

## I-2

### HIDRALAZINA, ÁCIDO VALPROICO E INTERFERON- $\gamma$ INCREMENTAN LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE RECONOCIMIENTO INMUNE EN CÉLULAS TUMORALES DE CÁNCER CÉRVIDO-UTERINO

Rocha R García, Mora García María de Lourdes, Hernández Montes Jorge, Dueñas González Alfonso, Monroy García Alberto. Laboratorio de Inmunología L-3 PB UMIEZ FES-Zaragoza UNAM, Batalla 5 de Mayo s/n Esq. Fuerte de Loreto Col. Ejército de Oriente, México, D. F. E-mail: rgrsakura@hotmail.com

**Palabras clave:** Cáncer cérvico-uterino, HLA-I, procesamiento de antígenos.

**Introducción:** La hipermetilación del ADN y la desacetilación de histonas en tumores malignos, son eventos epigenéticos que contribuyen a la pérdida o disminución de moléculas clase I del complejo principal de histocompatibilidad (HLA-I) y del procesamiento de antígenos, lo cual afecta el reconocimiento inmune mediado por linfocitos T citotóxicos (LTC).<sup>1</sup> En cáncer cérvico-uterino (CaCu), más del 90% de los tumores presentan pérdida o disminución de la expresión de estas moléculas.<sup>2</sup> Por otro lado, se tiene probado que hidralazina (H), funciona como una droga que inhibe la metilación del ADN; mientras que el ácido valproico (AV), causa hiperacetilación de histonas en tumores sólidos, lo cual se relaciona con la inducción de la expresión de proteínas supresoras de tumor y del reconocimiento inmune.<sup>3</sup>

**Objetivo:** Analizar la expresión de moléculas HLA clase I y del procesamiento antigenético en células tumorales de CaCu tratadas con el agente desmetilante hidralazina (H), el inhibidor de desacetilasas de histonas ácido valproico (AV) e interferón gama (IFN- $\gamma$ ).

**Metodología:** Se utilizaron seis líneas celulares de CaCu: C33A, Vibo, Caski, Siha, Hela e Inbl. Se cultivaron en presencia de hidralazina 10 $\mu$ M durante 5 días y de ácido valproico 1mM e IFN- $\gamma$  durante 3 días, se analizó la expresión de moléculas HLA-I en membrana mediante citometría de flujo y la expresión intracelular de las moléculas participantes en el procesamiento y presentación de antígenos mediante tinciones inmunohistoquímicas.

**Resultados:** El tratamiento de las células tumorales con H y AV indujo un importante incremento (21-143%) de la expresión constitutiva de moléculas HLA-I en las líneas celulares, incluso mayor al obtenido con IFN- $\gamma$  (inductor positivo) (9-89.5%). La combinación de H+AV+IFN- $\gamma$  indujo el mayor incremento en la expresión de moléculas HLA-I (133-173.5%) (*Cuadro I*). El tratamiento con H+AV incrementó de manera importante la expresión constitutiva de las moléculas del procesamiento antigenético: LMP-2, LMP-7, TAP-1, TAP-2 y Tapasina y fue comparable a la inducida por IFN- $\gamma$ . Las moléculas TAP-1 y LMP-7 fueron las que presentaron mayor inducción (50-100%) en las células cultivadas en presencia de los tres fármacos.

**Cuadro I.** Aumento de la expresión relativa de HLA-I en las diferentes líneas celulares de CaCu.

	Tratamiento		
	IFN- $\gamma$	H+AV	H+AV+IFN- $\gamma$
C33A	9%	90%	133%
Vibo	34%	22%	143%
Siha	25.5%	52.4%	69.4%
Caski	75.5%	53.5%	81.3%
Hela	37.9%	24%	48.3%
Inbl	89.5%	143.1%	173.5%

**Discusión:** En resultados previos se ha encontrado que el tratamiento de células tumorales de CaCu con H y AV, favorece el reconocimiento inmune mediado por CTLs.<sup>2</sup> Tomando en cuenta los resultados de este trabajo, la combinación de H, AV e IFN- $\gamma$ , favorece la expresión de moléculas HLA-I y del procesamiento de antígenos en células tumorales de CaCu, lo cual sugiere que la aplicación clínica de estas drogas pudiera ser importante en el mejoramiento de las intervenciones inmunes basadas en el reconocimiento inmune de antígenos derivados de proteínas del HPV.

**Conclusiones:** El tratamiento de células tumorales con H+AV+IFN- $\gamma$  favorece el incremento en la expresión de las moléculas HLA-I y del procesamiento antigenético, lo cual puede repercutir de manera favorable para su reconocimiento inmunológico.

#### REFERENCIAS

1. Maio M, et al. Epigenetic targets for immune intervention in human malignancies. *Oncogene*. 2003; 22: 6484-6488.
2. Mora GML, et al. Up-regulation of HLA class-I antigen expression and antigen-specific CTL response in cervical cancer cells by the demethylating agent hydralazine and the histone deacetylase inhibitor valproic acid. *Journal of Translational Medicine*. 2006; 4: 1-14.
3. Chávez-Blanco A, et al. Histona acetilación and histona desacetilase activity of magnesium valproate in tumor and peripheral blood of patients with cervical cancer. A phase I study. *Molec Cancer*. 2005; 4: 22.