión**

- Personas con más de 18 años ingresados al hospital diagnosticadas con cáncerde cuello uterino detectado por biopsia de cérvix y/o sometidos a histerectomía

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes sin consentimiento informado para trabajo de investigación
- Pacientes con historia clínica incompletas.

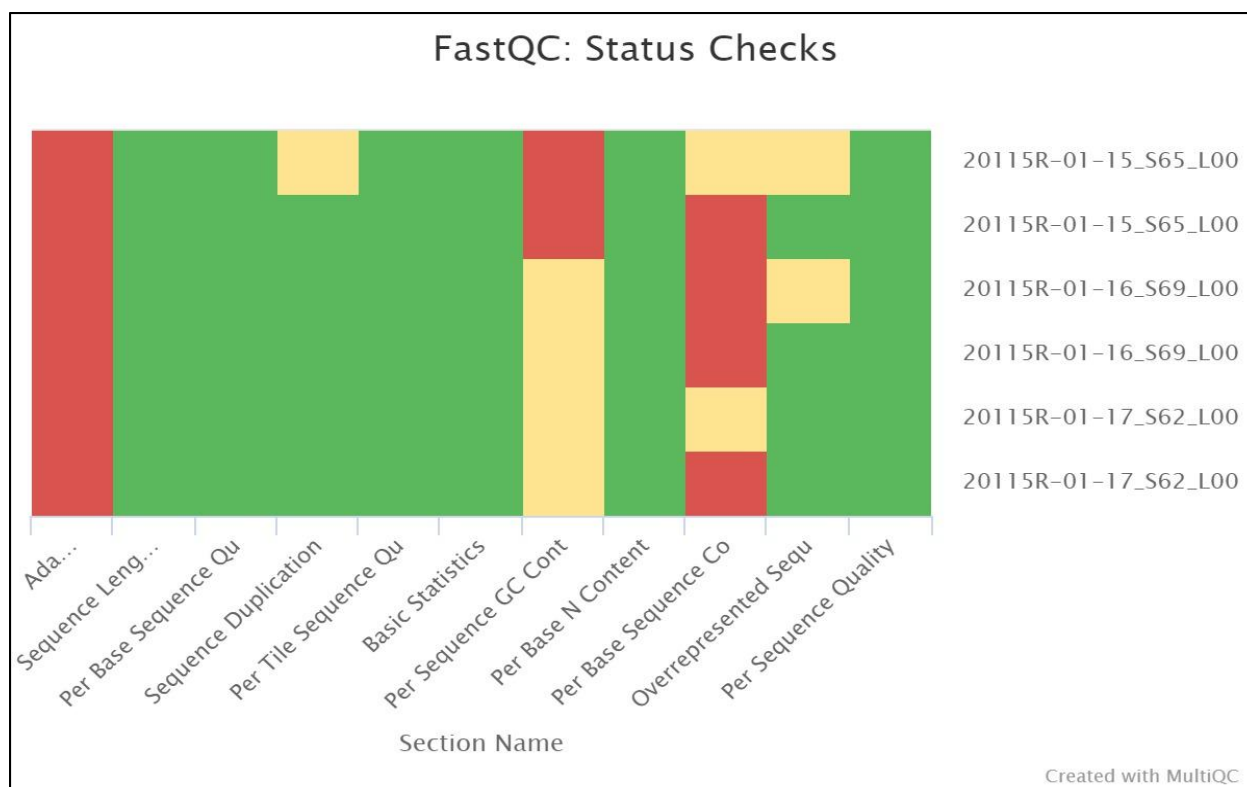


Figura 3. Análisis de calidad bioinformática de los resultados con NGS.

El informe FastQC indica el estado de cada sección, categorizando los resultados como completamente normales (verde), muy inusuales (rojo) o ligeramente anormales (naranja). Según el Informe MultiQC versión 1.8 de Admera Health, un resumen de parámetros mencionados anteriormente reveló que los índices de calidad bioinformática con mayor significancia evidenciaron valores aceptables, ello permitió que el procesamiento pasara un debido control de calidad y confirmara la validez de resultados.

2.5. Estrategia de recolección de datos

La data recopilada fue guardada en tablas de Microsoft Excel y el procesamiento estadístico involucro la herramienta de análisis de datos haciendo uso de estadísticos como media, promedio, desviación estándar, Test F y Análisis de Varianza.



CAPÍTULO III
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 2

**Distribuciones sociodemográficas de las características fenotípicas de los pacientes con
cáncer de cuello uterino, Arequipa 2024.**

SOCIODEMOGRÁFICAS	CATEGORÍA	N	%
EDAD	44	1	33,3
	54	1	33,3
	58	1	33,3
ESTADO CIVIL	Casada	1	33,3
	Conviviente	2	66,7
NIVEL EDUCATIVO	Primaria	1	33,3
	Secundaria	1	33,3
	Superior técnico	1	33,3
PROCEDENCIA	Arequipa	2	66,7
	Puno	1	33,3
OCUPACION	Empleada	1	33,3
	Comerciante	2	66,7

Nota: Ficha de recolección de datos

En conformidad con la tabla 2, se observa la distribución sociodemográfica de las características en pacientes diagnosticados de CCU. La edad de las mujeres tomadas como muestra fueron de 44, 54 y 58 años; de las cuales 66,7% son convivientes y 33,3% son casados. En cuanto al nivel educativo, secundaria (33,3%), primaria (33,3%) y superior técnico (33,3%); asimismo la procedencia, fue Arequipa (66,7%) y puno (33,3%). Por último, tenemos la ocupación como empleada (33,3%) y comerciante (66,7%).

Tabla 3

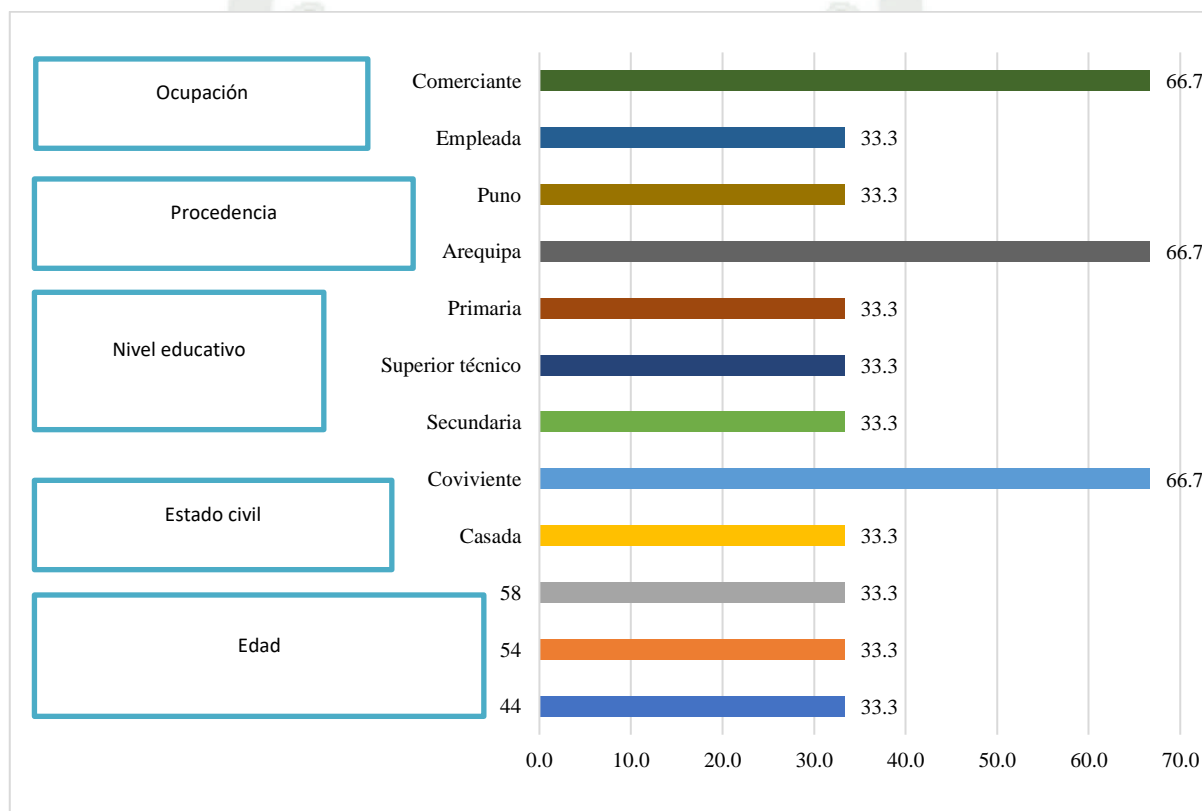
**Distribuciones Gineco obstétricas de las características fenotípicas de los pacientes con
cáncer de cuello uterino, Arequipa 2024**

GINECOOBSTETRICAS	CATEGORÍA	N	%
Menarquia	11 años	1	33,3
	12 años	1	33,3
	14 años	1	33,3
Inicio de RR SS	15 años	1	33,3
	18 años	1	33,3
	19 años	1	33,3
Número de parejas	Dos	1	33,3
	Tres	1	33,3
	Más de tres	1	33,3
Número de partos	2	1	33,3
	3	1	33,3
	4	1	33,3
Uso de anticonceptivos	Si	1	66,7
	No	1	33,3
Método anticonceptivo	Pastilla oral	1	33,3
	Inyectable	1	33,3
	No	1	33,3
Antecedente de Papanicolau	Si	1	33,3
	No	2	66,7
Resultado de biopsia cérvix	CA cell escamosas	2	66,7
	Adenocarcinoma	1	33,3
Estadio del cáncer al DX	IB	1	33,3
	IIA	1	33,3
	IIB	1	33,3
Familiar con CCU	Si	1	33,3
	No	2	66,7
Antecedente de ITS	Si	1	33,3
	No	2	66,7
Fuma	Si	1	33,3
	No	2	66,7
Motivo de consulta	Citología alterada	1	33,3
	Sangrado genital	1	33,3
	Sangrado genital y dolor	1	33,3
Colposcopia	Cambios mayores	1	33,3
	Sospecha de invasión	2	66,7
Tratamiento	Quirúrgico	1	33,3
	Quirúrgico más BT	1	33,3
	Quirúrgico más RT y QT	1	33,3

Nota: Ficha de recolección de datos

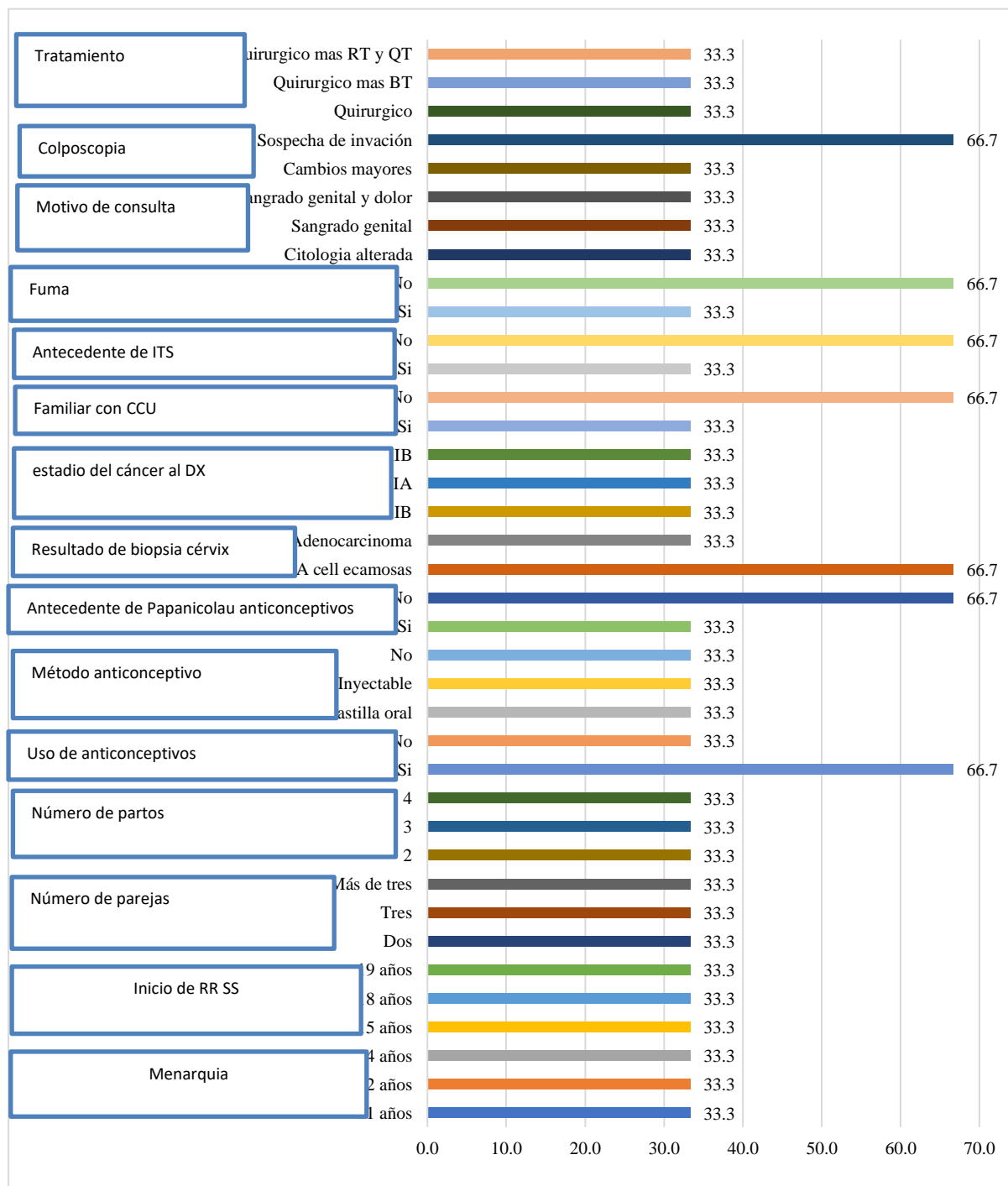
De acuerdo a la tabla 3, es posible observar las distribuciones ginecobstetricias de las características fenotípicas de pacientes con CCU, un 33,3% de la muestra indicaron que presentaron menarquia a los 11 años, un 33,3 % a los 12 años y un 33,3 % a los 14 años; en cuanto al inicio de RR SS, fue a los 15,18

y 19 años en cada caso. Asimismo, el número que parejas que tuvieron, fueron de 2, 3 y más de 3. El 33,3% de las mujeres indicaron haber tenido 2 partos, el 33,3% 4 partos. Por uso de anticonceptivos respondieron si (66,7%) y no (33,3%). El 33,3% de las mujeres se aplican como métodos anticonceptivos como pastillas orales y el 33,3% que se aplican métodos inyectables. El 66,7% de la muestra no presentaron antecedentes de Papanicolau y 33,3% si la tuvieron. A la vez, se aprecia que el 66,7% presentaron como diagnóstico de resultados de biopsia cérvix como CA cell escamosa y Adenocarcinoma (33,3%).



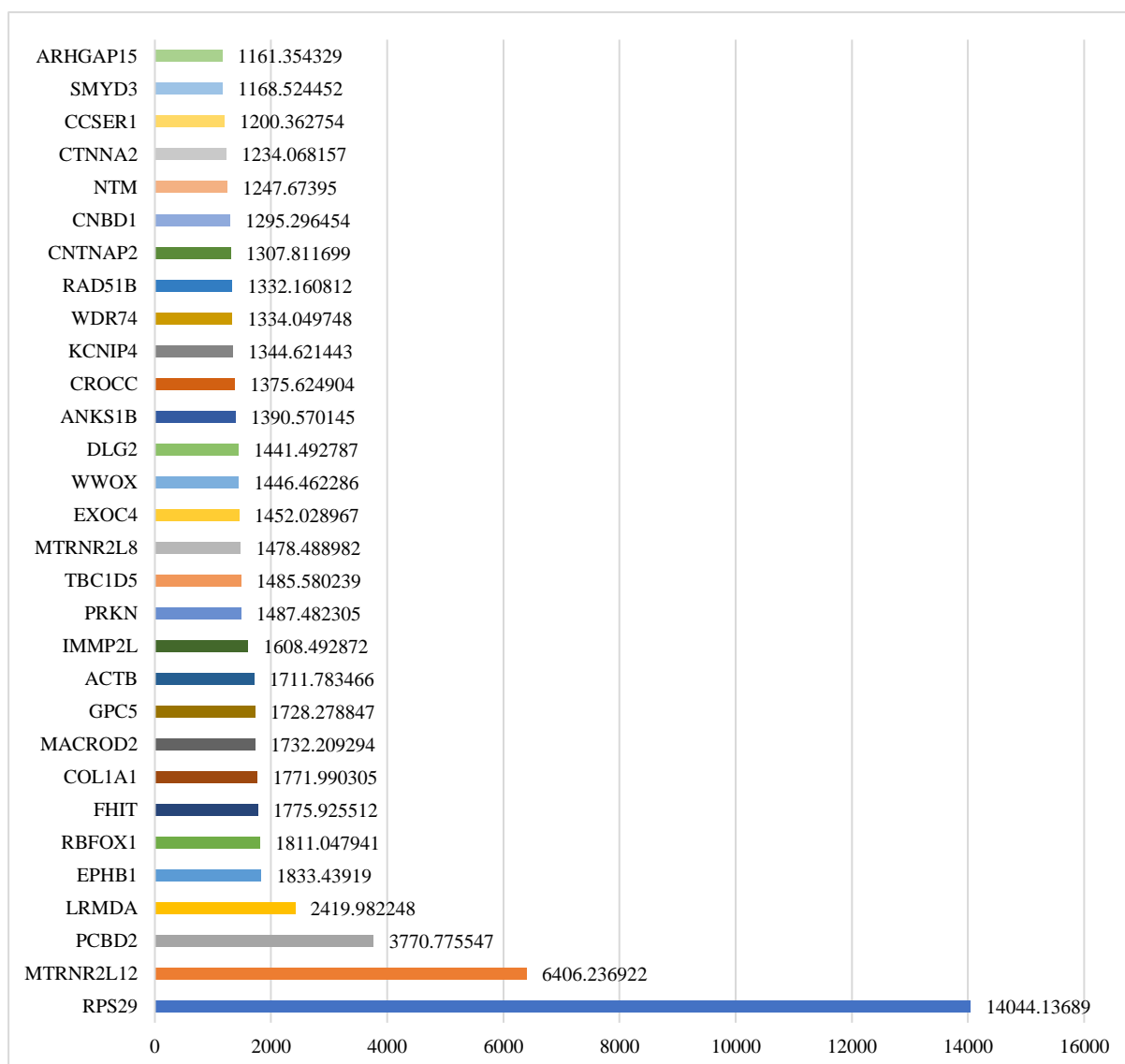
Nota: Ficha de recolección de datos

Figura 4. Distribuciones sociodemográficas de las características fenotípicas de los pacientes con cáncer de cuello uterino, Arequipa 2024. Se visualiza que en mayor porcentaje son las mujeres que tiene como ocupación de comerciante, y la procedencia fueron de Puno y con estado civil de conviviente.



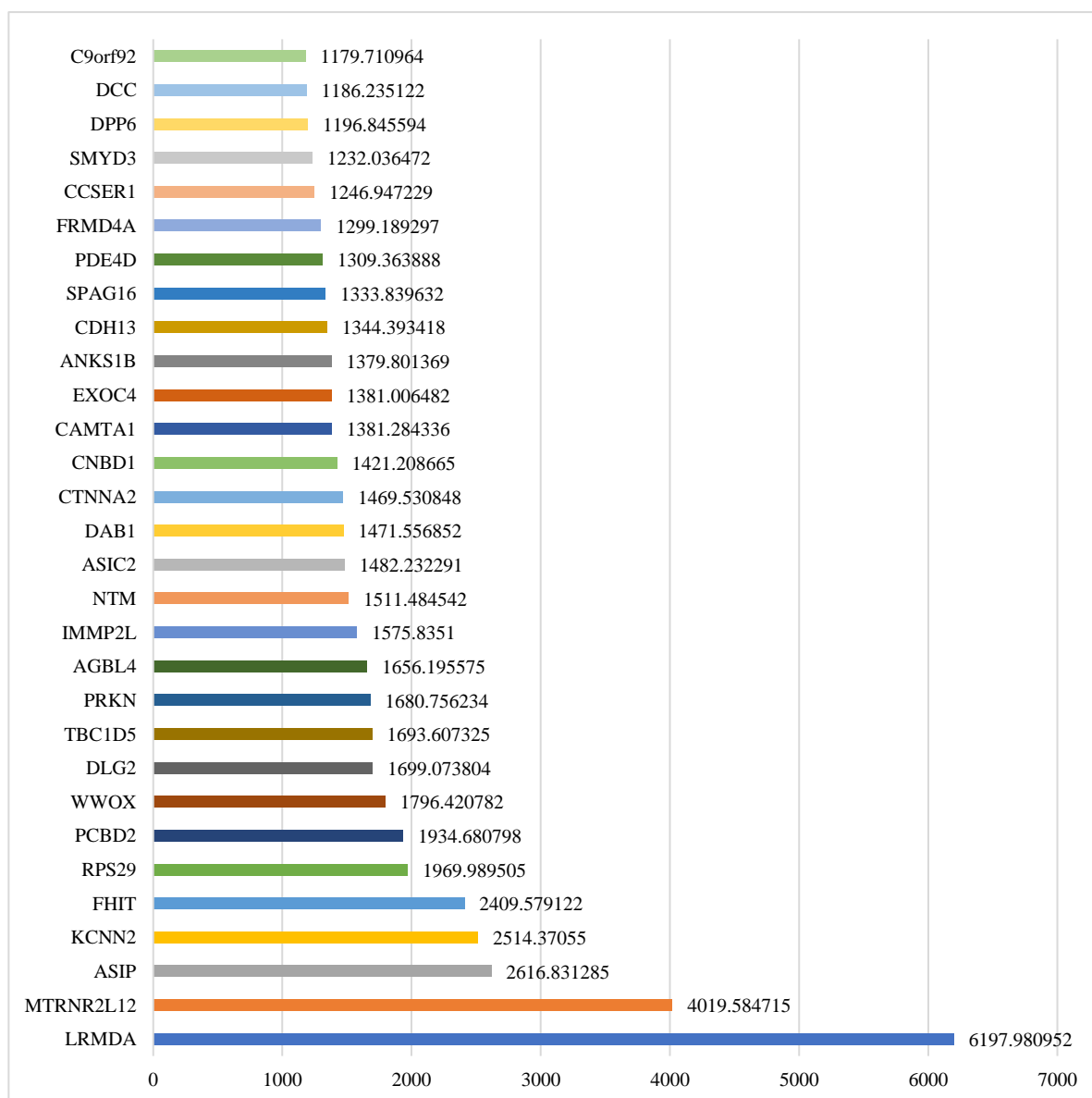
Nota: Ficha de recolección de datos

Figura 5. Distribuciones ginecobstetricias de las características fenotípicas de los pacientes con cáncer de cuello uterino, Arequipa 2024.



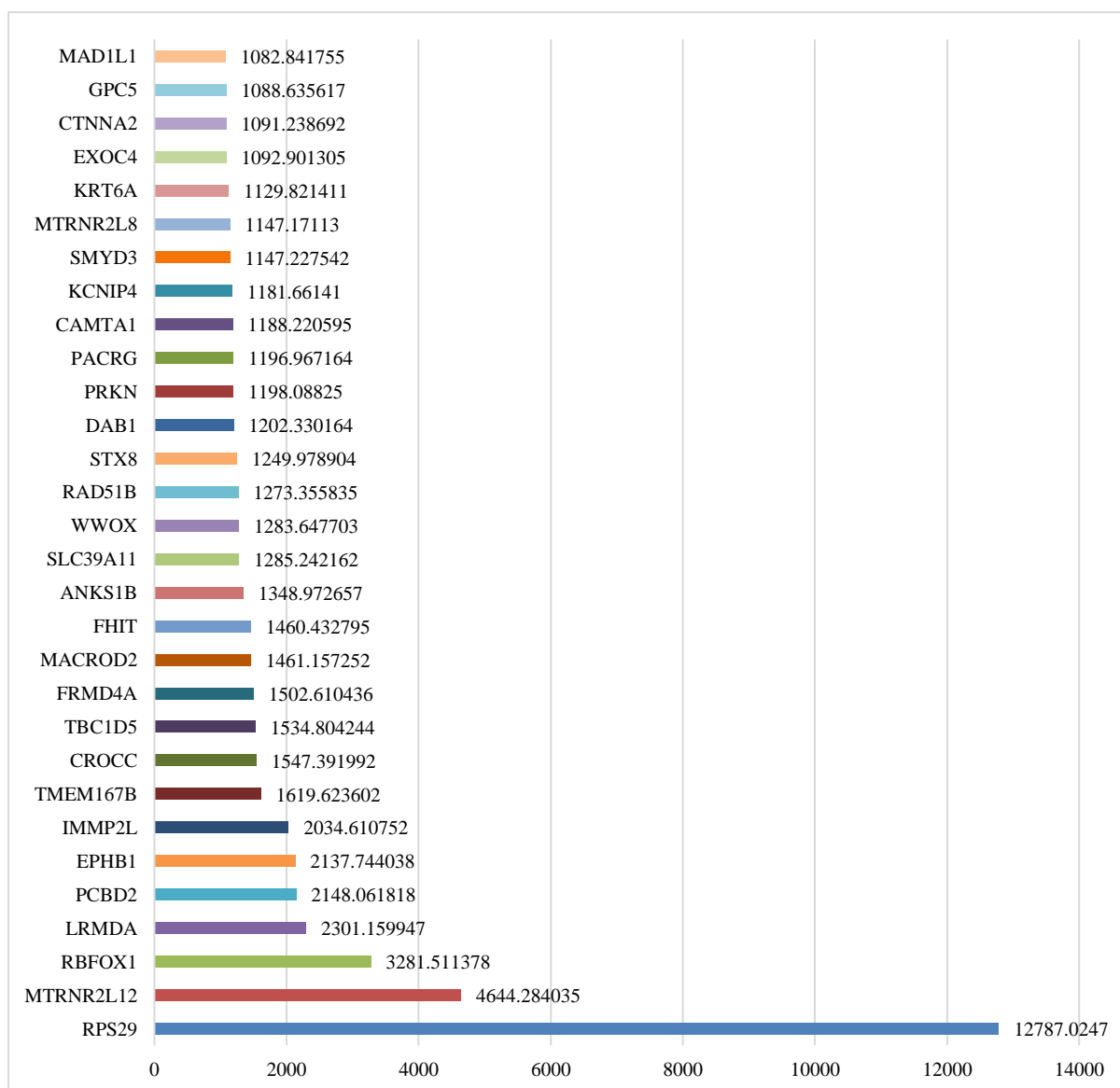
Nota: Ficha de recolección de datos

Figura 6 (parte 1 de 3). Genes altamente expresados en los pacientes con cáncer de cuello uterino, Arequipa 2024. Se aprecia los genes altamente expresados en cáncer de cérvix de los pacientes. El gen RPS29 es la que tiene mayor número de presencia expresado de la muestra 15 con cáncer de cérvix, seguido de MTRNR2L12 (6406,236922), en el tercer lugar ubicamos a RBFOX1 y en el puesto 30 tenemos a MAD1L1 (1082,841755).



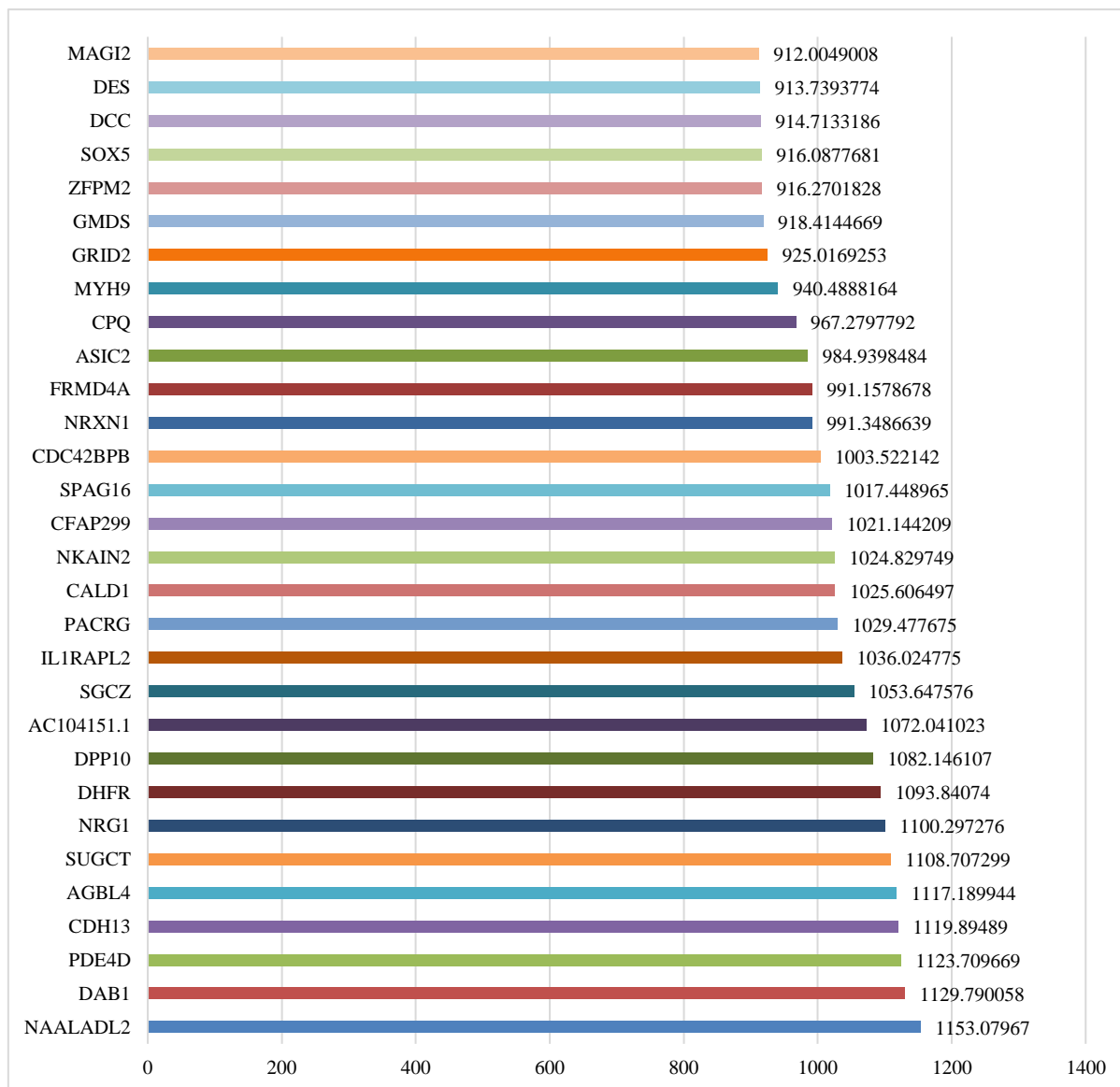
Nota: Ficha de recolección de datos

Figura 7 (parte 2 de 3). Genes altamente expresados en los pacientes con cáncer de cuello uterino, Arequipa 2024. Se aprecian los genes altamente expresados en cáncer de cérvix de los pacientes. El gen LRMDA es la que tiene mayor número de presencia expresado de la muestra 16 con cáncer cérvix uterino, seguido de MTRNR2L12 (4019,584715), en el tercer lugar ubicamos a ASIP (2616,831285) y en el puesto 30 tenemos a C9orf92 (1179,710964).



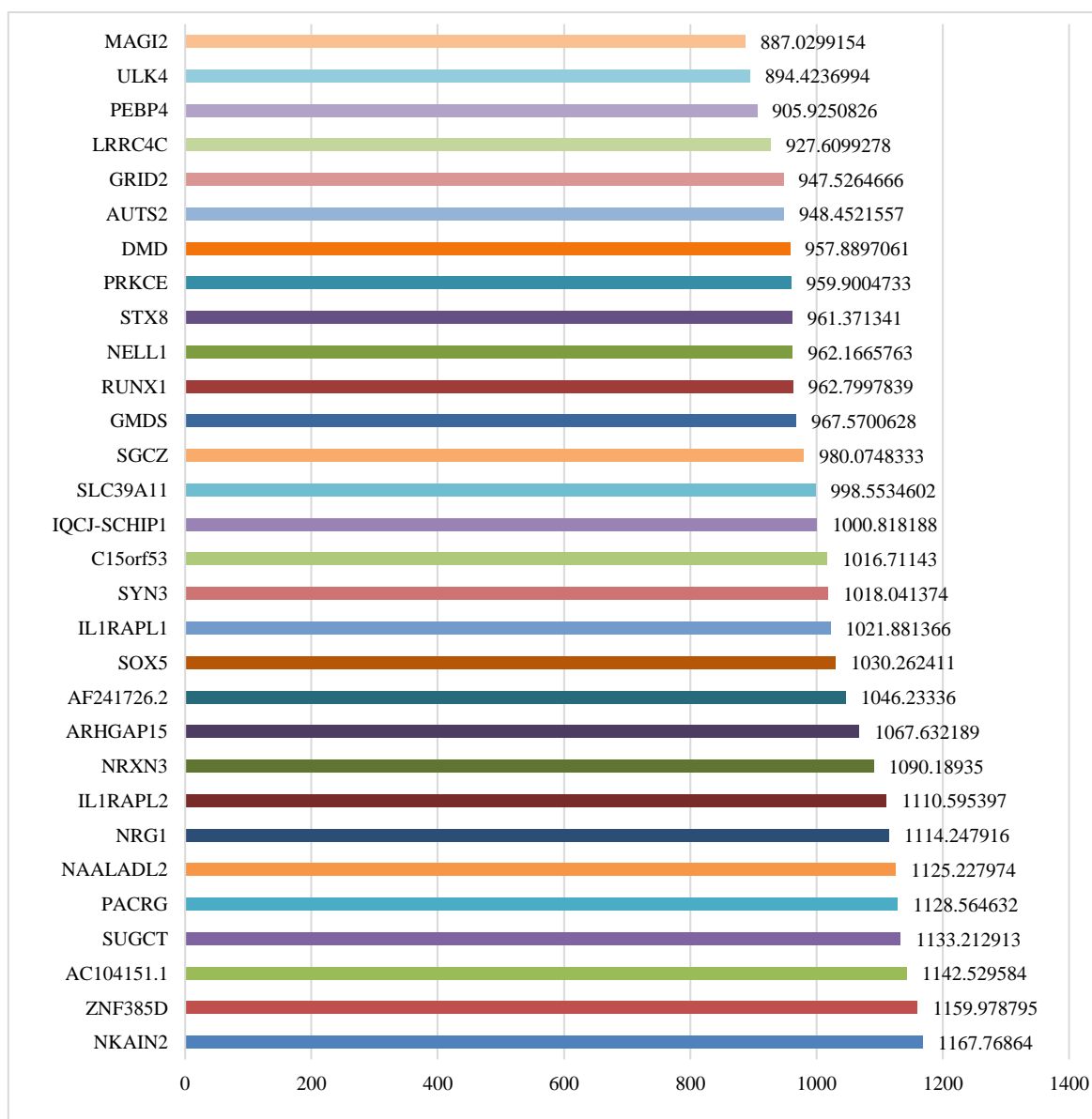
Nota: Ficha de recolección de datos

Figura 8 (parte 3 de 3). Genes altamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024. Se observan los genes altamente expresados en CCU en los pacientes. El gen RPS29 (12787,0247) es la que tiene mayor número de presencia expresados de la muestra 17 CCI, seguido de MTRNR2L12 (4019,584715), en el tercer lugar ubicamos a RBFOX1 (4644,511378) y en el puesto 30 tenemos a MAD1L1 (1082,841755).



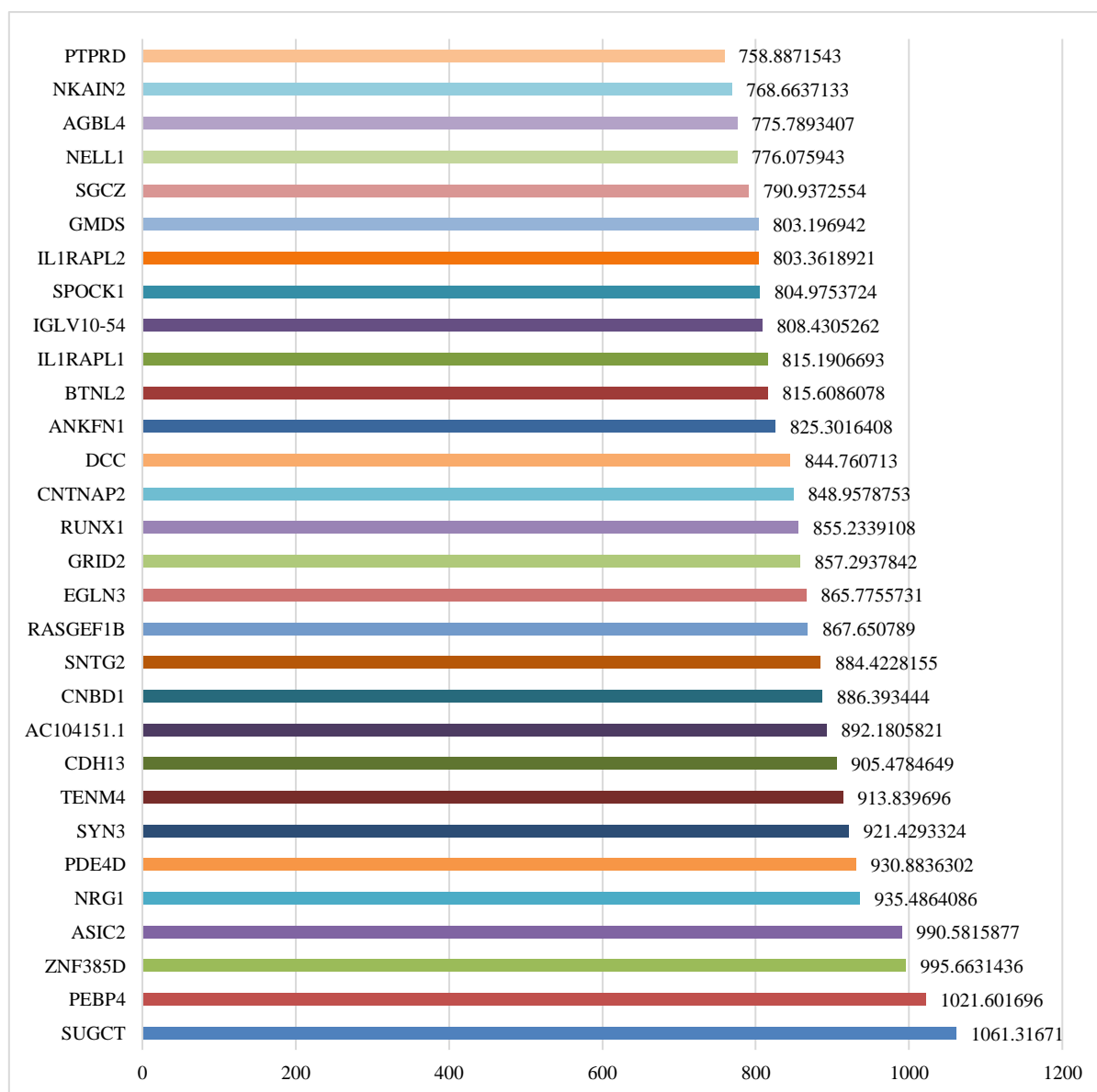
Nota: Ficha de recolección de datos

Figura 9 (parte 1 de 3). Genes medianamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024. Se observan los genes medianamente expresados en CCU de los pacientes. El gen NAALADLA2 (1153,07967) es la que tiene mayor número de presencia expresados de la muestra 15 de CCU, seguido de DAB1 (1129,790058), en el tercer lugar ubicamos a PDE4D (1123,709669) y en el puesto 30 tenemos a MAGI2 (912,0049008).



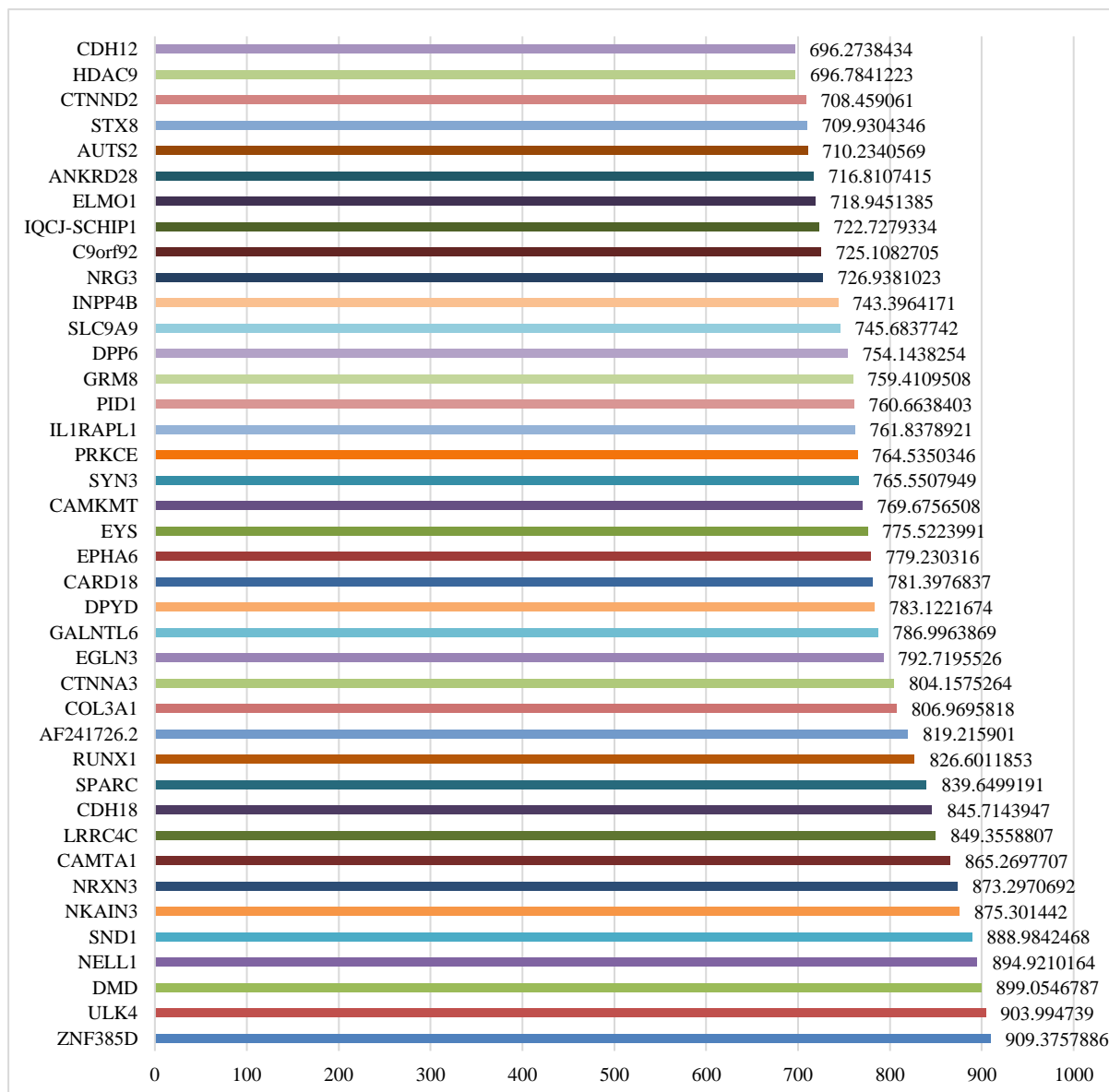
Nota: Ficha de recolección de datos

Figura 10 (parte 2 de 3). Genes medianamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024. Se demuestra que los genes medianamente expresados en CCU en los pacientes. El gen NKAIN2 (1167,76864) es la que tiene mayor número de presencia expresados de la muestra 16 de CCU, seguido de ZNF385D (1159,978795), en el tercer lugar ubicamos a AC104151.1 (1142,529584) y en el puesto 30 tenemos a MAGI2 (887,029954).



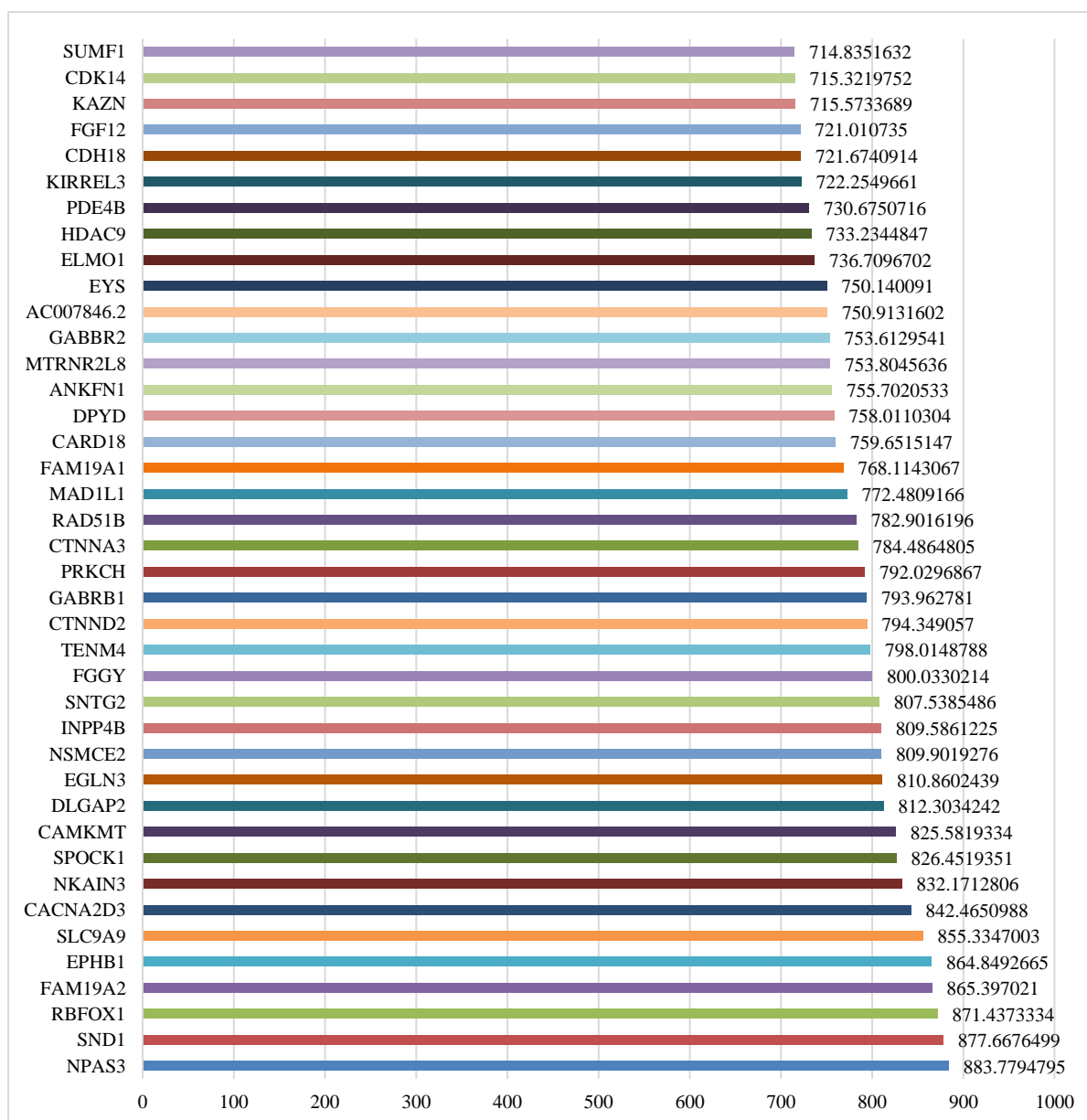
Nota: Ficha de recolección de datos

Figura 11 (parte 3 de 3). Genes medianamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes con cáncer cuello uterino, Arequipa 2024. Se observan los genes medianamente expresados en CCU de los pacientes. El gen SUGCT (1061,31671) es la que tiene mayor número de presencia expresados de la muestra 17 de CCU, seguido de PEBP4 (1021,601696), en el tercer lugar ubicamos a ZNF385D (995,6631436) y en el puesto 30 tenemos a PTPRD (758,887143).



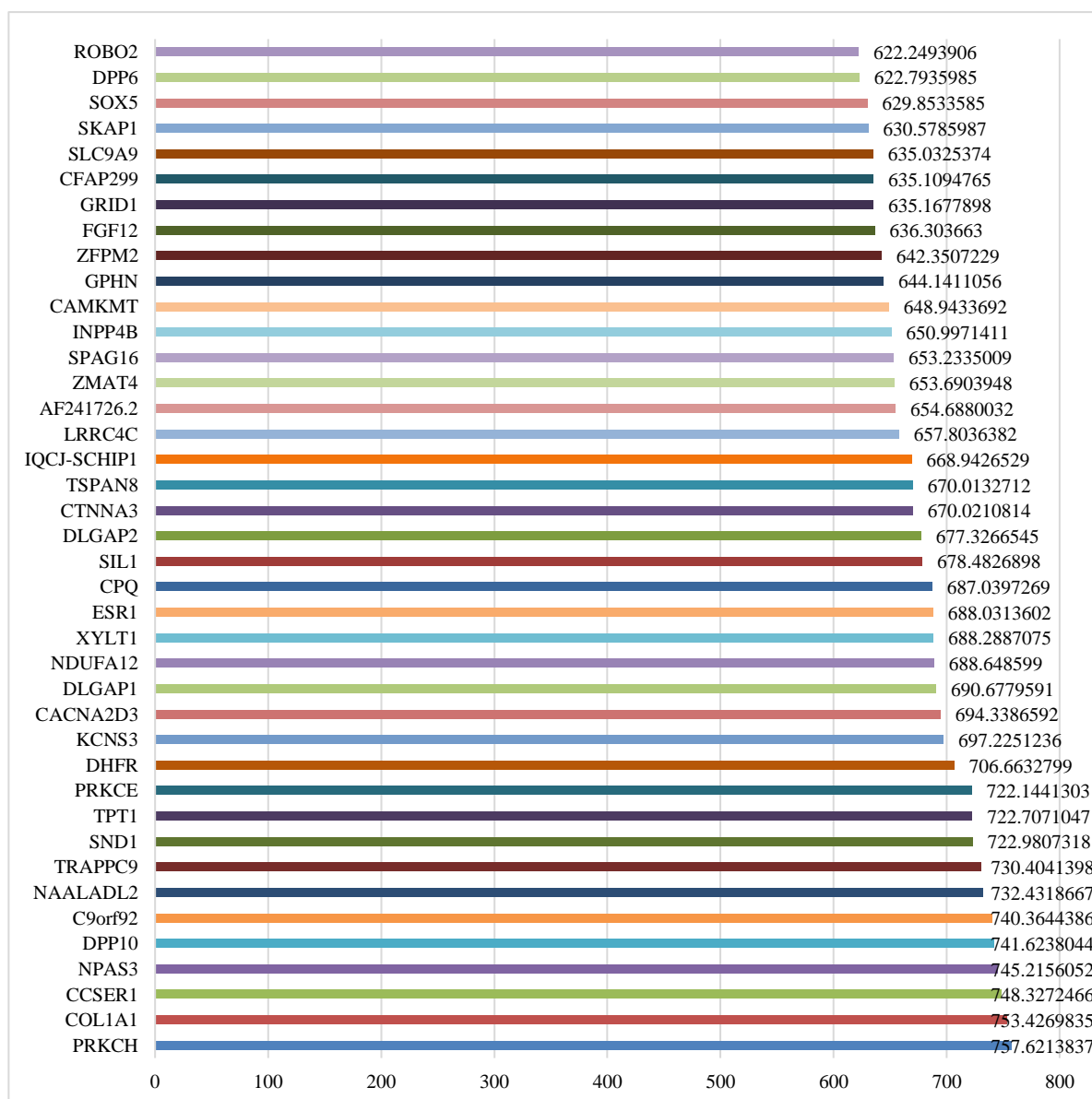
Nota: Ficha de recolección de datos

Figura 12 (parte 1 de 3). Genes pobremente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024. Se observan los genes pobremente expresados en CCU de los pacientes. El gen ZNF38D (909,3757886) es la que tiene mayor número de presencia expresados de la muestra 15 de CCU, seguido de DMD (903,994739), en el tercer lugar ubicamos a SND1 (899,0546787) y en el puesto 40 tenemos a HDAC9 (696,2738434).



Nota: Ficha de recolección de datos

Figura 13 (parte 2 de 3). Genes pobremente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024. Se observan los genes pobremente expresados en CCU de los pacientes. El gen NPAS3 (883,7794795) es la que tiene mayor número de presencia expresados de la muestra 16 de CCU, seguido de DMD (903,994739), en el tercer lugar ubicamos a SND1 (899,0546787) y en el puesto 40 tenemos a HDAC9 (696,2738434).



Nota: Ficha de recolección de datos.

Figura 14 (parte 3 de 3). Genes pobremente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024. Se observan los genes pobremente expresados en CCU de los pacientes. El gen PRKCH (757,6213837) es la que tiene mayor número de presencia expresados de la muestra 17 de CCU, seguido de COL1A1 (753,4269835), en el tercer lugar ubicamos a CCSER1 (748,3272466) y en el puesto 40 tenemos a ROBO2 (622,249306).

SECUENCIACIÓN MOLECULAR DE CÉLULAS MADRE AISLADAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AREQUIPA 2024

Figura 15. Genes altamente expresados muestra 15

RPS29	ribosomal protein S29 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:10419]
MTRNR2L12	MT-RNR2 like 12 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:37169]
PCBD2	pterin-4 alpha-carbinolamine dehydratase 2 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:24474]
LRMDA	leucine rich melanocyte differentiation associated [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:23405]
EPHB1	EPH receptor B1 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:3392]
RBFOX1	RNA binding fox-1 homolog 1 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:18222]
FHIT	fragile histidine triad [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:3701]
COL1A1	collagen type I alpha 1 chain [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:2197]
MACROD2	MACRO domain containing 2 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:16126]
GPC5	glypican 5 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:4453]

Nota: Muestra de mujeres con CCU.

Figura 16. Genes altamente expresados muestra 16

LRMDA	leucine rich melanocyte differentiation associated [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:23405]
MTRNR2L12	MT-RNR2 like 12 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:37169]
ASIP	agouti signaling protein [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:745]
KCNN2	potassium calcium-activated channel subfamily N member 2 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:6291]
FHIT	fragile histidine triad [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:3701]
RPS29	ribosomal protein S29 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:10419]
PCBD2	pterin-4 alpha-carbinolamine dehydratase 2 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:24474]
WWOX	WW domain containing oxidoreductase [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:12799]
DLG2	discs large MAGUK scaffold protein 2 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:2901]
TBC1D5	TBC1 domain family member 5 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:19166]

Nota: Muestra de mujeres con CCU.

Figura 17. Genes altamente expresados muestra 17

RPS29	ribosomal protein S29 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:10419]
MTRNR2L12	MT-RNR2 like 12 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:37169]
RBFOX1	RNA binding fox-1 homolog 1 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:18222]
LRMDA	leucine rich melanocyte differentiation associated [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:23405]
PCBD2	pterin-4 alpha-carbinolamine dehydratase 2 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:24474]
EPHB1	EPH receptor B1 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:3392]
IMMP2L	inner mitochondrial membrane peptidase subunit 2 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:14598]
TMEM167B	transmembrane protein 167B [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:30187]
CROCC	ciliary rootlet coiled-coil 2C rootletin [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:21299]
TBC1D5	TBC1 domain family member 5 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:19166]

Nota: Muestra de mujeres con CCU.

Figura 18. Genes altamente expresados en promedio las tres muestras

RPS29	ribosomal protein S29 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:10419]
LRMDA	leucine rich melanocyte differentiation associated [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:23405]
MTRNR2L12	Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:37169]
PCBD2	pterin-4 alpha-carbinolamine dehydratase 2 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:24474]
RBFOX1	RNA binding fox-1 homolog 1 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:18222]
EPHB1	EPH receptor B1 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:3392]
FHIT	fragile histidine triad [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:3701]
TBC1D5	TBC1 domain family member 5 [Source:HGNC Symbol 3BAcc:HGNC:19166]

Nota: Muestra de mujeres con CCU.

Tabla 4

Estadígrafos para evaluar genes altamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024.

Muestra	Media	Moda	Mediana	Varianza
15	2159,93178	1161,35	1465,259	6052724,28
16	1819,71909	1179,71	1476,8946	1024217,74
17	1954,95731	1082,84	1284,4449	4751194,4

Nota: Ficha de recolección de datos

En conformidad con l tabla 4, se parecía que la muestra 15 presenta mayor media entre las tres muestras de los genes altamente expresados en CCU en pacientes, asimismo, se observa las varianzas, donde la muestra 15 presento mayor varianza, este último se evidencian que datos tiene mayor dispersión alrededor de su media.

Tabla 5

Análisis de varianza para evaluar genes altamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	G. l	Promedio de los cuadrados	F	Sig.	Valor crítico para F
Entre grupos	1760485,8	2	880242,9209	0,22325823	0,80036512	3,10129576
Dentro de los grupos	343015956	87	3942712,144			
Total	344776442	89				

Nota: Ficha de recolección de datos

Hipótesis:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$$

Según la tabla 5, el valor del estadístico F, de los coeficientes de los promedios de los cuadrados entre grupos y dentro de los grupos igual a 0,22325823, con 2 y 87 grados de libertad, resultando con un valor de significación superior a 0.05. Este valor permite establecer la decisión a no

rechazar la hipótesis nula, en otras palabras, que las medias de la muestra de los genes altamente expresados en CCU de los pacientes, son iguales.

Tabla 6

Estadígrafos para evaluar genes medianamente expresados en cáncer de útero de los pacientes, Arequipa 2024.

Muestra	Media	Moda	Mediana	Varianza
15	1020,12867	912,00	1022,9870	6035,12114
16	1021,17297	887,03	1008,7648	7077,26911
17	867,512307	758,89	856,2638	6118,93276

Nota: Ficha de recolección de datos

En conformidad con la tabla 6, la muestra 16 presenta mayor media (1021,17297) entre las tres muestras de los genes medianamente expresados en CCU en pacientes, asimismo, se observa las varianzas, donde la muestra 16 presento mayor varianza (7077,26911), es decir que datos tiene mayor dispersión alrededor de su media.

Tabla 7

Análisis de varianza para evaluar genes medianamente expresados en cáncer de cuello uterino.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	G. l	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	469044,44	2	234522,22	36,584	2,9508E-12	3,10129576
Dentro de los grupos	557708,37	87	6410,44			
Total	1026752,81	89				

Nota: Ficha de recolección de datos

Hipótesis:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$$

En la tabla 7, se presenta el valor del estadístico F, de los coeficientes de los promedios de los cuadrados entre grupos y dentro de los grupos igual a 36,584, con 2 y 87 grados de libertad, resultando con un valor de significancia ($2,9508E-12 < 0.05$). Esto permite determinar la decisión del rechazo de la hipótesis nula, en otras palabras, que las medias de la muestra de los genes medianamente expresados en CCU de los pacientes, aunque sea uno es diferente al otro.

Tabla 8

Estadígrafos para evaluar genes pobremente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024.

Muestra	Media	Moda	Mediana	Varianza
15	788,949038	696,27	777,3764	4146,23955
16	786,87059	714,84	788,2581	2505,86034
17	681,897087	622,25	677,9047	1714,3845

Nota: Ficha de recolección de datos

La tabla 8, se muestra que la muestra 15 presenta mayor media (788,949038) entre las tres muestras de los genes pobremente expresados en CCU en las pacientes, asimismo, se observa las varianzas, donde la muestra 15 presento mayor varianza (4146,23955), es decir que datos tiene mayor dispersión alrededor de su media.

Tabla 9

Análisis para evaluar genes pobremente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, Arequipa 2024.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	G. l	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	299785,02	2	149892,5099	53,7474892	2,7751E-17	3,0737629
Dentro de los grupos	326292,89	117	2788,828131			
Total	626077,91	119				

Nota: Ficha de recolección de datos

Samp le #	Admera Health Sample ID	Custo mer Sample ID	Sampl e Type	Sam ple Volume (ul)	Admera Health Concentration (ng/ul)	Admera Health Total Quantity (ng)	RIN	DV200 (%)
15	20115R-01-15	15JC1	RNA	50	68.60	3430.0	2.5	47.21
16	20115R-01-16	16JC2	RNA	50	119.80	9900.0	3.4	58.16
17	20115R-01-17	17JC3	RNA	50	466.00	23300.0	2.5	48.78
18	20115R-01-18	18JC4	RNA	50	80.60	4030.0	2.2	33.27

Conforme con la tabla 9, se indica el valor del estadístico F, de los coeficientes de los promedios de los cuadrados entre grupos y dentro de los grupos igual a 53,7474892, con 2 y 87 grados de libertad, resultando con un valor de significación ($2,7751E-17 < 0.05$). Este valor posibilita decidirse a rechazar la hipótesis nula, en otras palabras, que las medias de la muestra de los genes pobremente expresados en CCU de los pacientes, aunque sea uno es diferente de los demás.

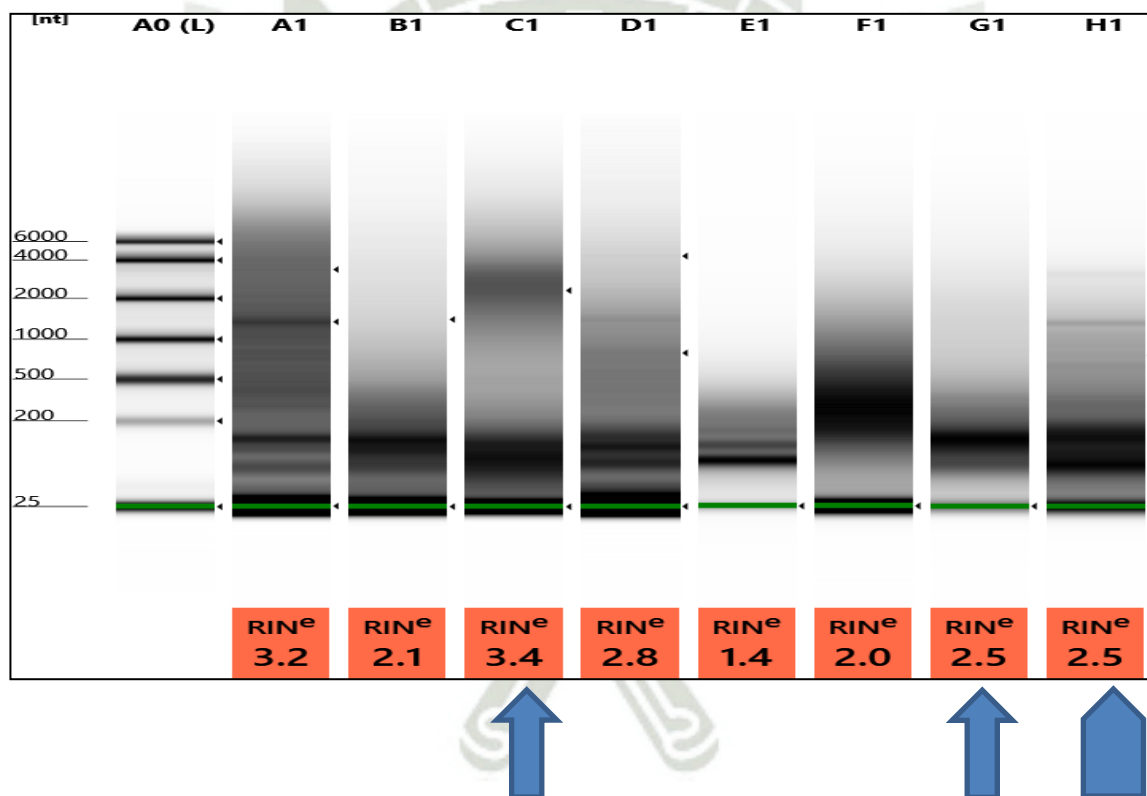
Tabla 10

Tabla de identificación de muestra y resultados de control de calidad

Nota: Muestra de mujeres con cáncer de cuello uterino.

En la tabla 10 se observa la calidad de las muestras en general, debiendo resaltar la disponibilidad de las muestras de células de cáncer de cuello uterino con una concentración y volumen promedio. Así como el número de integridad de RNA.

Filename: 20115-01-IQC-TS-15-16-17- 11302020.RNA

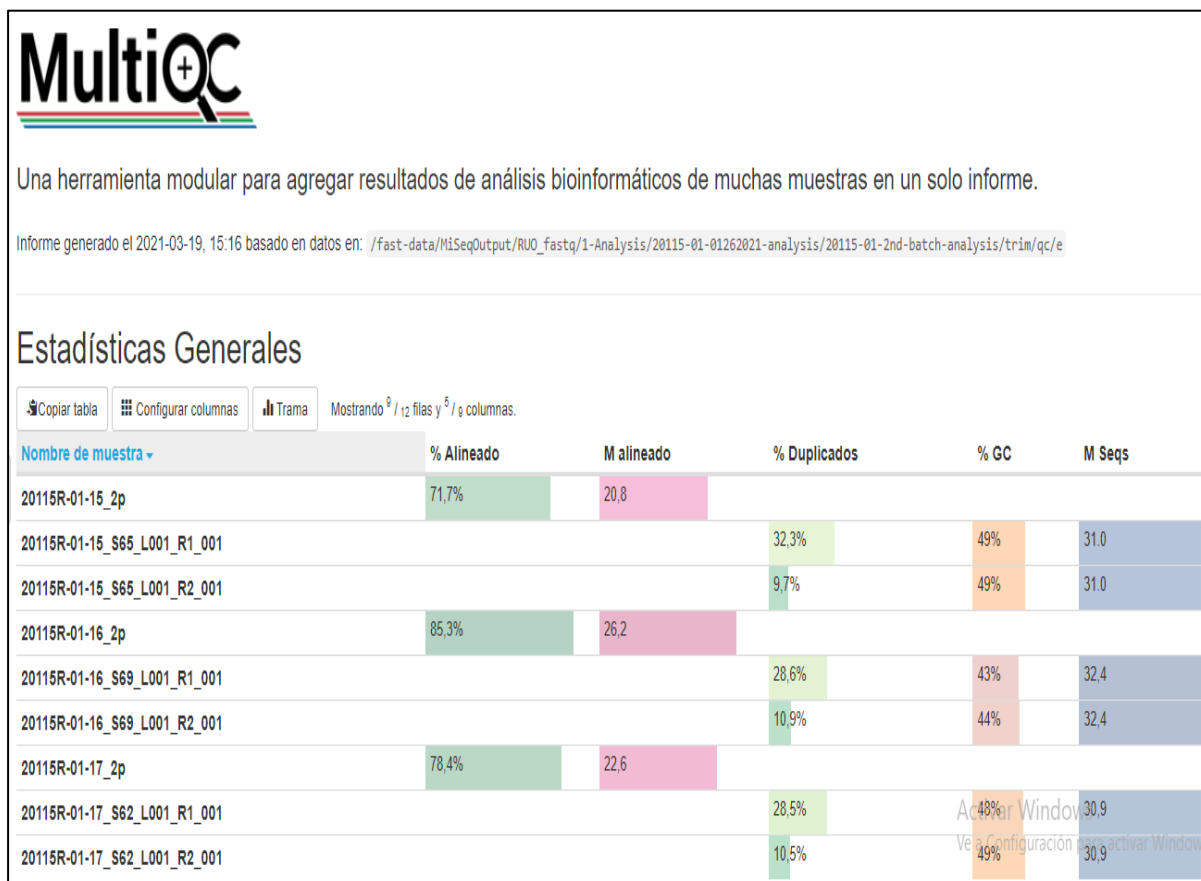


Muestras de calidad de células de cáncer de cuello uterino

Sample Info

Well	RIN ^e	28S/18S (Area)	Conc. [ng/μl]	Sample Description	Alert	Observations
G1	2.5	-	198	2011-01-15		
H1	2.5	-	114	20115-01-17		
C1	3.4	-	232	2015-01-16		

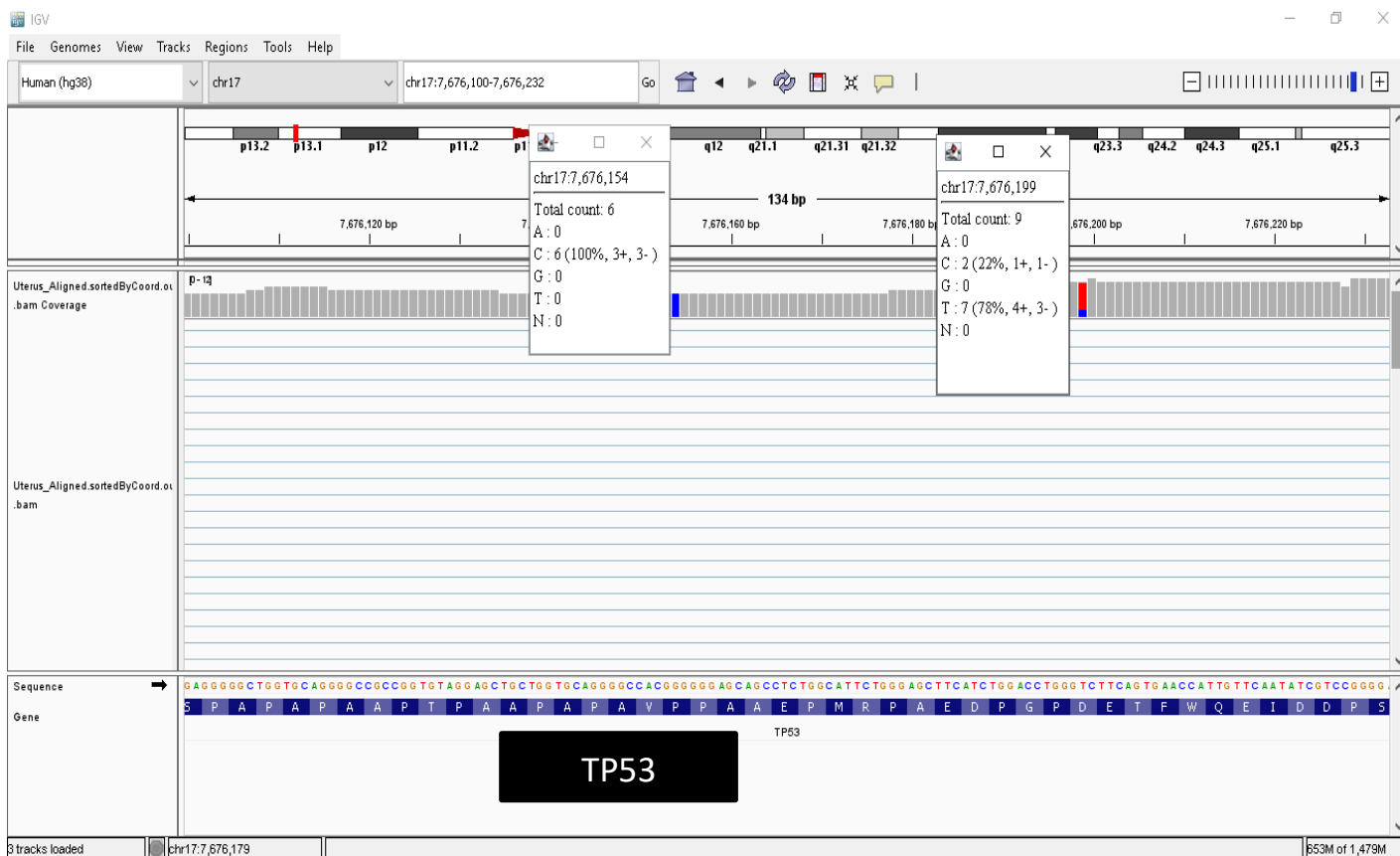
SECUENCIACIÓN MOLECULAR DE CÉLULAS MADRE AISLADAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AREQUIPA 2024



Nota: Muestra de mujeres con CCU.

Figura 19. Análisis bioinformático de los genes

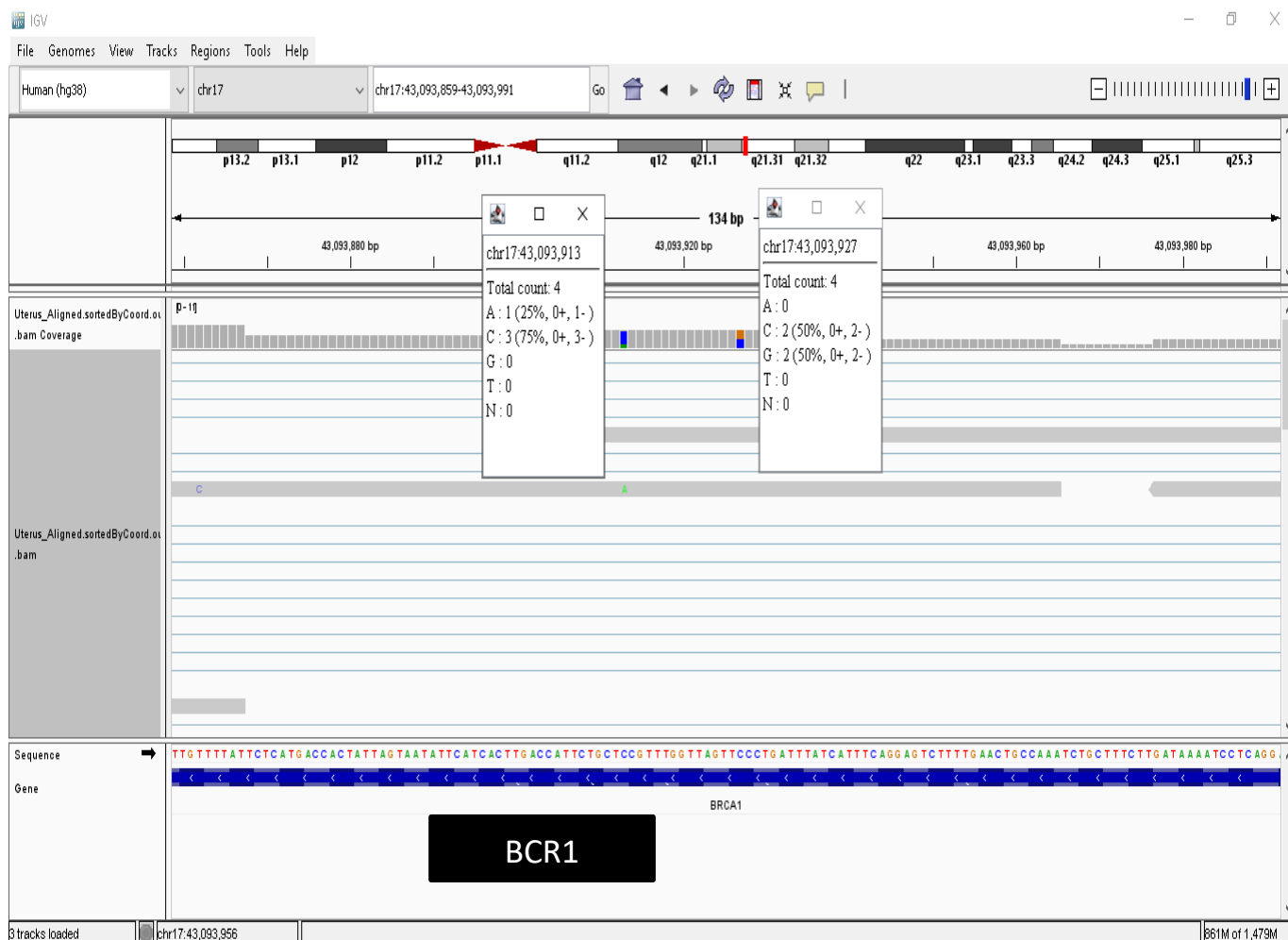
SECUENCIACIÓN MOLECULAR DE CÉLULAS MADRE AISLADAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AREQUIPA 2024



Nota: Muestra de mujeres con CCU.

Figura 20. Mutación puntual TP53 Cromosoma 17: 7,676,199 C > T en el Cáncer de cuello uterino.

SECUENCIACIÓN MOLECULAR DE CÉLULAS MADRE AISLADAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AREQUIPA 2024



Nota: Muestra de mujeres con CCU.

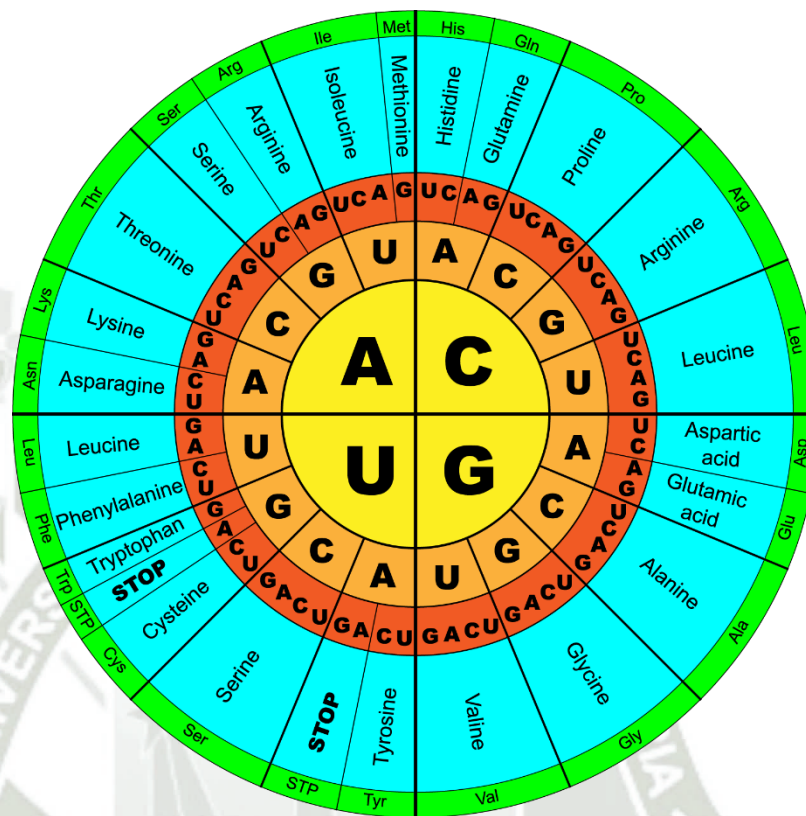
**Figura 21. Mutación puntual BRCA1 Cromosoma 17: 43,093,927 C > T en el
Cáncer de cuello uterino.**

SECUENCIACIÓN MOLECULAR DE CÉLULAS MADRE AISLADAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AREQUIPA 2024



Nota: Muestra de mujeres con CCU.

**Figura 22. Mutación puntual BRCA2 Cromosoma 13: 132,363946 C > T en el
Cáncer en el cáncer de cuello uterino.**



Nota: National Human Genome Research Institute.

Figura 23. Código Genético ;aminoácidos correspondientes a cada secuencia de bases nitrogenadas presentes en el ARN. (Tripletes=codones)

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Numerosos estudios se han realizado con el fin de conocer el mecanismo de acción y el poder oncogénico de los diversos tipos de VPH. No es un solo factor que cambiaría la célula normal en una que se reproduce sin restricciones, se ha visto que en muchos casos tiene que ocurrir muchos eventos mutacionales independientes.

Además, cabe recalcar el CCU, afecta a grandes proporciones de la población y, se convirtió en una problemática de salud pública por la alta incidencia de enfermedad en cuanto a su morbimortalidad, que son mucho más frecuentes en las personas mayores. En la enfermedad existe una fuerte evidencia de asociación causal con la presencia del VPH, pero la oncogénesis de la enfermedad, así como las mutaciones genéticas, en el desarrollo de las células madre de CCU es de mucha importancia, así como la sobreexpresión de proteínas como la P53 entre otras, la secuenciación de estas células madre, así como su perfil de expresión nos ayudaran a determinar los genes sobre expresados, las probables fallas y mutaciones involucradas en el desarrollo del CCU.

La actual investigación se efectuó con objetivo de conocer las características moleculares de las células madre de CCU, al igual que la evaluación mediante secuenciación genética (RNA-seq) el análisis bioinformático y la expresión de genes, esto debido a que este Cáncer es uno de más mortalidad a nivel mundial y en el Perú.

Una de las estrategias para disminuir la prevalencia de esta afección sería la caracterización molecular de los pacientes, a fin del diagnóstico y tratamiento, dicha información podría ser realizada por la técnica de RNA seq como lo manifiesta los antecedentes de estudios justificando de esta manera la ejecución del actual estudio en beneficio de la población arequipeña.

Para realizar este estudio se recolectó cuatro muestras de pacientes con CCU previo consentimiento informado, las mismas que fueron trasladadas al laboratorio de biología molecular de la Universidad Católica Santa María, donde se procesaron y luego enviadas a su secuenciación.

En los resultados emanados en la actual investigación, de acuerdo con la distribución geográfica sobre los pacientes diagnosticados con CCU, en la tabla 2 se indica la edad de las mujeres tomadas como muestra fueron de 44, 54 y 58 años; de las cuales 66,7% son convivientes y 33,3% son casados. En cuanto al nivel educativo, secundaria (33,3%), primaria (33,3%) y superior técnico (33,3%); asimismo, la procedencia fue Arequipa (66,7%) y puno (33,3%). Por último, tenemos la ocupación como empleada (33,3%) y comerciante (66,7%).

Según el informe, el cáncer de cérvix es responsable de 227.899 muertes a nivel global, y el 88% de esos fallecimientos ocurren en naciones en desarrollo (3). En Europa, se ubica como la séptima causa principal de muertes relacionadas con el cáncer, pero es la segunda causa principal entre las féminas jóvenes de 18 a 45 años (4). El “Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013”, que se realizó por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (antes conocido como Dirección General de Epidemiología) – MINSA, ha identificado al cáncer como una problemática de salud pública importante en la nación, sirviendo como base para intervenciones enfocadas en la prevención. Entre 2000 y 2011, la tasa de mortalidad ajustada por CCU mostró una disminución de 7,7 fallecimientos por 100.000 personas a 5,6 por 100.000 habitantes.

En términos de reportes datos geográficos, el VPH representa el 5,2% de tumores en humanos, con un 2,2% en naciones desarrolladas y un 7,7% en naciones en desarrollo (10). Se indican que las fracciones atribuibles precisan que el VPH es responsable del 64-91% del cáncer vaginal, del 84-94% del cáncer anal, del 60-90% del cáncer vulvar basaloide, del 35,6% del cáncer orofaríngeo y del 23% de los cánceres en la cavidad oral y laringe (11).

Además, podemos mencionar que en la actualidad radica en que el CCU tiene mayor frecuencia en pacientes mujeres en edades jóvenes y que es una enfermedad muy silenciosa que está avanzando de manera importante convirtiéndose en una enfermedad de salud pública.

El Estado, los profesionales sanitarios y el Ministerio están preocupados por la población vulnerable, ya que su objetivo es disminuir la incidencia y la prevalencia del CCU. En la población femenina, la prevalencia del VPH se sitúa en torno al 12,43% en cada grupo de edad, con una tasa más alta entre las mujeres más jóvenes y una disminución gradual con el avance de la edad, hasta llegar a menos del 4% durante los años peri menopáusicos (19). Entre las mujeres con citología normal, HSIL y LSIL, el VPH 16 se identifica como la cepa más común (21).

Por el contrario, durante la segunda década de la vida, la prevalencia estimada oscila entre el 20 y el 25%, con ciertos grupos de adolescentes o mujeres jóvenes que presentan tasas de infección de hasta el 70% (12). La prevalencia reducida en la tercera década y se estabiliza en torno al 5% desde los 35 años (13).

Los porcentajes más altos se encuentran en África con 23,4% y América con 12,8%, siendo Perú uno de las naciones con mayor frecuencia. En el ámbito mundial, la prevalencia de ADN del VPH en féminas con citología normal está en 10,2%, mientras que en África es de 22,4%, en América de 13%, en Europa de 8,2% y en Asia de 7,9% (16). Específicamente, en Perú la prevalencia es de 12,43% (17).

Demostrando los hallazgos en la tabla 3, sobre las características ginecobstetricias de los pacientes con CCU, un 33,3 % de la muestra indicaron que presentaron menarquia a los 11 años, el 33,3% a los 12 años y el 33,3% a los 14 años; en cuanto al inicio de RR SS, fue a los 15,18 y 19 años en cada caso. Asimismo, el número que parejas que tuvieron, fueron de 2, 3 y más de 3. El 33,3% de las mujeres indicaron haber tenido 2 partos, el 33,3% 4 partos. Por uso de anticonceptivos respondieron si (66,7%) y no (33,3%). El 33,3% de las mujeres se aplican como métodos anticonceptivos como pastillas orales y el 33,3% que se aplican métodos inyectables. El 66,7% de la muestra no presentaron antecedentes de Papanicolau y 33,3% si la tuvieron. A la vez, se aprecia que el 66,7% presentaron como diagnóstico de resultados de biopsia cérvix como CA cell escamosa y Adenocarcinoma (33,3%). Estos resultados se asemejan a los reportes encontrados, donde las características histológicas del área de transformación escamoso-columnar en el exocérnix de féminas jóvenes podrían exponer el riesgo mayor de infección en aquellas que comienzan la actividad sexual a una edad temprana (26). En las mujeres adolescentes y adultas jóvenes, la falta de líquido cervical protector, la inmadurez cervical y la ectopia cervical aumentada pueden contribuir a una vulnerabilidad mayor a la infección por VPH.

Los resultados obtenidos en la figura 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13; se obtuvieron los genes con mayor expresión, en los genes altamente expresados con mayor número de presencia tenemos los siguientes RPS29, MTRNR2L12, RBFOX1, ASIP, LRMDA, PCBD2; los genes medianamente expresados con mayor frecuencia fueron, LRMDA, MTRNR2L12, ASIP, RPS29, MTRNR2L12, RBFOX1, NAALADLA2, DAB1, PDE4D, NKAIN2, ZNF385D, AC104151.1, SUGCT, PEBP4; asimismo se obtuvo los genes pobremente expresados con mayor presencia, ZNF38D, DMD, SND1, NPAS3, PRKCH, COL1A1, CCSER1; los cuales fueron obtenidos mediante la secuencia masiva (RNA-seq) de la muestra de células madre de CCU.

Un análisis que abarcó 85 investigaciones publicadas antes de 2002 (24), registró un total de 10.058 casos de CCU. Este metaanálisis ha sido actualizado por Smith et al. (25), que ahora incorpora más de 14.500 casos de investigaciones publicadas hasta enero de 2006. Los ocho tipos de VPH identificados con mayor frecuencia, enumerados en orden de prevalencia, son los VPH 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 y 35. Cabe destacar que los VPH 16 y 18 son las Clases predominantes, colectivamente responsables del 70% de casos de CCU a nivel mundial, mientras que los ocho tipos más recurrentes representan el 89% de casos a nivel global (25). A su vez, la prevalencia del VPH 18 es notablemente mayor en el adenocarcinoma en comparación con el carcinoma de células escamosas (24).

De los genes con mayor frecuencia encontrados, se detallan como orden de importancia con ubicación cromosómica, su denominación, simbología y función, cabe resaltar que todos ellos codifican proteínas y se vinculan a patologías uterinas. Todos estos genes han sido poco descritos en la literatura, ya que todos los estudios se centran en la Genesis del CCU mediante VPH, como lo indica el estudio de Julia Molina Y col. “alteraciones cromosómicas en el CCU”, el cual analiza diferentes métodos de estudio y nuevas tecnologías como la genética y la biología molecular, revisa alteraciones cromosómicas en CCU encontrando genes mutados, así como oncogenes E6 y E7 del VPH las que tienen incidencia sobre el ciclo celular provocando inestabilidad cromosómica y por consiguiente cambios transformativos.

Se estudio también las posibles mutaciones en estos genes que son muy comunes en cáncer ginecológico como son TP53, BRC1, BRC2. (68)

Encontrando resultados muy cercanos a nuestra investigación, la prevalencia general de mutaciones de TP53 se encuentra alrededor del 42% , con una prevalencia significativamente mayor en naciones de Sudamérica sobre otras naciones, resultados cercanos a nuestra investigación donde el 100 % de pacientes presentaba la mutación en gen TP53, esta alta prevalencia podría tener relación con la pobre población del estudio, indicando que la mayoría de investigaciones indagan esta mutación en TP53, ello subestimara real prevalencia de esta mutación al no indagar otras variantes.

Lo mismo sucede con los BRC1 y BCR2 la misma que se ha descrito en el estudio “Integración de la caracterización molecular y genómica del CCU”, indicando que nuevas características genómicas y proteómicas subclasifican el CCU, identificando por primera vez en CCU al gen ERBB3. (69)

Lo que es aplicable como diana terapéutica, así mismo se identificó amplificaciones y eventos de fusión en CD274 Y PDCDLG2. Dos genes que codifican dianas terapéuticas-

También identificaron mutaciones del KRAS; ARID1A Y PTEN, exhibiendo alteraciones genómicas en una o ambas vías de señalización, proporcionando en conjunto información sobre los subtipos moleculares de los CCU. (69).

CONCLUSIONES

PRIMERO: La secuenciación génica de las muestras analizadas presenta un perfil de expresión muy congruente con lo descrito en la poca literatura que existe sobre el tema.

SEGUNDO: Se obtuvieron mutaciones puntuales de genes TP53, BRCA1 Y BRCA.

TERCERO: En cuanto a la variación de los genes altamente expresados en cáncer de cuello uterino de los pacientes, se evidencia que las medias son iguales con una significancia igual a $2,9508E-12 < 0.05$; asimismo, genes medianamente expresados se encontró que las medias son diferentes. ($2,7751E-17 < 0.05$). Por último, los genes pobremente expresados presentaron medias diferentes, analizados mediante prueba F y análisis de varianza.

CUARTO: Las muestras recolectadas de cáncer de cuello uterino analizadas tienen características epidemiológicas y clínicas similares.

RECOMENDACIONES

1. Para lograr un tratamiento individualizado del cáncer es imprescindible realizar investigaciones científicas centradas en estudios genómicos dirigidos a identificar mutaciones en el ADN de las distintas neoplasias mediante técnicas de RNA-Seq. Estos objetivos se tienen que alinear con los hallazgos relacionados con los perfiles de expresión génica nativos de las poblaciones.
2. Para evaluar el pronóstico y la respuesta al tratamiento de modo temprano en el manejo de pacientes con cáncer de cuello uterino en Arequipa, es esencial integrar las técnicas de RNA-Seq en nuestro sistema de salud. El perfil de expresión génica debe utilizarse a lo largo de la evaluación inicial y el seguimiento continuo del cáncer de cuello uterino, de manera similar a las prácticas ya establecidas en varios países alrededor del mundo.
3. Se recomienda a los centros de salud del país que deben de realizar campañas de detección y sensibilización sobre el cáncer de cuello uterino.
4. Se recomienda que los futuros investigadores exploren el tema del cáncer de cuello uterino más a fondo, porque existe un requerimiento significativo de estudios en oncopatología que se centren en utilizar las herramientas tecnológicas modernas más adecuadas para abordar nuestros problemas críticos de salud pública.

PROPUESTA

Es necesario proponer e implementar un acuerdo de beneficios mutuos entre la Universidad Católica de Santa María, el Ministerio de Salud, EsSalud, Sanidades de las Fuerzas Armadas e instituciones privadas de Arequipa, para tener un mejor control de esta temible enfermedad como es el CCU, que se lleva año tras año a miles de mujeres, lo que involucraría inversión no solo en tratamiento sino también en efectuar investigación científica y la utilización de técnicas de RNA-Seq por parte del laboratorio de biología molecular de nuestra Universidad para establecer prevención.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch FX, Lorinz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. s.l. : J Clin Pathol, 2015. 55(4): 244-65.
2. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen A, Peto J. et al. Prevalence of HPV in cervical cancer: a Worldwide perspective. s.l. : J Natl Cancer Inst, 2019. 87: 796-802.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2020: GLOBOCAN 2020. s.l. : Int J Cancer, 2020. 127:2893-917.
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2020: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancerBase N° 5. Version 2.0. Lyon : IARC Press, 2020.
5. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faive J. et al. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and comentary. s.l. : Ann Oncol, 2013. 14(Supl 5):v61-118.
6. Gondos A, Chokunonga E, Brenner H, Parkin DM, Sankila R, Borok MZ., et al. Cancer survival en a southern African urban population. s.l. : Int J Cance, 2014. 112 (5): 860-4..
7. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero S, Herrero R et al. Epidemiologic Classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. 2018. 348(6): 518-27.
8. Fenton KA, Korovessis C, Johnson AM., McCadden A, McManus S, et al. Sexual behaviour in Britain: report sexually transmitted infections and prevalent genital Chlmydia trachomatis infection. s.l. : Lancet, 2011. 358 (9296): 1851-4.
9. Puig- Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cáncer screenigg: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. J Low Genit Trat Dis. 2018 Apr. 12 (2): 82-9.

10. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2017. s.l. : Int J Cancer, 2006. 118: 3030-44.
11. Muñoz N, Castellsagué X, de González A.B., Lutz Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. s.l. : Vaccine, 2016. 24 Suppl 3: S1-10.
12. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of The human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. s.l. : J Pediatr, 1998. 132:277-84.
13. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis.s.l. : Am J Epidemiol, 2015. 151:1158-71.
14. Trottier H, Franco EL. The epidedmiology of genital human papillomavirus infection. s.l. : Vaccine, 2016. 24 (supl 1):S1-15.
15. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al.. Worldwide distribution of human papilloma virus types in cytologically normal womenin the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: apooled analysis. s.l. : Lancet, 2015. 366:991-8.
16. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. s.l. : Lancet Infect Dis, 2017. 7:453-9.
17. Olalla MA, Moyano M, Jurado I, Olalla M^aM, Rodríguez-Pastor JL et al. Prevalencia de VPH en mujeres con citologías y colposcopias normales, en la unidad del T.G.I. de Málaga. Mallorca : Poster N°19. IX Congreso AEEM, Oct. 2008.
18. Olalla MA, Jurado I, Moyano R, Olalla M^a.M, Rizo A.B, Palacios S. Prevalence and genotype distribution of oncogenic-risk HPV in the cervix with normal Papsmears.(En prensa). s.l. : Climaterics, 2010,Jun. Vol. Aceptada.Ginecol.Obstet.Mex. 2017. Aceptada.Ginecol.Obstet.Mex. 2017.
19. www.who.int/hpvcenter, WHO/ICO Information Center on HPV and Cervical Cancer. 2019. Pagina (centro de información de VPH y Cáncer cervical)

20. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. s.l. : Nature, 2016 Mar. Vols. 7-13, 314 (6006): 111-4. 7-13, 314 (6006): 111-4.
21. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. s.l. : N Engl J Med Feb, 2013. 6, 348 (6):518-27.
22. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. s.l. : Br.J.Cancer, 2013. 88(1):63-73.
23. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R et al. Human papillomavirus type distribution en invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. s.l. : Int J.Cancer, 2017. 121(3):621-32.
24. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. s.l. : J Infect Dia, 2015. 191 (5): 731-8.
25. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in Human Papillomavirus carcinogénesis. s.l. : Virus Res, Nov.2012. 89 (2): 191-199.
26. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O Reilly S, et al. Condon use and the risk of genital HPV infection in young women. s.l. : The New England.Journal of Med, 2016. 354: 2645-54.
27. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. s.l. : N Engl J Med, 2012. 346: 1105-1112.
28. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Colmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papi llomavirus infection in young women. s.l. : N Engl J Med, 2016. 354:2645-54.
29. Puig-Tintoré LM, Alba A, Bosch FX, Castellsagué X, Coll C,Cortés X, Torné A, Vidart JA. La infección por papilomavirus. Documento de consenso de la SEGO, SEC y AEPPC. Documentos de ConsensoSEGO 2002. Madrid : Meditex-Sanex, 2013.

41-104 (ISSN: 1138-6185).

30. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. s.l. : Lancet, 2019. 358:1782-83.
31. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. s.l. : JAMA, 2016. 287(16):2114-2119.
32. Tavassoli F.A., Devilee P. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer : s.n., 2013.
33. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. s.l. :Lancet, 2014. 364:1678-83.
34. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. : Lancet, 2018. 358: 1782-3.
35. Ostor GA. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. . s.l. : Int J Gynecol Pathol, 2017. 12:186-92.
36. Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, et al. Proyecto Epidemiológico Guanacaste (PEG) Group. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population base cohort study. s.l. : BMJ, 2019. Jul 28; 339:b2569.
37. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. s.l. : N Engl J Med, 1998. 338:423-8.
38. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. s.l. : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. 12:485-90.

39. Burchell AN, Eduardo L, Franco EL. Epidemiology of oncogenic and nononcogenic HPV types, and the evidence for differences in their sexual transmissibility. En: Monsonego Burchell AN, Eduardo L, Franco EL. Epidemiology of oncogenic and nononcogenic HPV types, and the evidence for differences in their sexual transmissibility. s.l. : Monsonego J, etitor. Emerging issues on HPV infections: from science to practice. Basel: Karger, 2016. 20-23.
40. Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. s.l. : J Natl Cancer Inst, 2013. 31; 14-9.
41. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. s.l. : Virus Research, 2012. 89; 191-9.
42. Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. s.l. : J Natl Cancer Inst Monogr., 2013. 31:20-8.
43. Cogliano V, Baan R, Straif Y et al. . Carcinogenicity of Human Papillomaviruses. s.l. : Lancet Oncol., 2015. Issue 4: 204.
44. Coudry RA, Meireles SI, Stoyanova R, Cooper HS, Carpino A, Wang X, et al. Successful application of microarray technology to microdissected formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. J Mol Diagn. 2007; 9(1):70-9.
45. Malone JH, Oliver B. Microarrays, deep sequencing and the true measure of the transcriptome. BMC Biol. 2011; 9:34.
46. Jaluria P, Konstantopoulos K, Betenbaugh M, Shiloach J. A perspective on microarrays: current applications, pitfalls, and potential uses. Microb Cell Factories. 2007; 6:4.
47. Dallas PB, Gottardo NG, Firth MJ, Beesley AH, Hoffmann K, Terry PA, et al. Gene expression levels assessed by oligonucleotide microarray analysis and quantitative real-time RT-PCR -- how well do they correlate? BMC Genomics. 2005; 6:59.
48. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406(6797):747-52.
49. Consortium M, Shi L, Reid LH, Jones WD, Shippy R, Warrington JA, et al. The

- MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nat Biotechnol.* 2006; 24(9):1151–6.
50. Brazma A, Hingamp P, Quackenbush J, Sherlock G, Spellman P, Stoeckert C, et al. Minimum information about a microarray experiment (MIAME) - toward standards for microarray data. *Nat Genet.* 2001; 29(4):365–71.
 51. Ma C, Lyons-Weiler M, Liang W, LaFramboise W, Gilbertson JR, Becich MJ, et al. In vitro transcription amplification and labeling methods contribute to the variability of gene expression profiling with DNA microarrays. *J Mol Diagn.* 2006; 8(2):183–92.
 52. Richard AC, Lyons PA, Peters JE, Biasci D, Flint SM, Lee JC, et al. Comparison of gene expression microarray data with count-based RNA measurements informs microarray interpretation. *BMC Genomics.* 2014; 15:649.
 53. Zhao W, He X, Hoadley KA, Parker JS, Hayes DN, Perou CM. Comparison of RNA-Seq by poly (A) capture, ribosomal RNA depletion, and DNA microarray for expression profiling. *BMC Genomics.* 2014; 15:419.
 54. Martin JA, Wang Z. Next-generation transcriptome assembly. *Nat Rev Genet.* 2011; 12(10):671–82.
 55. Babraham Bioinformatics. FastQC 2010 [updated 01/10/2018]. Available from: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>.
 56. Hannon GJ. FASTX-Toolkit 2009 [updated 02/02/2010]. Available from: http://hannonlab.cshl.edu/fastx_toolkit/index.html.
 57. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 2014; 30(15):2114–20.
 58. Trapnell C, Pachter L, Salzberg SL. TopHat: discovering splice junctions with RNA-Seq. *Bioinformatics.* 2009; 25(9):1105–11.
 59. Hardwick SA, Deveson IW, Mercer TR. Reference standards for next-generation sequencing. *Nat Rev Genet.* 2017; 18(8):473–84.
 60. National Center for Biotechnology Information. Sequence read archive [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra>].
 61. National Center for Biotechnology Information. Gene expression omnibus [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>].
 62. Meldrum C, Doyle MA, Tothill RW. Next-generation sequencing for cancer diagnostics: a practical perspective. *Clin Biochem Rev.* 2011; 32(4):177–95.

63. National Cancer Institute. NCI-MATCH [Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>].
64. Van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet.* 2014; 30(9):418–26.
65. Blum A, Wang P, Zenklusen JC. SnapShot: TCGAanalyzed tumors. *Cell.* 2018; 173(2):530.
66. Tomasini R, Mak TW, Melino G. The impact of p53 and p73 on aneuploidy and cancer. *Trends Cell Biol.* 2008; 18(5):244–52.
67. Vega D. Secuenciamiento masivo (RNA-seq) y bioinformática del transcriptoma detejido graso de Gallus gallus procedentes de centros de venta de Lima [Tesis]. Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Ciencia de los Alimentos; 2019. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/11306?show=full>
68. García Tamayo, Molina J. y Col. El virus del papiloma humano y el cáncer cervical, una revisión de la historia actualizada sobre la investigación del cáncer de cuello uterino en Venezuela. *Investigación Clínica (internet)* 2010-51(2);193-208, recuperado de :<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937680004>.
69. Cáncer Genoma Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature.* 2017 Jan 23. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature21386>
70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GPL570> (Base de datos prediseñada de perfiles de expresión genética, datos descargados de NCBI.)
71. <https://www.genecards.org/>. (Base de datos integradora con capacidad de búsqueda que proporciona información completa de todos los genes Humanos anotados y predichos, esta base integra automáticamente datos de 200 fuentes web, genomas, transcriptoma, proteoma, etc
72. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of cervix carcinoma. *Cell* 2014, 159, 676–690.
73. Tang, D., Lotze, M., Kang, R. *et al.* Apoptosis promotes early tumorigenesis. *Oncogene* 30, 1851–1854 (2011).
74. De Almeida LC, Calil FA, Machado-Neto JA, Costa-Lotuf LV. DNA damaging

- agents and DNA repair: From carcinogenesis to cancer therapy. *Cancer Genet.* 2021 Apr;252-253:6-24.
75. Vallone, C.; Rigon, G.; Gulia, C.; Baffa, A.; Votino, R.; Morosetti, G.; Zaami, S.; Briganti, V.; Catania, F.; Gaffi, M.; et al. Non-Coding RNAs and Endometrial Cancer. *Genes* 2018, 9,187.
76. Cavaliere AF, Perelli F, Zaami S, Piergentili R, Mattei A, Vizzielli G, Scambia G, Straface G, Restaino S, Signore F. Towards Personalized Medicine: Non-Coding RNAs and Endometrial Cancer. *Healthcare (Basel)*. 2021 Jul 30;9(8):965.
77. Wang Y, Liu Y, Guan Y, et al. Integrated analysis of immune-related genes in endometrial carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2020;20:477. Published 2020 Oct 2.





ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS Y SEGUIMIENTO

SECUENCIACIÓN MOLECULAR DE CÉLULAS MADRE AISLADAS DE CÁNCER
DECUELLO UTERINO AREQUIPA 2021.

DATOS DEL PACIENTE

CODIGO DE PACIENTE ASIGNADO:

A.- Edad:

B.- Sexo:

C.- Fecha de ingreso a hospital.....

D.- Motivo principal de Ingreso hospital

• Médico :

• Quirúrgico :

E.- Comorbilidades :

F.- Fecha de Recolección de Muestra :

G.- Fecha de egreso de paciente :

ANÁLISIS MOLECULAR DE LA MUESTRA

H.- Resultado Genotipificación:

SUBTIPO

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Caracterización Molecular de Células Madre aisladas de Cáncer de Cuello Uterino Arequipa 2021.

FECHA: _____

DATOS DE LA INVESTIGACIÓN:

INSTITUCIÓN DE INVESTIGACIÓN ESCUELA DE POST GRADO - UNIVERSIDAD CATOLICA SANTA MARIA
INVESTIGADOR PRINCIPAL MG. JUAN CARLOS TALAVERA INOFUENTE
ASESOR Ph.D. JULIO CESAR BERNABE ORTIZ
COMITÉ DE ÉTICA COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL MILITAR AQP

Estimado(a) Señor(a).

Actualmente está bajo el cuidado y tratamiento médico en el Hospital Militar de Arequipa y el IREN Sur, los cuales tienen como misión la protección de su salud y también estar a la vanguardia de la innovación por medio de investigaciones médicas. La presente investigación titulada **Perfil de expresión genética de células madre de cáncer de cuello uterino asociado a VPH Arequipa 2020** se llevará a cabo para conocer más sobre cómo actúa el Virus del Papiloma Humano y su relación con el curso de la enfermedad.

Le pedimos participar en el presente estudio debido a que usted/ su familiar se encuentra formando parte de la población de interés, ya que tiene el diagnóstico de Cáncer de Cuello Uterino y cumple con los criterios de inclusión en el estudio, así como para el seguimiento de su evolución con fines de cuidado, diagnóstico y tratamiento.

Su consentimiento es completamente gratuito y voluntario. Usted está en la libertad de considerar su decisión de participar en el presente estudio o de pedir que la muestra de tejido no sea utilizada para el mismo. La extracción será obtenida por biopsia en los servicios de consultorio de ginecología y/o en sala de operaciones mediante cirujías. Por lo tanto, usted decide si parte de esa muestra que ha sido extraída, pueda ser utilizada en el presente estudio. De lo contrario usted puede indicar que la muestra extraída no sea utilizada en el presente estudio. En cualquier caso, esta investigación respetará el anonimato. El historial médico será de carácter confidencial. Podrá solicitar también que se retiren sus muestras del estudio sin que ello implique ningún tipo de consecuencia, para ello le pedimos dirigirnos al investigador principal del estudio: [Mg. Juan Carlos Talavera Inofuente](mailto:jotace1975@hotmail.com), al correo electrónico jotace1975@hotmail.com o al asesor de dicha investigación: [PhD. Julio Cesar Bernabé Ortiz](mailto:jcbemabe@hotmail.com) al correo electrónico: jcbemabe@hotmail.com.

El objetivo de este documento es proporcionar información que le permita comprender el propósito de este estudio y el interés que pueda representar para usted o su familiar, por lo cual no dude en solicitar mayor información sobre palabras o expresiones que no comprenda antes de firmar este documento. Puede llevar una copia del consentimiento para revisarlo antes de firmar e incluso consultar con el resto de sus familiares, personas de confianza o su médico tratante si así lo desea.

Esta investigación se llevará a cabo con el objetivo de conocer más sobre la expresión genética de las células de cáncer de cuello uterino y su relación con el VPH. Este estudio tiene la finalidad de poder conocer más acerca del Virus del Papiloma Humano en esta población específica por ser un grupo de pacientes en edad fértil.

Esta investigación se llevará a cabo como parte de la formación en el programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Escuela de Post Grado de la Universidad Católica de Santa María - Arequipa.

Participarán en la presente investigación, todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Cuello Uterino y a los que se les tenga que realizar una cirugía como parte de los procedimientos de tratamiento que se le realiza a dichos pacientes. El periodo de recolección de muestras tendrá una duración de aproximadamente 6 meses.

Finalmente, las muestras se procesarán en el laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Escuela de Post Grado de la Universidad Católica de Santa María (Laboratorio F - 403). Así mismo, la muestra que se facilite al presente estudio solo será utilizada para esta investigación, cabe mencionar que no se realizará algún método adicional a lo mencionado en el presente documento.

Además, al finalizar la investigación, se publicarán los resultados obtenidos en revistas científicas, para el caso de estas

publicaciones de alcance global no se incluirá información que conlleve a la identificación de los participantes.

También usted tendrá la oportunidad de estar informado de los resultados generales de la presente investigación para la cual fue utilizada la muestra de cáncer de cuello uterino a través de los investigadores anteriormente mencionados. Ya que los resultados de la presente investigación serán dados a conocer a la institución de salud de origen, mediante

un informe detallado sobre los principales hallazgos.

Si usted considere que sus derechos son vulnerados o ante cualquier denuncia, usted puede contactarse con el Comité de Ética del Hospital Militar a través del siguiente teléfono: 997866424.

Si está de acuerdo con todo lo antes mencionado en el documento y desea participar en el estudio, le pedimos que de su consentimiento en el siguiente cuadro:

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR

Yo, (nombre completo)identificada(o) con DNI, carnet de extranjería:
..... en mi calidad de paciente (madre, padre, representante legal de la paciente)

Doy mi consentimiento para que mi persona / mi familiar pueda participar en el estudio titulado Perfil de expresión genética de células madre de cáncer de cuello uterino asociado a VPH Arequipa 2020, para el uso de 10 gr de muestra obtenida mediante biopsia y/o cirugía con fines de cuidado, diagnóstico y/o de tratamiento, así como con fines de investigación, en las condiciones previstas en este formulario.

No me opongo a que los resultados de la presente investigación sean publicados en revistas científicas, puesto que la información es de carácter anónimo.



ANEXO 3

Operacionalización de variables

Variable	Indicador	Categorías	Criterios de medición de categorías	Tipo	Escala de medición
Secuenciación molecular	Extracción de DNA Expresión de genes	Células madre genotipos	Estudio de Mutaciones translocaciones	Categórica	Nominal
Cáncer de cuello uterino	Presencia malignidad	Estadíaaje	Cáncer células escamosas adenocarcinoma	Categórica	Nominal