



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Tesis:

*“RELACIÓN DE SOCS3, STAT3, BCL-2 Y SURVIVINA CON EL FACTOR
PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA”*

PRESENTA

IBT. Karla Ivette Camacho Álvarez

Para obtener el grado de:

Maestra en Ciencias de la Salud

Director de tesis

D.C. Sergio Gutiérrez Castellanos

Co-directora de tesis

D.C. Sandra Guadalupe Sánchez Ceja

Morelia, Michoacán, julio 2025

EL COMITÉ TUTORAL

Doctora en Ciencias
Bertha Fenton Navarro
Presidente

Doctor en Ciencias
Sergio Gutiérrez Castellanos
Vocal 1 (Director de tesis)

Doctora en Ciencias
Sandra Guadalupe Sánchez Ceja
Vocal 2 (Co-directora de Tesis)

Doctora en Biología
Ma. Soledad Vázquez Garcidueñas
Vocal 3

Doctora en Ciencias Biológicas
Martha Eva Viveros Sandoval
Vocal 4

La maestría en Ciencias de la Salud de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo pertenece al Padrón de Posgrado de Excelencia de CONACyt

Se agradece a CONACYT la beca con número 844475 que le fue otorgada a la estudiante para la realización de sus estudios de Posgrado.

El presente trabajo se realizó en:

División de Investigación Clínica, Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, IMSS, bajo la dirección del D.C Sergio Gutiérrez Castellanos. Con la colaboración de la D. en C. Anel Gómez García

Agradecimientos

La maestría sin duda ha sido un reto tanto académico como personal, me hizo crecer en muchos sentidos y el poder seguir a pesar de tantos conflictos personales fue sin duda uno de los mayores retos que me dejó esta etapa. Primero que nada, quiero agradecer a Dios porque él hace posible lo imposible y que, aunque a veces no entendamos todo tiene un porque y un para que, sin duda este era mi camino.

Agradezco a todos los miembros de mi comité, a la Dra. Viveros por su energía tan bonita y sus conocimientos tan amplios que sin duda me lo transmitía en todos los seminarios, a la Dra. Soledad por siempre decir cosas positivas al término de la presentación de cada seminario, sus observaciones y preguntas me sirvieron demasiado, a la Dra. Fenton le agradezco por guiarme en este proceso, tanto en seminarios como en tutorías, le agradezco infinitamente por todo, sin duda de las personas más importantes en este proceso son mis asesores, a la Dra. Sandra y al Dr. Sergio, les agradezco mucho por su inmensa paciencia conmigo, Dr. Sergio gracias por confiar en mí y por ayudarme siempre, sin duda estuve y estoy en el lugar correcto, gracias a usted y a su inmensa paciencia aún con problemas personales pude seguir en este proceso, siempre formará una parte importante de mi vida.

También quiero agradecer a mis compañeros de generación sin duda y como ya lo hemos dicho, en lo personal nunca me había sentido tan a gusto en un grupo como en este, ojalá de alguna manera esto no se pierda y podamos seguir viéndonos, siempre sentí un gran apoyo con cada uno de ustedes, siempre nos apoyamos entre todos, siempre estuvimos para todos y siempre me alentaron en momentos difíciles de este proceso, muchas gracias, ojalá nos sigamos reuniendo. A mis compañeros de laboratorio, porque siempre sentí un apoyo muy incondicional.

Pero sin duda este proceso no hubiera podido ser posible sin mi familia, mis papás y mi hermana, le agradezco a mi hermana por tenerme paciencia en momentos donde ni yo misma me la tuve, por ayudarme en lo que podía y en lo que yo necesitaba, a mi papá por el inmenso apoyo que sentí y recibí en este proceso, nunca me sentí sola, siempre sabía que cualquier decisión que tomara él me iba a apoyar, siempre llevaré en mente y corazón el inmenso hombre que me tocó como papá, sin duda una persona muy importante en este proceso es mi mamá, pasamos por momentos difíciles pero ella siempre estuvo apoyándome, porque mientras yo iba a presentar a los seminarios, ella estaba pidiendo por mí, yo creo que por eso nunca me fue mal, siempre sentí el inmenso apoyo, siempre en mi corazón sentí a mamá, siempre le pido a Dios que si existen más vidas me sigan tocando mis papás y mi hermana, jamás podría continuar sin ellos. Aunque tal vez suene ridículo, quiero agradecer a mi perrita Aishka, a mi Hachi, porque en mis desvelos ella siempre estuvo a mi lado y espero pueda acompañarme unas muchas etapas más.

Finalmente, a todos los enfermos, en especial a los que padecen o padecieron cáncer, aquellos que luchan día a día esta batalla, ojalá algún día la cura sea posible, esto es por y para ellos.

CONTENIDO

Índice de Tablas	I
Índice de Figuras	II
Abreviaturas	III
Índice General	V
Resumen	VI
Abstract.....	VII

ÍNDICE DE TABLAS

1.1 Clasificación morfológica de la Leucemia linfoblástica aguda	16
1.2 Clasificación morfológica de la leucemia mieloide aguda.	17
6.1 Información del ARNm de SOCS3, STAT3, BCL-2, BIRC-5 y B2M.	36
6.2. Información del amplicon de los primers.	36
6.4 Panel de anticuerpos utilizados para la inmunotipificación de los pacientes con LA	39
7.1 . Asociación entre la expresión de genes <i>STAT3</i> , <i>STAT3</i> , <i>SOCS3</i> , <i>BIRC-5</i> y <i>BCL-2</i>	52

ÍNDICE DE FIGURAS

1.1 Familia de las proteínas STAT	19
1.2 Vía de señalización JAK/STAT	21
1.3. Estructura de las proteínas SOCS	22
1.4. Vía de señalización de STAT3 y su regulación por diferentes moléculas	24
5.1. Diagrama de flujo del diseño experimental	32
7.1.1 Análisis de SOCS3 en “primerBLAST”.	40
7.1.2 Gel de electroforesis al 1.5% para comprobar la equimolaridad de los primers.	41
7.2.1 distribución por edad de pacientes con leucemia aguda	42
7.3.1 Expresión de los genes en pacientes pediátricos con LLA	43
7.3.2 Mapa de calor de correlaciones de los genes en pacientes pediátricos con LLA	43
7.3.3 Correlación de Spearman de pacientes pediátricos con LLA	44
7.4.1 Expresión de los genes en pacientes adultos con LLA	44
7.4.2 Mapa de calor de correlaciones de los genes en pacientes adultos con LLA	45
7.4.3. Correlación de Spearman de pacientes adultos con LLA.	46
7.5.1 Relación de STAT3 con SOCS3 en pacientes con leucemia aguda	46
7.6.1 Distribución por edad de pacientes con leucemia aguda.	47
7.6.2 Expresión de los genes en pacientes pediátricos con LMA	48
7.6.3 Expresión de los genes en pacientes adultos con LMA	48
7.6.4 Mapa de calor de correlaciones de los genes de pacientes adultos con LMA	49
7.6.5 Correlación de Spearman de pacientes adultos con LMA	49
7.6.6 Mapa de calor de correlaciones de los genes en pacientes adultos con LPA	50
7.6.7 Correlación de Spearman de pacientes adultos con LPA.	50
7.7.1 Expresión de <i>STAT3α</i> , <i>STAT3β</i> , <i>SOCS3</i> , <i>BIRC-5</i> , <i>BCL-2</i> con TEL-AML1	51
7.10.1 Curvas Kaplan-Meier de grupos por sexo	52
7.10.2 Curvas Kaplan-Meier de grupos por riesgo inicial de leucocitos	53
7.10.3 Curvas Kaplan-Meier de grupos por edad	54
7.11.1 Curvas Kaplan-Meier en pacientes pediátricos con LLA en función de la expresión de genes	54
7.11.2 Curvas Kaplan-Meier en pacientes adultos con LLA en función de la expresión de genes	55
7.11.3 Curvas Kaplan-Meier en pacientes adultos con LMA en función de la expresión	55

ABREVIATURAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
APAF1	Apoptotic Peptidase Activating Factor 1/
BAK	Proteína Bcl-2 Asociada a la Quinasa
BAX	Proteína Bcl-2 Asociada X
BCL-2	Linfoma de Células B
BIRC-5	Proteína Inhibidora de Apoptosis
CISH	Proteína Contenedora de SH2 Inducible por Citocinas
CD	Cluster de Diferenciación
CTH	Célula Troncal Hematopoyética
EgF	Factor de Crecimiento Epidérmico
PBS	Solución Salina con Fosfato
GATA-1	Factor de Transcripción GATA-1
GFI-1	Factor Inhibidor de Crecimiento 1
IFN	Interferón
IL	Interleucina
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
JAK	Proteína Janus Kinasa
KIR	Región Inhibidora de Kinasa
LA	Leucemia Aguda
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLA-B	Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B
LLA-T	Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
MCL-1	Proteína Miembro de la Familia Bcl-2
MO	Médula Ósea
MOMP	Permeabilización de la Membrana Mitocondrial
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PU.1	Factor de Transcripción de Leucocitos
q-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real
Rpm	Revoluciones por Minuto
SH2	Dominio de Homología 2
SNC	Sistema Nervioso Central
SOCS	Supresor de la Señalización Activada por Citocinas
SP	Proteína Señalizadora
SVCU	Sangre Venosa de Cordón Umbilical
STAT	Proteína Transductora de Señales y Activadora de la Transcripción
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
APAF1	Apoptotic Peptidase Activating Factor 1
PIAS	Proteínas Inhibidoras de STAT Activada
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda

RESUMEN

Introducción: La leucemia aguda es una neoplasia maligna que se caracteriza por proliferación clonal de precursores hematopoyéticos inmaduros. La probabilidad de curación de los pacientes depende en gran medida de los factores pronóstico como: la edad, cantidad de leucocitos, alteraciones moleculares y la presencia de enfermedad mínima residual. Aunque se ha avanzado en el tratamiento y con ello mayores tasas de algunos pacientes presentan complicaciones para superarla. La investigación se ha enfocado a diversos mecanismos moleculares que controlan la proliferación celular y la apoptosis como las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción 3 (*STAT3*), proteína supresora de la señalización por citocinas 3 (*SOCS3*) y las proteínas antiapoptóticas como *BCL-2* y Survivina. **Objetivo general:** Analizar la expresión génica de *SOCS3*, *STAT3*, *BCL-2*, *BIRC5* y su asociación a factores pronóstico de pacientes con leucemia aguda de *novo*. **Materiales y métodos:** Estudio transversal, analítico y descriptivo-comparativo. El universo de estudio incluyó 24 pacientes pediátricos y 13 adultos con diagnóstico de leucemia mieloide (LMA) o linfoide aguda (LLA) de *novo*. La expresión de los genes se realizó con qRT-PCR. **Resultados:** *BIRC-5* se sobre-expresó significativamente en adultos con LLA y LMA y en pediátricos con LLA ($p=0.0154$, $p=0.006$ y $p=0.0002$), respectivamente. *STAT3 α* se sub-expresó en pacientes pediátricos con LLA ($p=0.0116$). La expresión de *SOCS3* no tuvo significancia estadística en comparación con el grupo control, pero si en relación de *STAT3 α* en pacientes pediátricos y adultos con LLA ($p=0.01$ y $p=0.009$, respectivamente). Asimismo, *BCL-2* no tuvo significancia estadística en ninguno de los grupos de estudio.

Palabras clave: Leucemia Aguda, pacientes, *SOCS3*, *STAT3*, *BCL-2*, *BIRC-5*.

Abstract

Acute leukemia is a malignant neoplasm by clonal proliferation of immature hematopoietic precursors, called blasts, the probability of cure of patients with this disease depends with some pronostic factors such as: age, number of leukocytes, molecular alterations and the presence of minimal residual disease. Some advances have been made in the treatment but higher rates of patients in our country presents complications to overcome it. This research has focused on various molecular mechanisms that control cell proliferation and apoptosis (STAT3), supressor of cytokine signiling protein 3 (SOCS3) and anti-apoptotic proteins such as BCL-2 and Survivin. Objective: Analyze the gene expresión of SOCS3, STAT3, BCL-2 and BIRC-5 with their association with prognostic factors in patients with acute leukemia *denovo*. Materials and methods: cross-sectional analytical and descriptive-comparative study. The universe study included 24 pediatric and 22 adults patients with LLA or LMA, Gene expresión was performed with q RT-PCR. Results: BIRC-5 was significatly over-expressed in adults with ALL and AML ($p=0.0154$, $p=0.006$ y $p=0.0002$) and in pediatric with ALL ($p=0.0116$). STAT3 α wan under-expressed in pediatrics and adults patients with ALL. STAT3 α . The SOCS3 and BCL-2 expression didn't have significatly in any group of our patients.

Keywords: Acute Leukemia, patients, SOCS3, STAT3, BCL-2, BIRC-5

INDICE GENERAL

1. MARCO TEORICO	14
1.1 Hematopoyesis.....	14
1.2 Leucemia Aguda	15
1.2.1 Leucemia linfoblástica aguda	15
1.2.2 Leucemia mieloide aguda.....	17
1.3 STAT3	18
1.4 Supresor de la Señalización Activada por Citocinas 3 (SOCS3).....	21
1.5 SUBEXPRESION DE SOCS3 Y STAT3	23
1.6 BCL-2.....	25
1.7 SURVIVINA	26
1.7.1 Vías de señalización que activan a BIRC5/Survivina	28
2 JUSTIFICACIÓN	29
3 HIPÓTESIS	30
4 OBJETIVOS.....	30
5 ESTRATEGÍA EXPERIMENTAL.....	32
6 MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
6.1 Criterios de Inclusión.....	32
6.2 Criterios de Exclusión	32
6.3 Criterios de Eliminación	33
6.4 Tamaño de la muestra.....	33
6.5 Obtención y análisis de muestras de sangre periférica o medula ósea	33
6.6 Aislamiento de leucocitos.....	33
6.7 Extracción de ARN.....	34
6.8 Tratamiento con DNAsa	34
6.9 RT-qPCR	35
6.10 Evaluación de primers para amplificación de qPCR.....	35
6.11 Análisis de los datos.....	38
6.12 Recolección de datos clínicos.....	38
6.13 Determinación de inmunofenotipo por citometría de flujo	38
6.14 Análisis estadístico.....	39
6.15 Consideraciones éticas	40
7 Resultados	40
7.1 Primers	40
7.2 Distribución por edad de pacientes con LA	42

7.3 Expresión de <i>STAT3α</i> , <i>STAT3β</i> , <i>SOCS3</i> , <i>BIRC-5</i> y <i>BCL-2</i> en pacientes pediátricos con LLA-B y LLA-T	42
7.4 Expresión de <i>STAT3α</i> , <i>STAT3β</i> , <i>SOCS3</i> , <i>BIRC-5</i> y <i>BCL-2</i> en pacientes Adultos con LLA-B	44
7.5 Relación de la expresión entre STAT3 y SOCS3 en pacientes con leucemia aguda..	46
7.6 Distribución por edad de pacientes con LMA.....	47
7.6.1 Expresión de <i>STAT3α</i> , <i>STAT3β</i> , <i>SOCS3</i> , <i>BIRC-5</i> y <i>BCL-2</i> en pacientes pediátricos con LMA.....	47
7.7 Expresión de <i>STAT3α</i> , <i>STAT3β</i> , <i>SOCS3</i> , <i>BIRC-5</i> y <i>BCL-2</i> , en pacientes adultos con LMA y LPA	48
7.8 Asociación con la expresión de <i>STAT3α</i> , <i>STAT3β</i> , <i>SOCS3</i> , <i>BIRC-5</i> y <i>BCL-2</i> con TEL-AML1.	51
7.9 Asociación de factores pronóstico con la expresión de <i>STAT3α</i> , <i>STAT3β</i> , <i>SOCS3</i> , <i>BIRC-5</i> y <i>BCL-2</i> , en el pronóstico de pacientes con leucemia aguda.	51
7.10 Supervivencia.....	52
7.11 Supervivencia con relación a los genes <i>STAT3α</i> , <i>STAT3β</i> , <i>SOCS3</i> , <i>BIRC-5</i> , <i>BCL2</i>	54
8. Discusión	56
PERSPECTIVAS	63
CONCLUSIÓN.....	63
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	64

1. MARCO TEORICO

1.1 Hematopoyesis

La médula ósea (MO) constituye un tejido especializado que se encuentra en la cavidad medular de los huesos. Está compuesta por un estroma de tejido conjuntivo laxo reticular y una población de células hematopoyéticas que se organizan en grupos separados por venas sinusoides. En la etapa adulta se distinguen dos tipos de MO: la roja, que es el tejido hematopoyético activo y presenta un color rojo debido a la presencia de eritrocitos y sus precursores y la amarilla que es un tejido menos activo y contiene una mayor proporción de adipocitos (Gómez, 2021).

El sistema hematopoyético es el encargado de renovar las células sanguíneas eliminando a las que ya no cumplen su función o que han completado su ciclo de vida sustituyéndolas con nuevas células. Este proceso ocurre en algunas partes del organismo como la médula ósea (MO), la sangre y también en el sistema linfóide. A partir de una célula troncal hematopoyética (CTH) la cual posee la capacidad de diferenciarse se generan distintos tipos celulares de la sangre, estas CTH son multipotentes, por lo que pueden dar origen a tres principales linajes sanguíneos: linaje linfóide (linfocitos B y T), el mielóide (eosinófilos, neutrófilos, monocitos, mastocitos, basófilos y macrófagos) y por último el linaje eritroide y trombocítico, responsable de formar eritrocitos, megacariocitos y plaquetas, así mismo las CTH se caracterizan por su alta capacidad de proliferación y diferenciación (Pantoja et al., 2015).

Después del nacimiento y a lo largo de toda la vida, la hematopoyesis comienza con las CTH multipotentes en la médula ósea, también conocidas como células madre, tienen la capacidad de madurar y diferenciarse en varios tipos de células sanguíneas. La etapa siguiente involucra a los progenitores mieloides y linfoides, los cuales ya están comprometidos en su desarrollo. Los factores de transcripción como PU.1 y GATA-1 y algunas citocinas desempeñan un papel importante en la especificación de los linajes linfoides y mieloides. En el linaje mielóide, las células pueden diferenciarse en células mieloides, eritroides y megacariocíticas, dando lugar a la maduración de eritrocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Por otro lado, en el linaje linfóide, se diferencian y maduran en linfocitos B, linfocitos T y células NK (Domínguez *et al.*, 2015).

En el caso de Leucemia Aguda (LA), las células progenitoras normales son desplazadas y sustituidas por células inmaduras y anormales, lo que resulta en una proliferación descontrolada de blastos. Dado que los blastos no están completamente desarrollados, no pueden cumplir las funciones vitales habituales, como consecuencia, se producirá una insuficiencia en la generación de células normales, incluyendo glóbulos rojos y plaquetas. Esta desregulación en el proceso de formación de células sanguíneas conlleva a la aparición de los síntomas característicos de la LA, como la anemia, hemorragias y una mayor vulnerabilidad a infecciones (Chennamadhavuni *et al.*, 2023).

1.2 Leucemia Aguda

La leucemia aguda (LA) se caracteriza por ser una neoplasia en la que se produce una proliferación clonal de precursores hematopoyéticos inmaduros, conocidos como blastos, que infiltran la MO en una proporción superior al 20% de la población celular total o en menos del 20% cuando se presentan alteraciones en características genéticas. La evolución de esta enfermedad es altamente progresiva, lo que conduce a la aparición de síntomas debido a la insuficiencia medular y a la infiltración de tejidos no hematopoyéticos. Los progenitores hematopoyéticos pueden dividirse en dos características principales: linaje mielóide y linaje linfóide. La clasificación de las LA se basa en la estripe celular a la que pertenece el clon neoplásico, lo que permite diferenciar entre las leucemias agudas mieloides y linfoides. Además de estas dos categorías principales, se pueden identificar casos de leucemia aguda con fenotipo mixto y características intermedias (García *et al.*, 2016).

1.2.1 Leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) comprende un conjunto de anormalidades onco-hematológicas de rápido desarrollo, que pueden ser clínica y biológicamente diversos. Estos trastornos se caracterizan por una proliferación descontrolada de leucocitos inmaduros en la MO y en la sangre, con infiltración de estos leucocitos en otros tejidos (Jiménez *et al.*, 2017).

Entre las enfermedades neoplásicas malignas en los pacientes pediátricos, la LLA es la más común, representando aproximadamente del 75-80% de todos los casos de leucemia aguda en enfermedades malignas infantiles. La incidencia de LLA en niños es de aproximadamente 3 a 4 casos por cada 100,000 menores de 15 años, con un aumento en la frecuencia observado en el rango de edad de 2 a 5 años y un predominio en el género

masculino. Los subtipos de LLA varían de diversas características moleculares y biológicas, así como en su respuesta al tratamiento y riesgo de recurrencia, lo que da lugar a resultados diversos en cada paciente, lo que contribuye a la naturaleza heterogénea de esta enfermedad (Díaz *et al.*, 2019). Se ha establecido una clasificación franco-americana británica (FAB) basada en los subtipos de la LLA por sus características morfológicas

Tabla 1.1 Clasificación morfológica de la Leucemia linfoblástica aguda.

SUBTIPO	NOMBRE
L1	Leucemia linfoblástica típica. Células pequeñas, núcleo regular, hendido, sin nucleolos, escaso citoplasma, sin vacuolas,
L2	Leucemia linfoblástica atípica. Células grandes, cromatina heterogénea, núcleo irregular, hendido, prominentes nucleolos (uno o dos), citoplasma abundante sin o con escasas vacuolas
L3	Leucemia similar al linfoma de Burkitt. Células grandes y homogéneas, cromatina homogénea, núcleo regular, redondo u oval, nucleolos prominentes.

Tomada de Hurtado *et al.*, 2012

En relación con la LA se estima que hasta el 60% de los pacientes presenta anomalías cromosómicas, que abarcan desde aneuploidías hasta reordenamientos estructurales, translocaciones, inversiones, deleciones, monosomías y trisomías. Las translocaciones cromosómicas dan lugar a proteínas de fusión con funciones anómalas y notables propiedades oncogénicas. Un ejemplo sería la translocación t(12;21) (p12;q21) que es la alteración genética más prevalente en la LLA infantil, conocida como *ETV6/RUNX1* (*TEL/AML*), esta translocación es asociada con un pronóstico favorable ya que se vincula a la población de células preB y a recuentos leucocitarios inferiores a 50,000/ μ L. Por otra parte, la fusión *MLL-AF4* t(4;11) (q21;23) se presenta en alrededor del 80% de los casos de LLA en neonatos y cerca del 2% en los casos en niños mayores de un año, mientras que la fusión del gen *BCR/ABL*, resultando de la translocación t(9;22)(q34;q11), se encuentra en el 5% de los casos de LLA (Zapata *et al.*, 2017).

Los síntomas característicos de la LLA consisten en una falla en la médula ósea, manifestada por anemia, trombocitopenia y leucopenia, además de presentar fiebre, pérdida de peso, fatiga, hemorragia, hematomas, dificultad para respirar e infecciones recurrentes (Terwilliger y Abdul-Hay, 2017). La fiebre puede ser causada por la leucemia o por infecciones graves debidas a una disminución en los niveles de glóbulos blancos,

también se pueden presentar pequeñas manchas rojas en la piel (petequias) y moretones (equimosis). En casos clínicos más severos pueden aparecer dificultades respiratorias, agrandamiento del hígado y bazo, inflamación de ganglios linfáticos, infiltración en el área del tórax (Morales *et al.*, 2017).

1.2.2 Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) suele ser el tipo más común en adultos, se caracteriza por una expansión clonal anormal de células mieloides, las cuales pueden infiltrar a sangre periférica, MO y/o a otros tejidos del organismo, una acumulación de estas células con alteraciones en su maduración desplazan a las células hematopoyéticas normales lo que puede provocar una insuficiencia medular e infiltración a distintos tejidos como el sistema nervioso central (SNC), el hígado, bazo, encías, piel, entre otros (Leyto, 2018). Es importante mencionar que se ha establecido una clasificación FAB que se basa en la diferenciación de varios subtipos de LMA considerando sus características morfológicas como se observa en la tabla 1.2.

Tabla 1.2 Clasificación morfológica de la leucemia mieloide aguda.

SUBTIPO	NOMBRE
M0	Leucemia mieloide aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloide aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloide con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4eos	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

Tomada de Leyto, 2018

En los últimos años se ha tenido avances sobre el conocimiento de las características genéticas de la LMA, se ha demostrado que varios factores genotóxicos o leucemogénicos pueden causar alteraciones moleculares que son importantes en la patogénesis de la enfermedad ya que pueden afectar en diversos aspectos de la transformación celular como lo es la regulación de la proliferación y la diferenciación celular, la supervivencia, la autorrenovación y la diferenciación del control del ciclo celular (Leyto, 2018).

Se han identificado alteraciones cromosómicas en más del 97% de los casos de LMA como t(8:21) en el (CBF-AML) (*RUNX1-RUNX1T1*) o la t(15:17)(*PML-RAR*) cuyas consecuencias son la formación de proteínas quiméricas que alteran el proceso normal de maduración de precursores mieloides y a la mutación de genes que están relacionados con la diferenciación y la proliferación celular (Zapata *et al*, 2017).

En niños la LMA se presenta del 15 al 20% de todos los casos de leucemia, mientras que en adultos es del 80%. La LMA se encuentra de forma predominante en el periodo neonatal y en adultos, por lo que, representa una baja cantidad de casos en la infancia y la adolescencia. El rango de incidencia es de 1.5 por 100,000 en infantes menores de un año, hay una disminución entre las edades de 5 a 9 años que es de 0.4 por 100,000 niños, posteriormente hay un incremento gradual de 1 por cada 100,000 personas hacia los 25 años, y finalmente se incrementa exponencialmente de aproximadamente 25 por cada 100,000 personas en edad cercana o mayores a 80 años (Lagunas, 2016).

1.3 STAT3

Estas proteínas desempeñan gran importancia al transmitir señales desde la membrana celular hacia el núcleo, lo que resulta en la activación de la transcripción génica. Además, la familia *STAT* desempeña un rol esencial en la regulación de procesos celulares normales como la diferenciación, apoptosis, proliferación, supervivencia y también contribuyen a la organización epigenética de las células del sistema inmunitario. Hasta la fecha, se han identificado siete genes *STAT* en el genoma humano (Figura 1.1), incluyendo *STAT1* (ubicación cromosómica: 2q32.2), *STAT2* (12q13.3), *STAT3* (17q21.2), *STAT4*(2q32.2), *STAT5a* (17q21.2), *STAT5β* (17q21.2) y *STAT6* (12q13.3). Las vías de señalización de las *STAT* también pueden verse involucradas ciertas irregularidades en sus vías de señalización, lo que conduce a una regulación anormal y como resultado a diferentes eventos patológicos, como la transformación de células malignas y la metástasis (Waele *et al*, 2020).

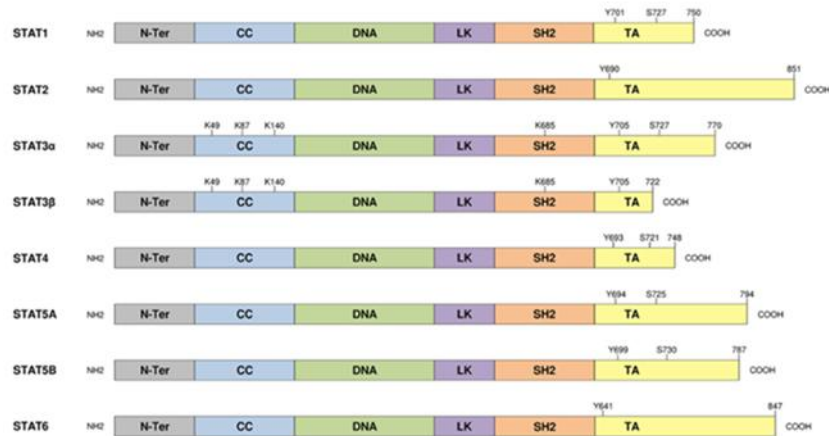


Figura 1.1 Familia de las proteínas STAT (Recuperado de Ouedraogo *et al.*, 2017).

Existen 2 isoformas de *STAT3*; el empalme alternativo da lugar a *STAT3α* de longitud completa y *STAT3β* truncado, estas variantes de *STAT3β* carecen del extremo C de *STAT3* y en su lugar se tiene 7 aminoácidos únicos y como consecuencia tiene una mayor afinidad de unión al ADN. Se ha descrito a *STAT3β* como un regulador negativo dominante de *STAT3*. Entre la estructura de las isoformas de *STAT3*, *STAT3α* es la más común y *STAT3β* se origina en el empalme alternativo de la transcripción del gen *STAT3* resultando en una delección de 55 aminoácidos en el extremo 3' y ausencia del TAD y S727, y le da la particularidad de actuar como un factor inhibitorio transcripcional dominante (Orlova *et al.*, 2018)

La vía de señalización Janus quinasa/transductor de señales y activador de la transcripción (JAK/STAT) es el núcleo central de la comunicación en la función celular, se han encontrado más de 50 citocinas y factores de crecimiento en esta vía de señalización, como lo son interferones (IFN), hormonas, interleucinas (IL) y factores de crecimiento, los sucesos posteriores varían e incluyen hematopoyesis, apoptosis, adipogénesis, entre otros. Alguna mutación en esta vía está relacionada con varias enfermedades. Las proteínas JAK están ligadas de manera no covalente con receptores de citosinas; asimismo, median la fosforilación de tirosina de los receptores y reclutan a una o más proteínas STAT (Hu *et al.*, 2021).

La importancia de *STAT3* en la progresión de neoplasias hematológicas reside al modular la transcripción de genes relacionados con la migración (*MMP-3*, *MMP-9*) y apoptosis (*BCL-XL*, *BCL-2*, *BIRC-5* y *MCL-1*) (Wingelhofer *et al.*, 2018). Una falla en la diferenciación y en la proliferación es caracterizada por las células leucémicas, en

términos normales la activación de *STAT3* es rápida y transitoria, pero en células leucémicas hay una activación y expresión anormal de *STAT3* lo que bloquea la diferenciación de estas células, así como una proliferación descontrolada, inhibiendo también la apoptosis lo que en conjunto lleva al desarrollo de neoplasias como la leucemia (Shi *et al.*, 2018).

En pacientes con LMA, *STAT3* provoca una ventaja proliferativa y protección contra la apoptosis y se ha asociado a una corta supervivencia libre de enfermedad (Aigner *et al.*, 2019). Es importante mencionar que la activación constante de la señalización JAK/STAT3 es considerada una de la patogénesis de la LLA (Liu *et al.*, 2019). La señalización de *STAT3* ha sido ampliamente estudiada en esta enfermedad por la regulación en la proliferación celular. *STAT3* activado consecutivamente promueve la resistencia a la apoptosis y a la proliferación descontrolada de las células leucemias en varios subtipos de leucemia aguda (Alachkar *et al.*, 2011). Liu *et al.*, 2019 demostraron que el nivel de expresión de *STAT3* en ARN mensajero de todos los niños que estudiaron fue significativamente más alto que el de los niños de control sanos.

Una de las principales vías que activa STAT es mediante la proteína JAK (Figura 1.2), previo a la exposición a citocinas JAK permanece inactivo, cuando algún ligando como IL-6 se une al receptor se inicia la actividad de tirosina quinasa de JAK y sucede una fosforilación recíproca, activando así al receptor, cuando este está activado, las proteínas STAT se unen a través de sus dominios SH2 a residuos de fosfotirosinas presentes en el receptor, posteriormente, las proteínas STAT son fosforiladas por JAK, una vez activas se dimerizan y se translocan al núcleo, en el núcleo las proteínas STAT estimulan la expresión de ciertos genes que regulan respuestas celulares como la diferenciación, la proliferación y la supervivencia. Para regular esta vía de señalización intervienen diversas proteínas como la familia de proteínas reguladoras de la señalización por citocinas (SOCS) (Morris *et al.*, 2018).

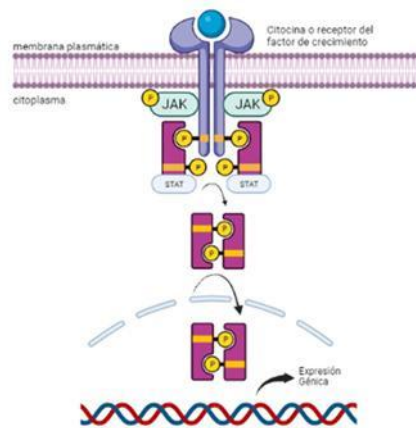


Figura 1.2. Vía de señalización JAK/STAT. Creada en Biorender

1.4 Supresor de la Señalización Activada por Citocinas 3 (*SOCS3*)

SOCS3 emerge como un elemento de gran importancia en la vía de señalización JAK2/STAT3. Esta vía constituye un regulador central en la transducción de señales celulares que afectan la proliferación y la supervivencia celular. Aunque su papel como regulador negativo de esta vía es conocido, la relación específica entre *SOCS3* y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un campo aún poco explorado. Liu *et al.*, 2019 analizaron el nivel de expresión de *SOCS3* en la LLA pediátrica y su impacto en el riesgo y la progresión de la enfermedad, encontrando que la expresión de *SOCS3* en el diagnóstico inicial de los pacientes con LLA era notablemente inferior a controles sanos, mientras que la metilación de *SOCS3* presentó un patrón contrario. La normalización de la expresión de *SOCS3* y su metilación en la etapa de remisión completa sugiere una posible correlación con la respuesta al tratamiento. En etapas de resistencia y recaída, la disminución de la expresión de *SOCS3* pareció debilitar la capacidad de inhibir la expresión de pSTAT3, señalando hacia un posible mecanismo subyacente (Liu *et al.*, 2019).

La vía de señalización JAK/STAT es un proceso en donde conlleva una transmisión rápida de la señal desde la membrana celular al núcleo, seguida de una respuesta organizada, después una regulación a la baja controlada y atenuada de la señal inicial. Las proteínas SOCS son las principales atenuadores de la señal inicial, son inducidas por la exposición de citocinas (a través de STAT) para después actuar como inhibidoras de la cadena de señalización. Se han determinado ocho proteínas SOCS en el genoma humano; *SOCS1-7* y *CISH* (por sus siglas en inglés cytokine-inducible SH2 protein, Proteína Contenedora

de SH2 Inducible por Citocinas). Se conforman de dominios N-terminales de distintas longitudes, y algunas de ellas con funciones aún desconocidas, pero están definidas por un dominio SH2 central y un C-terminal corto que tiene como nombre caja SOCS. Las proteínas SOCS1/2/3 y CISH son miembros de la familia ligados a la inhibición de la señalización por citocinas inductoras de JAK/STAT, las otras proteínas SOCS al parecer regulan la señalización por factores como el EgF (Factor de Crecimiento Epidérmico) y la insulina. El dominio SH2 de SOCS, es la región de la proteína que le permite unirse a otras moléculas que contienen este tipo de dominio una vez que están fosforilados (Sobah *et al.*, 2021).

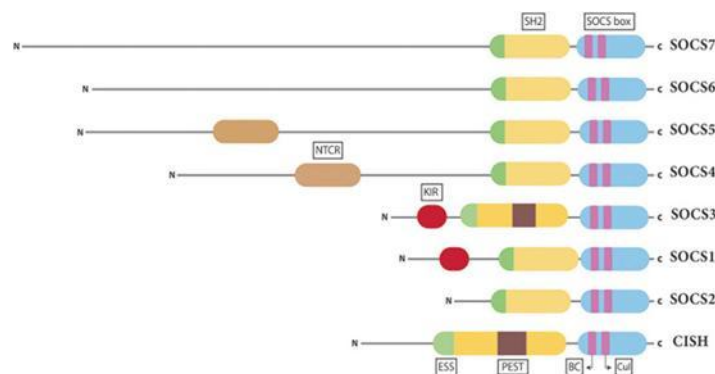


Figura 1.3. Estructura de las proteínas SOCS. Tomado de Sobah *et al.*, 2021.

SOCS1 y *SOCS3* se destacan dentro de la familia *SOCS* debido a su posesión de un elemento característico corto conocido como "región inhibidora de cinasa" (KIR). Esto les permite tener la habilidad única de interactuar directamente con el dominio cinasa de JAK e inhibir su actividad catalítica. Cuando KIR está libre en ausencia de JAK, no tiene una estructura definida; sin embargo, al unirse a JAK, adquiere una forma extendida que encaja en el surco de unión al sustrato de la cinasa. Esto bloquea el sitio de unión del sustrato y previene que JAK pueda fosforilar los sustratos (Harris *et al.*, 2018). La regulación de las proteínas SOCS están dadas por múltiples etapas de control a nivel transcripcional. *SOCS1*, *SOCS2*, *SOCS3* y *CISH* son inducidos por STAT activados; asimismo, tanto *SOCS1* como *SOCS3* pueden ser reprimidos por otras moléculas como el factor de crecimiento 1 (GFI-1) por unión al promotor; epigenéticamente pueden

silenciarse por la metilación de las islas CpG o la desacetilación de histonas (Sobah *et al.*, 2021).

Como ya se ha mencionado *SOCS3* de manera normal se caracteriza como uno de los reguladores negativos más importantes en la vía de señalización JAK2/STAT3, sin embargo, hay muy pocos estudios sobre la relación de *SOCS3* y la leucemia aguda (Mahony *et al.*, 2016). En tumores sólidos y en algunas leucemias como la mieloblástica aguda LMA se han encontrado que *SOCS3* está silenciado por lo que habrá una activación persistente de la señalización JAK/STAT3, así mismo la metástasis y la proliferación pueden inhibirse por la regulación de la expresión de *SOCS3*. La inhibición continua de la expresión de *SOCS3* en la leucemia provoca una activación persistente de la vía de señalización JAK/STAT, lo que da lugar a la activación de genes anti apoptóticos y también a la proliferación de células tumorales. Por un lado, la IL-6 puede inducir la expresión o regular la actividad de *SOCS3*, lo que a su vez genera un efecto de retroalimentación negativa en la vía de señalización STAT3. Por otro lado, la alta expresión de *SOCS3* también limita la expresión de moléculas reguladoras negativas como *SOCS1* y *SOCS2*, llevando a una sobreexpresión de citocinas como IL-2 e IL-3 y como consecuencia a una hiperactivación de *STAT3* (Liu *et al.*, 2019).

1.5 SUBEXPRESION DE SOCS3 Y STAT3

Realmente no hay mucha información relacionada con la subexpresión de STAT3 y SOCS3 en leucemia aguda en fuentes bibliográficas pero la subexpresión de STAT3 y por consiguiente la de SOCS3 puede ser por diferentes mecanismos:

Regulación transcripcional; una vía de señalización que regula la activación de la transcripción de *STAT3* es la mediada por TGF- β ya que la sobreexpresión de *SMAD3* junto con *SPT1* regulan negativamente la transcripción de *STAT3*, este complejo *SMAD3/SPT1* se asocia a los sitios de unión CRE Y SBE (sitio de unión de STAT) del promotor de *STAT3* inhibiendo así la transcripción de este gen (Lin *et al.*, 2014).

En cuanto a la regulación transcripcional de *SOCS3*; sabemos que Il-6 es el principal activador de la vía JAK2/STAT3 y la activación de STAT por sí misma tiene importancia en la activación transcripcional de la expresión de *SOCS3*, pero es importante mencionar que aguas debajo de elemento sensible a *STAT*, *SOCS3* contiene un elemento rico en GC en la región 5' (Ehltling *et al.*, 2005).

Ehltng y colaboradores (2005) demostraron que una mutación en el elemento rico en GC suprime la activación de la expresión de *SOCS3* dependiente de IL-6, también encontraron que Sp3 (proteína de especificidad 3), que es un factor de transcripción expresado de forma persistente, se une al elemento GC, esto sugiere que Sp3 puede estar involucrado en la activación transcripcional de *SOCS3*.

Hasta el momento se ha encontrado que *SOCS3* es el principal regulador negativo de la vía JAK2/STAT3, pero no es el único, existen otras moléculas reguladoras de esta vía. La familia PIAS (Proteínas inhibidoras de STAT activadas) en mamíferos consta de PIAS1, PIAS3, PIASx y PIASy (Shuai, 2006). De manera general, PIAS interactúan con los dímeros STAT bloqueando así la actividad de unión al ADN de STAT3, finalmente regulando los factores de transcripción de esta vía. Otro regulador negativo son las proteínas tirosina fosfatasa (PTP), estas proteínas igual que *SOCS3* interactúan regulando directamente con los receptores de tirosina quinasa, es decir, las PTP desfosforilan a JAK y también pueden desfosforilar directamente a los dímeros de STAT3, como las tirosina fosfatasa 1/2(SHP-1/2) contienen un dominio de homología Src, su principal función es desfosforilar directamente a STAT3 como se ve en la figura X (Adesoye *et al.*, 2024)

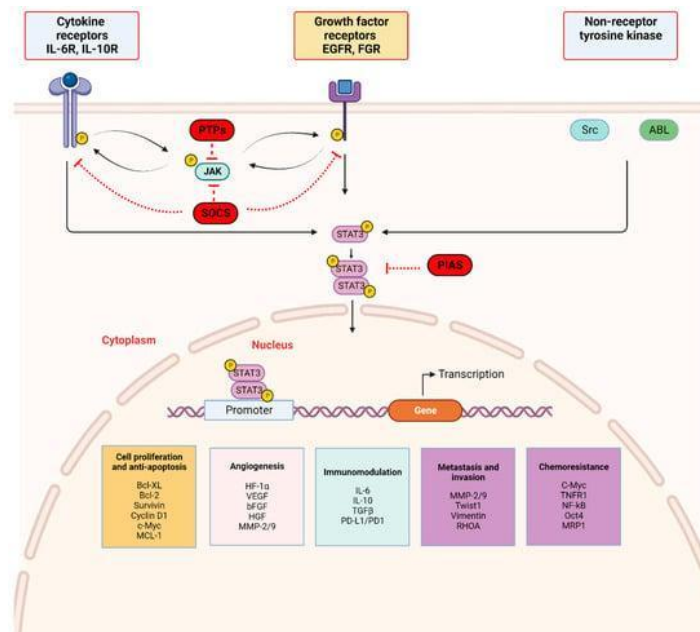


Figura 1.4. Vía de señalización de STAT3 y su regulación por diferentes moléculas. Tomada de Adesoye *et al.*, 2024

1.6 BCL-2

Las proteínas de la familia del linfoma de células B (*BCL-2*) tienen implicaciones importantes en la apoptosis intrínseca; la sobreexpresión de esta proteína puede evitar la resistencia a la apoptosis y a tratamientos como la quimioterapia. *BCL-2* codifica una proteína mitocondrial que tiene como función inhibir el inicio de la apoptosis inducida, por falta de factores de crecimiento o por agentes citotóxicos (Wei *et al.*, 2020). *BCL-2* codifica una proteína mitocondrial que tiene como función inhibir el inicio de la apoptosis inducida, por falta de factores de crecimiento o por agentes citotóxicos. Ubicado en el cromosoma 18q21.33, este gen se localiza en linfomas de células B, se identificó por primera vez por la clonación del punto de ruptura de una translocación de t(14;18) (Zhou *et al.*, 2019).

La familia de proteínas *BCL-2* regula la vía apoptótica intrínseca controlando la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (MOMP), esta vía se activa por estrés celular, como daño al ADN o estrés oxidativo regulado por familias de *BCL-2*. Las proteínas BH3 se unen y activan a las proteínas pro apoptóticas BAX, BAK y posiblemente BOK que se oligomerizan en las membranas mitocondriales y posteriormente liberan citocromo C, interactúan con el factor activador de la proteasa de la apoptosis 1 (APAF1) e inicia la activación de las caspasas 9 y 3 que finalmente resulta en apoptosis (Masahito *et al.*, 2009). La proteína antiapoptótica *BCL-2* puede proteger a la célula de la apoptosis uniéndose a las proteínas pro apoptóticas BAX y BAK inhibiendo así a la apoptosis bloqueando la cascada de señalización que conduciría a la activación de las caspasas, impidiendo la formación de poros en la membrana mitocondrial evitando la liberación de factores pro apoptóticos (Wei *et al.*, 2020).

Tóthová y colaboradores (2002) analizaron a 67 pacientes con leucemia mieloide aguda, evaluaron la expresión de *BCL-2* mediante criometría de flujo. Encontraron un alto porcentaje de células con expresión de *BCL-2* y un alto índice de fluorescencia medio de *BCL-2* los cuales se correlacionaron con una menor tasa de remisión completa después de la quimioterapia, particularmente en los subtipos M0 y M1 de LMA, además también demostraron que tanto el alto índice de fluorescencia de *BCL-2* (> 16) como la expresión de CD34 son factores pronósticos independientes para lograr la remisión completa en la LMA, estos hallazgos sugieren que la expresión de *BCL-2* es de importancia en el pronóstico de los pacientes con LMA y su respuesta al tratamiento.

Otra vía de señalización que puede iniciar la transcripción de BCL-2 es la vía PI3K/AKT es activado por la producción de fosfoinosítidos 3'-fosforilados, esta vía de señalización es importante, ya que se ha visto alterada en la resistencia a fármacos en varios tipos de cáncer como, por ejemplo; cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, melanoma y leucemia. La vía PI3K/AKT está implicada en el proceso apoptótico, ya que regula factores relacionados con la apoptosis como la familia de *BCL-2* y IAP (Liu *et al.*, 2020).

Como se mencionó anteriormente la vía PI3K/AKT inhibe la apoptosis inducida por la quimioterapia por varios mecanismos como el aumentar la acción de genes antiapoptóticos como *BCL-xl* y *BCL-2*. La hiperactivación de *AKT* va a promover la supervivencia celular por la activación de BCL-2 y la represión de BAX que conducirá a resistencia de la apoptosis, característica de las células cancerosas (Rascio *et al.*, 2021).

Dai y colaboradores 2017 realizaron una investigación en cáncer de ovario en donde demostraron que *AKT* tiene un papel importante en la regulación de *BCL-2* en las vías de supervivencia, ya que sus resultados sugieren que la inhibición de *AKT* disminuyó la expresión de *BCL-2* pero también se aumentó la expresión de MCL-1 en las células PEO4, lo cual esto sugiere un mecanismo compensatorio. Así mismo, el inhibidor ABT-737, que reprime a BCL-2 y BCL-XL, sensibilizó las células al tratamiento con cisplatino, explicando aquí la importancia de BCL-2 en la sensibilidad con cisplatino en el tipo de cáncer investigado. Por lo tanto, sus resultados destacan que AKT regula a BCL-2.

1.7 SURVIVINA

La proteína Survivina pertenece a la familia inhibidora de apoptosis (IAP). El nombre del gen de Survivina es API4 (Inhibidor de apoptosis 4) o *BIRC5* (repetición IAP baculoviral que contiene proteína 5), contiene cuatro exones y se localiza en el cromosoma 17q25. Aumenta su concentración durante la fase G2/M del ciclo celular y se regula cuando el ciclo celular se detiene (Cruz *et al.*, 2018). Se han estipulado 5 isoformas de la survivina; ΔEx3 (delección del exón tres; 137 aminoácidos) que se encuentra predominantemente en el núcleo, 2B (con un exón adicional; 165 aminoácidos) se localiza en el citoplasma, 3B (cinco exones; 120 aminoácidos), 2α (dos exones; 74 aminoácidos) y 3α (dos exones; 78 aminoácidos) (Garg *et al.*, 2016).

Survivina desempeña funciones dependiendo su localización; en el citoplasma actúa como inhibidor de la apoptosis mientras que en el núcleo ejerce un papel regulador en la división celular. La sobreexpresión de Survivina inhibe tanto las vías intrínsecas como extrínsecas de la apoptosis. La reducción de los niveles de Survivina en células humanas provoca deficiencias en la apoptosis y múltiples problemas en la división celular. Aunque el mecanismo exacto mediante el cual Survivina inhibe este mecanismo aún no se comprende por completo, se supone que tanto la unión directa como indirecta de Survivina a caspasas iniciadoras o efectoras contribuye a la inhibición de la apoptosis. Survivina es una proteína que desempeña múltiples funciones que regula la división celular, inhibe la apoptosis y también fomenta la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) (Jha *et al.*, 2012).

La expresión de *BIRC5* está presente al alrededor del 60% de las muestras de pacientes adultos con LMA, se ha encontrado que también está regulado positivamente en algunos tumores y su sobreexpresión en algunos tipos de cáncer, como la leucemia aguda y está asociada a un peor pronóstico. Se ha comprobado que *BIRC5* es transcripcionalmente reprimido por p53, pero en algunos tipos de cáncer cuando p53 esta mutado o incluso ausente, *BIRC5* se sobre expresará y esto conducirá a un mal pronóstico para el paciente (Greiner *et al.*, 2021).

Basyouni y col, (2012) demostraron que el nivel medio de Survivina fue significativamente más alto en pacientes con LLA (28.00 ± 11.23 pg/ml) que en el grupo control (9.05 ± 3.02 pg/ml), observaron una reducción del nivel de Survivina en pacientes con LLA después del tratamiento (media 20.7 ± 5.6 pg/mL) en comparación previo al tratamiento (media 35.28 ± 10.71 pg/mL). Sus resultados evidenciaron que los niveles de Survivina aumentaron en pacientes con LLA y se correlacionó como factor de riesgo. Mohammdi y colaboradores (2019) analizaron el nivel de expresión de Survivina en un grupo de 85 pacientes con LLA de células B comparándolo con un grupo control de 85 individuos sanos. Sus resultados revelaron una expresión elevada de Survivina en los pacientes con LLA en comparación con el grupo control. Además, identificaron una correlación significativa entre los niveles de expresión de Survivina y el desarrollo de LLA de células B. Asimismo, destacaron la eficacia diagnóstica de Survivina como marcador pronóstico con un valor de AUC-ROC de 0,8562. Por lo tanto, sus hallazgos sugieren que Survivina puede ser considerado un prometedor marcador para la evaluación del pronóstico de la LLA en futuras investigaciones.

1.7.1 Vías de señalización que activan a BIRC5/Survivina

Survivina se ha visto implicada en varios tipos de cáncer y neoplasias hematológicas malignas como la leucemia aguda, por ello, es importante conocer ampliamente la regulación de la expresión de *BIRC5*.

Una de las vías estudiadas en la regulación de Survivina es PI3K/AKT, como se ha mencionado, la sobreexpresión de survivina se ha asociado como un factor pronóstico negativo en neoplasias malignas, también implicada en la resistencia a la apoptosis y con ello a la resistencia de tratamientos quimioterapéuticos. Varias investigaciones indican que se requiere de la activación de la vía PI3K/AKT para una regulación positiva de la expresión de BIRC-5 (Ningxi *et al.*, 2008).

Por lo tanto, una activación constitutiva de la vía fosfatidilinositol-3-quinasa/serinatreonina quinasa (PI3K/Akt), desencadenada por la señalización del receptor autocrino del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), se produce en una proporción significativa, que va desde el 50% hasta el 80%, de los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda. Así mismo se ha observado que el factor de colonias de granulocitos y macrófagos tiene efectos proliferativos y antiapoptóticos por el incremento de los niveles de Survivina a través de la activación de PI3K en LMA (Serrano *et al.*, 2013).

Además, Fakuda y colaboradores (2009) han demostrado en modelo murino que la duplicación interna en tándem de Flt-3 regula la expresión de survivina por medio de PI3K/Akt, lo cual tiene como resultado una proliferación anormal de células progenitoras. No hay mucha información de otras vías que regulen a survivina, pero se ha encontrado que la vía RB/E2F1 puede regularla. E2F1 tiene un papel clave en la transición de la fase G1 a la S al inducir diversas señales, también E2F1 regula una variedad de procesos celulares, como, por ejemplo, la replicación del ADN, división celular y la apoptosis (Huang *et al.*, 2007).

En la vía de RB/E2F1 se ha encontrado que las mutaciones en genes de esta vía se encuentran en altos niveles en la mayoría de los tipos de cáncer. La familia E2F incluye

a los activadores transcripcionales; E2F1, E2F2, E2F3 y a los represores; E2F4 y E2F5, estas proteínas se unen a regiones promotoras específicas en varios genes objetivo. La asociación de RB con los activadores de E2F1 habitualmente llevan a una supresión de la transactivación controlada por E2F y con ello una detención del crecimiento celular en la fase G1 del ciclo celular. Los mutantes de RB no pueden inducir la supresión del crecimiento celular ya que carecen de la capacidad de unirse a E2F y con ello detener la transcripción de genes dependientes de E2F, estos mutantes han sido relacionados con diversas neoplasias malignas. Por lo tanto, la sobreexpresión de los E2F activadores, pueden inducir la entrada al ciclo celular y con ello promover la transformación celular (Jiang *et al.*, 2004).

Jiang y colaboradores (2004) demostraron que los activadores de E2F, incluyendo a E2F1, tienen la capacidad de unirse al promotor de BIRC5 y así estimular la transcripción a la proteína survivina.

2 JUSTIFICACIÓN

En la leucemia aguda la incidencia de casos a nivel mundial es de 4.3/100,000 hab., en Estados Unidos tiene una incidencia global de 1.7 casos/100.000 habitantes, mientras que en México la cifra aumenta a 7.98 casos/100,000 habitantes (Cuellar *et al.*, 2020), siendo este tipo de neoplasia maligna una de las más altas. La leucemia aguda es una enfermedad oncológica de interés ya que afecta de manera significativa a pacientes pediátricos y se encuentra en las principales causas de muerte (Bhatla *et al.*, 2020).

Se han logrado avances significativos en el tratamiento de esta enfermedad, pero aun así su pronóstico varía considerablemente entre los pacientes. En consecuencia, comprender los factores pronósticos que pueden influir en la evolución clínica de los pacientes con LA es de gran importancia para mejorar el manejo y los resultados terapéuticos.

STAT3 es un factor de transcripción que tiene importancia en la regulación de la proliferación y la supervivencia celular (Yu *et al.*, 2009). SOCS3 es una proteína supresora de la vía de señalización de STAT3 ya que actúa como un regulador negativo de estas vías de señalización, Asimismo, Survivina y BCL-2 son inhibidores de la apoptosis y participan en la regulación del ciclo celular (Jiang *et al.*, 2020), procesos

biológicos frecuentemente alterados en los pacientes con leucemia y asociados a resistencia del tratamiento.

Por lo tanto, el interés de esta investigación conociendo los resultados de la expresión de *SOCS3*, *STAT3 α* y *STAT3 β* es conocer la expresión y regulación de los genes *BCL-2* y *BIRC-5* en pacientes con leucemia aguda de novo y su correlación con el factor pronóstico en la enfermedad.

3 HIPÓTESIS

La expresión de *SOCS3*, *STAT3*, Survivina (*BIRC5*) se asocian a factores pronóstico en los pacientes con leucemia aguda de novo.

4 OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar la expresión génica de *SOCS3*, *STAT3*, *BCL-2* y Survivina (*BIRC5*) y su asociación a factores de mal pronóstico en pacientes diagnosticados con leucemia aguda de novo.

Objetivos Específicos

1. Determinar la expresión de *SOCS3*, *STAT3*, *BCL-2* y *BIRC-5* en pacientes con leucemia aguda de novo.
2. Asociar la expresión de *STAT3*, *SOCS3*, *BCL-2* y *BIRC-5* con los factores pronóstico y las características clínicas de los pacientes con leucemia aguda de novo.

3. Relacionar la expresión de *STAT3*, *SOCS3*, *BCL-2* y *BIRC-5* con la supervivencia global.

5 ESTRATEGÍA EXPERIMENTAL

Estudio transversal, analítico, descriptivo-comparativo. Se incluirán pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de leucemia aguda, el estudio se realizó haciendo RT-qPCR con muestras de ARN del banco de citopatología molecular.

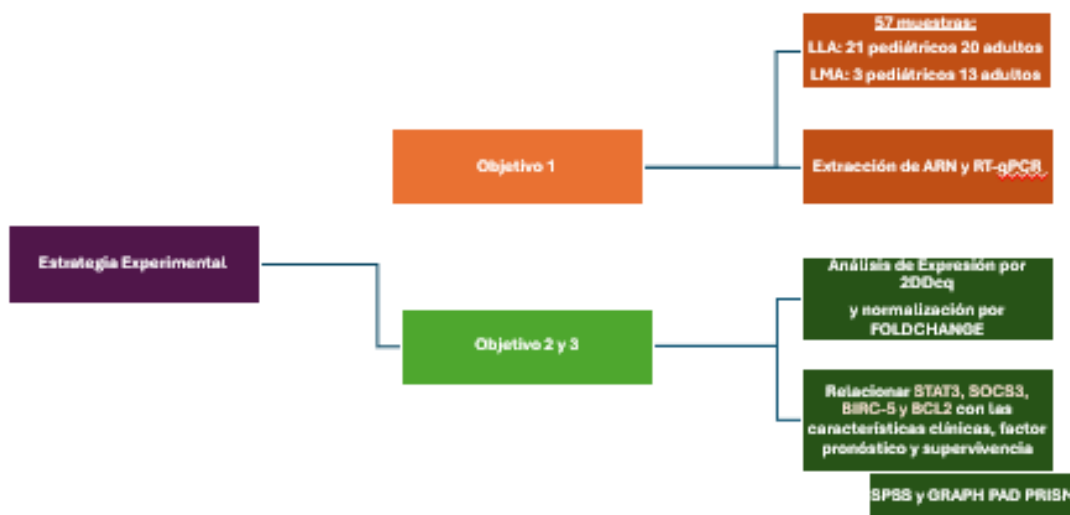


Figura 5.1. Diagrama de flujo del diseño experimental

6 MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluirán pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de leucemia aguda de *novo* que ingresen a los Servicios de Oncología Pediátrica y Hematología del Hospital Regional No. 1 del IMSS-Morelia, el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, el Hospital Civil “Dr. Miguel Silva” y el Hospital de alta especialidad del ISSSTE de Morelia, Michoacán. Se analizarán muestras de sangre periférica y médula ósea. Las muestras se procesarán de acuerdo con la figura 6.

6.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda *de novo*.
- Pacientes que acepten participar y firmen el consentimiento informado.

6.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes diagnosticados con leucemia crónica u otras enfermedades hematológicas.

- Pacientes que hayan iniciado tratamiento quimioterapéutico

6.3 Criterios de Eliminación

- Pacientes con expediente clínico incompleto
- Pacientes en quienes no se pueda determinar la expresión de *SOCS3*, *STAT3*, *BCL-2*, survivina (*BIRC5*)

6.4 Tamaño de la muestra.

- Se trabajó con un banco de ARN del laboratorio de citopatología molecular con un total de 57 muestras de las cuales 41 fueron LLA y 16 con LMA.

6.5 Obtención y análisis de muestras de sangre periférica o médula ósea

Las muestras previamente se recolectaron de los hospitales citados anteriormente, en tubos BD vacutainer con EDTA que tienen permanecen a una temperatura de 10-15°C para su correcto transporte, estas muestras pueden ser de sangre periférica (SP) o médula ósea (MO).

6.5.1 Análisis morfológico

Se extendieron 8-10 ul de SP o MO en un portaobjetos, se tiñen con colorante Wright por 3 minutos. Posteriormente se añade agua destilada hasta formar la capa metálica y se incuban por 10 minutos. Por último, se lava el portaobjetos con agua abundante y se observa a microscopio a 100x para determinar la morfología de las células sanguíneas y con ello los blastos.

6.6 Aislamiento de leucocitos

El aislamiento de leucocitos se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones del fabricante “STEMCELL Technologies”. En un tubo Falcon de 50 ml se vertió la muestra y se añadió NH_4Cl a 1x, se incubó por 15 minutos en hielo, en esta incubación se homogenizó cada 5 minutos, posteriormente se centrifugó a 2000 rpm por 10 min a temperatura ambiente, se descartó el sobrenadante y se añadió 1mL de PBS a 1x, se homogenizó y se transfirió 1mL a un tubo eppendorf, se hicieron 3 lavados con PBS a 1x. Por último, se contabilizó las células en cámara de Neubauer utilizando azul de tripano, se aislaron 10 millones de células en 750ul de trizol.

Los leucocitos se aíslan utilizando Histopaque®-1077 de Sigma-Aldrich. A la muestra se le agregó la solución de Histopaque®-1077 de Sigma-Aldrich a 1x, se homogeniza. El procedimiento consiste en realizar una dilución de la muestra de 1:1 con amortiguador PBS 1X (1 ml de muestra+ 1 ml de PBS), se homogeniza suavemente. En un tubo estéril se añade Histopaque®-1077 en una relación 2:1.5 (por cada 2 ml de muestra + PBS, se depositan 1.5 ml de Histopaque®-1077), la mezcla de muestra con PBS se agrega al tubo con Histopaque®-1077 con cuidado evitando que estos se mezclen, se centrifuga a 2000 rpm por 30 minutos a 18 °C sin freno. Después de la centrifugación en el tubo se observan tres capas, en la capa intermedio se encuentran los leucocitos, los cuales se tomaron con un pipeta de 1000 µL, los leucocitos se resuspendieron un 5ml de PBS, se centrifugaron a 2000 rpm por 5 minutos, se eliminó el sobrenadante, posteriormente se realizaron 3 lavados con 1 ml de PBS a 2000 rpm por 5 minutos y se resuspende en 1 ml de PBS.

6.7 Extracción de ARN

La extracción de ARN se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones del fabricante “Invitrogen”, inicialmente se agregó cloroformo, se incubó 5 min a temperatura ambiente, posteriormente se centrifuga por 15 min a 12000 rpm a 4°C, la fase acuosa se transfirió a un tubo estéril. Para precipitar el ARN se añadió isopropanol y se incubó por 10 minutos a 4°C, posteriormente se centrifugó 10 minutos a 12000 rpm a 4°C y se eliminó el sobrenadante. Se añadió etanol al 75% se mezcló por vortex y se centrifugó durante 5 min a 7500 rpm a 4°C y se eliminó sobrenadante. El botón de ARN se dejó en campana hasta que se secó y se homogenizó de 15-20 µL de agua estéril. Finalmente se cuantificó en Nanodrop.

La calidad e integridad del ARN extraído se realiza por electroforesis en geles de agarosa. Si las bandas 28s y 18s se visualizan, la muestra es viable para seguir con el proceso.

6.8 Tratamiento con DNAsa

Para descartar cualquier posible contaminación de ADN genómico presente en las muestras de ARN extraídas y evitar falsos positivos en el análisis de expresión génica mediante RT-PCR., se realizó un tratamiento con DNAsa.

Para realizarlo se siguieron las recomendaciones del fabricante RQ1 (RNA-Qualified) RNase-Free de Promega: por cada 1 µg de RNA se utilizó 1 µL de enzima DNAsa RQ1, 1 µl de buffer de reacción 10x libre de RNAsa y agua inyectable hasta completar 10 µL

de volumen final, esto se incubó a 37°C por 30 mins. Posteriormente para la inactivación de la enzima se realizaron cambios en el protocolo de purificación de RNA de Invitrogen™ TRIzol™ ajustando la concentración del cloroformo, isopropanol y etanol respetando la concentración a 250ul de TRIzol™. Finalmente se cuantifica en Nanodrop™ One, se almacenarán las muestras a -30°C.

6.9 RT-qPCR

a) RT-PCR

Se sintetizó ADNc a partir de ARN mensajero (ARNm) utilizando transcriptasa inversa, con el propósito de conservar la secuencia de nucleótidos del gen de interés para su posterior análisis y estudio de la expresión génica. Para la realización de ADNc se siguieron las recomendaciones del fabricante M-MLV Reverse Transcriptase de Promega. En la pre-RT para 1 ug; se agregó 1 ug de ARN, 1 µL de hexámeros, y agua libre de RNAsa para completar un volumen final de 10 µL, se incubó por 10 minutos a 65°C, se mantuvo en hielo hasta agregar el mix de reactivos que consiste en: inhibidor de RNasa 40U/µL, amortiguador 5x a 1x, dNTPs de 10 µM a 1 µM, enzima M-MLV Reverse Transcriptase 200U/ µL y agua libre de RNAsa para completar un volumen final de 10 µL. Se incubó por 37°C por 60 minutos.

b) qPCR

Teniendo el ADNc se realizó la qPCR en donde se agregaron 2 µL de ADNc, 5 µL de iTaq Universal SYBR Green Supermix, 1 µL de primer directo, 1 µL de primer reverso y 1 µL de agua inyectable para tener un volumen final de 10 µL. Las temperaturas utilizadas; pre-desnaturalización 95°C por 3 min, desnaturalización 95°C por 5 seg, alineación 60°C por 30 seg, curva de desnaturalización 55-95°C (Fig. 8).

6.10 Evaluación de primers para amplificación de qPCR

Las secuencias de los primers *SOCS3*, *STAT3α*, *STAT3β*, *BIRC5*, *BCL-2* se obtuvieron por referencias bibliográficas a excepción de un par nombrado en la tabla 4 como “SOCS3 exp” que se optó por realizarlo ya fue de nuestra atención que todos los primers de SOCS3 consultados en referencias bibliográficas amplificaban en un solo exón lo que no es recomendable, el resto de los primers al ser consultados como se mencionó anteriormente, se comprobó que fueran de origen humano y que amplificaran entre dos exones.

Tabla 6.1. Información del ARNm de SOCS3, STAT3, BCL-2, BIRC-5 y B2M.

GEN	Tamaño ARNm	Número de Exones	Referencia NCBI
SOCS3	2400	2	NM_001378933.1
STAT3 α	4921	24	NM_139276.3
STAT3 β	4871	24	NM_213662.2
BCL-2	4500	3	NM_000657.3
BIRC-5	2574	4	NM_001168.3
B2M	943	4	NM_004048.4

Las secuencias de los primers se analizaron y validaron *in-silico* en diferentes sitios web como los siguientes: Primer- BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/index.cgi>), IDT OligoAnalyzerTM tool (<https://www.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer>) y UCSC In-Silico PCR (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr>) para saber si cumplían con las siguientes características: La longitud de 20-25 pb, Contenido de GC entre 30% y 80%, Temperatura de fusión entre 58-60 °C, Los últimos 5 nucleótidos no deberán tener más de 3 bases de G y/o C, Tamaño del amplicón menor a 300 pb, La diferencia de Tm no mayor a 5 °C, Sin formación de dímeros entre los pares de primers.

En la tabla 6.2 se muestran las características de los primers para la amplificación de los genes *SOCS3*, *STAT3*, *BCL-2*, *BIRC-5*.

Tabla 6.2. Información del amplicón de los primers.

Gen	Secuencia	Tm	%GC	Tamaño del amplicón	Referencia
SOCS3 (EXP)	F 5'-AACCCACACCGGACCAAC-3'				-----
	R 5'-GGAGCCAGCGTGGATCTG-3'				-----
SOCS3	F 5'-CAGCTCCAAGAGCGAGTACCA-3'	61.8 3	57.14	65pb	(Kangkang <i>et al.</i> , 2019)
	R 5'-AGAAGCCGCTCTCCTGCAG-3'	62.0 2	63.16		
STAT3a	F 5'-TGCAGCAATACCATTGACCT-3'	57.4 9	45.00	317 pb	(Aigner <i>et al.</i> , 2019)
	R 5'-TCCTCACATGGGGGAGGTAG-3'	58.2 6	37.50		

STAT3 β	F 5'- GTTTATCTGTGTGACACCATTTCAT -3'	57.5 0	37.50	292 pb	(Aigner <i>et al.</i> , 2019)
	R 5'- TCCTCACATGGGGGAGGTAG -3'	58.2 6	3750		
BCL-2	F 5'-GCTATAACTGGAGAGTGCTG-3'	55.3 6	50.00	242 pb	(Qiuguo <i>et al.</i> , 2017)
	R 5'-ACTTGATTCTGGTGTTCCTCC-3	55.5 6	45.00		
BIRC-5	F 5'- ACCGCATCTCTACATTCAAG-3'	55.2 6	45.00	113 pb	(Chen <i>et al.</i> , 2012)
	R 5'- CAAGTCTGGCTCGTTCTC-3'	55.1 1	55.56		
B2M	F 5'- GAGTATGCCTGCCGTGTGAA -3'	59.9 9	43.48	74 pb	(Allen <i>et al.</i> , 2018), (Koivunotko <i>et al.</i> , 2022)
	R 5'- GCTTACATGTCTCGATCCCACT - 3'	59.2 2	38.46		

a) Hidratación de primers

Los primers liofilizados se centrifugaron a 5000 rpm por 20 seg posteriormente se hidrataron con agua libre de nucleasas para tener una concentración final de 100 μ M, se incubaron por 10 minutos a temperatura ambiente y se congelaron a -30 °C para su posterior uso.

b) Especificidad de los primers

El análisis de la especificidad se realizó primero por una PCR punto final donde se pudo observar que los primers amplificaron en el tamaño esperado, asimismo se realizó una qPCR en donde se obtuvieron curvas de fusión de los fragmentos amplificados para *SOCS3*, *STAT3 α* , *STAT3*, *BCL-2*, *BIRC-5* y *B2M*. “SOCS3 Exp” no se lograron amplificaciones ideales por lo que se decidió descartar este par de primers.

c) Evaluación de eficiencia en los primers

d) Para que la eficiencia de los primers sea la correcta se debe tener un porcentaje entre el 95%-110%, lo que significa que por cada ciclo de PCR se debe de generar el doble de copias al inicial, para ello se realizaron 5 diluciones de cDNA seriadas.

La eficiencia se realizó utilizando la ecuación de la recta de cada una de las curvas de eficiencia, tomando el valor de la pendiente y sustituyendo en la siguiente fórmula: $E = 10^{\frac{1}{pendiente}}$

6.11 Análisis de los datos

Para el manejo de datos de los genes *SOCS3*, *STAT3*, *BIRC-5* y *BCL-2* se realizó siguiendo el método de 2^{-DDCt} establecido por Livak & Schmittgen, posteriormente se utilizó la normalización relativa RQ con la finalidad de corregir variaciones técnicas y biológicas, lo que permite una comparación precisa de la expresión génica teniendo así resultados más confiables. Como control fueron muestras de sangre de cordón umbilical de leucocitos aislados, el gen de referencia fue *B2M*.

6.12 Recolección de datos clínicos

Se analizaron los datos clínicos que incluyan biometría hemática, detección de enfermedad mínima residual (EMR) e inmunofenotipo. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, de riesgo favorable o adverso, basándose en sus características clínicas y en cómo respondieron al tratamiento. Para esta clasificación se tomaron en cuenta varios factores como la edad, recuento de leucocitos; se categoriza como riesgo favorable si es menor a 50,000 y como riesgo adverso si es mayor a 50,000, inmunofenotipo; los pacientes con linaje B se consideran de riesgo favorable mientras que los pacientes de linaje T se consideran de riesgo adverso también se considera la EMR; pacientes con un nivel menos a 0.01% están dentro del grupo de riesgo favorable, pacientes con un nivel de EMR mayor al 1% se consideran de riesgo adverso.

6.13 Determinación de inmunofenotipo por citometría de flujo

En la inmunotinción se utiliza un panel de anticuerpos 6.4. Los anticuerpos ya se encuentran previamente preparados en microtubos de 1.5 mL nuevos y estériles.

a) Antígenos de Superficie

Para los antígenos de superficie se añadió la cantidad correspondiente de muestra (SP o MO) y PBS albúmina 1X cbp 100 μ l, se incubó por 20 minutos en oscuridad. Posteriormente se añade 1mL de la solución BD FACSTTM Lysing al 1% y se incubó por 10 minutos. Se centrifugó a 5000 rpm por 20 seg, se descartó el sobrenadante se

resuspende con 1mL de PBS 1x, se lavó una vez con PBS 1x. Por último, se resuspende en 200 µl con PBS 1x y 50 µl de paraformaldehído al 2%.

b) Antígenos Intracelulares

Para los antígenos intracelulares, se añadió la cantidad correspondiente de SP o MO, y 1mL de BD FACSTTM Lysing al 1%, se incubó por 10 minutos, se centrifuga en la microcentrífuga o spin por 20 seg, se descarta sobrenadante y se agregan 200 µl de solución permeabilizadora, se incubó por 10 minutos, se adicionan 500 µl de PBS albumina 1x, se centrifugó por 20 seg, se decanta y se resuspendió con 100 µl de PBS albumina 1x, se añaden anticuerpos y se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente en oscuridad. Se adicionó 500 µl de PBS 1x se centrifugó en microcentrífuga por 20 seg, se descartó sobrenadante, se agregó 200 µl de PBS 1x y 50 µl de paraformaldehído al 2 %

Finalmente se analizaron las muestras en el citómetro.

Tabla 6.3 Panel de anticuerpos utilizados para la inmunotipificación de los pacientes con LA

FITC	PE	PERCP	APC	APCH
Células (control)				
CD71	CD33	CD45	CD117	CD43
CD15	CD13	CD45	CD11B	
CD61a, CD41a, CD42a	CD14	CD45	CD200	
CD62L	CD11c	CD45		
CD20	CD10	CD45	CD5	CD9
CD7	HLADR	CD43	CD22	
CD38	CD21	CD45	CD27	
CD4	CD8	CD3		
Células Intracelulares (control)				
TDT	MPO	CD79a	IgM	

6.14 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico los valores promedio, la desviación estándar y las frecuencias se calcularán empleando el software estadístico SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA). La relación entre la expresión génica de *STAT3*, *SOCS3*, *BCL-2* y *BIRC-5* en los grupos de LA, así como su asociación con factor pronóstico será analizada mediante la prueba Chi-cuadrada, se considerará si existe una diferencia significativa entre las dos poblaciones cuando los intervalos superes el 95% (P < 0.05). La supervivencia será evaluada utilizando el método Kaplan-Meier.

6.15 Consideraciones éticas

Se está cumpliendo con las disposiciones de la Declaración de Helsinki de 1964, los principios en el informe de Belmont, las normativas establecidas por la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 para la realización de proyectos de investigación en salud con seres humanos, así como por la NOM-004-SSA3-2012 para el manejo de expedientes clínicos. Así mismo, se cumplió con la reserva del anonimato de los pacientes que participaron en relación con su nombre y condiciones particulares, los datos de cada participante se manejaron con confidencialidad con las normativas que se establecen en investigación en el Título quinto, Capítulo único del artículo 100 de la Ley General de Salud.

7 Resultados

7.1 Primers

Una de las recomendaciones para un correcto análisis y funcionamiento de los oligos es que amplifiquen entre dos exones, todos los oligos analizados amplifican en mínimo dos exones a excepción de SOCS3, se realizó una búsqueda y todos amplificaban en un exón como se muestra en la figura 7.1.



Figura 7.1.1 Análisis de SOCS3 en “primerBLAST”. Se observa que los primers amplifican dentro del transcrito a proteína (barra roja).

En la figura X se muestra el ejemplo del análisis de primers en “PrimerBlast” donde podemos observar que específicamente en el caso de SOCS3, el par de primers se encontraron en el segundo exón y no entre dos exones como es recomendado, se buscó que el par de primers consultados en bibliografía estuvieran en el transcrito a proteína el cual se encuentra en el segundo exón como se muestra en la figura 9.

a) Validación de la concentración de los primers

Los primers fueron cuantificados en Nanodrop™ One con el propósito de conocer la cantidad de concentración (ng/ul) y descartar posibles contaminantes. En este sistema todos los primers tuvieron una cuantificación similar lo que verifica la equimolaridad entre los pares. Posteriormente se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 1.5% por 35 min a 80V para confirmar por intensidad de banda. Aunque en cuantificación de pudo observar una equimolaridad, en electroforesis hubo una diferencia en la intensidad de la banda en el par “SOCS3 exp” como se puede observar en la figura 7.1.2.

Carril	Primers	Cuantificación ng/ul
2	For SOCS3 Art	686.5
3	Rev SOCS3 Art	675.2
4	For SOCS3 Exp	557.4
5	Rev SOCS3 Exp	477.9
6	For BCL-2	308.6
7	Rev BCL2	555.9
8	For BAX	752.2
9	Rev BAX	585.9
10	For STAT2a/ β	644.4
11	Rev STAT3a	839.9
12	Rev STAT3 β	518.8

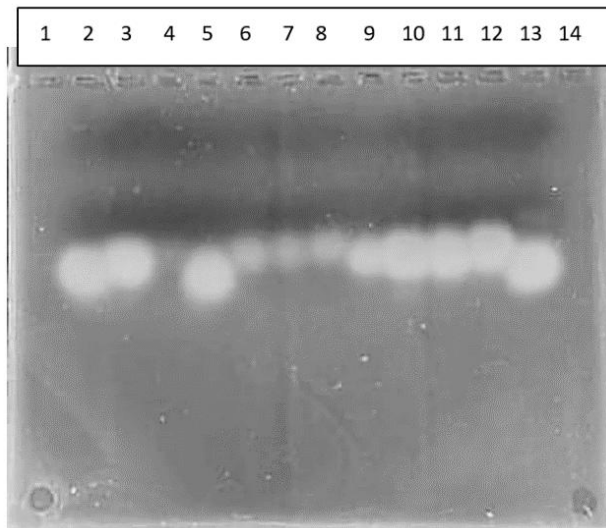


Figura 7.1.2 Gel de electroforesis al 1.5% para comprobar la equimolaridad de los primers.

7.2 Distribución por edad de pacientes con LA

Un total de 41 pacientes con diagnóstico confirmado de LLA de los cuales los pacientes pediátricos (n=21) pertenecen al 51% mientras que el grupo de los adultos (n=20) pertenece al 49%. La edad de los pacientes fue de 1 a 16 años en el caso del grupo pediátrico, en adultos, la edad fue de los 18 a los 65 años al momento del diagnóstico como se observa en la figura 7.2.1.

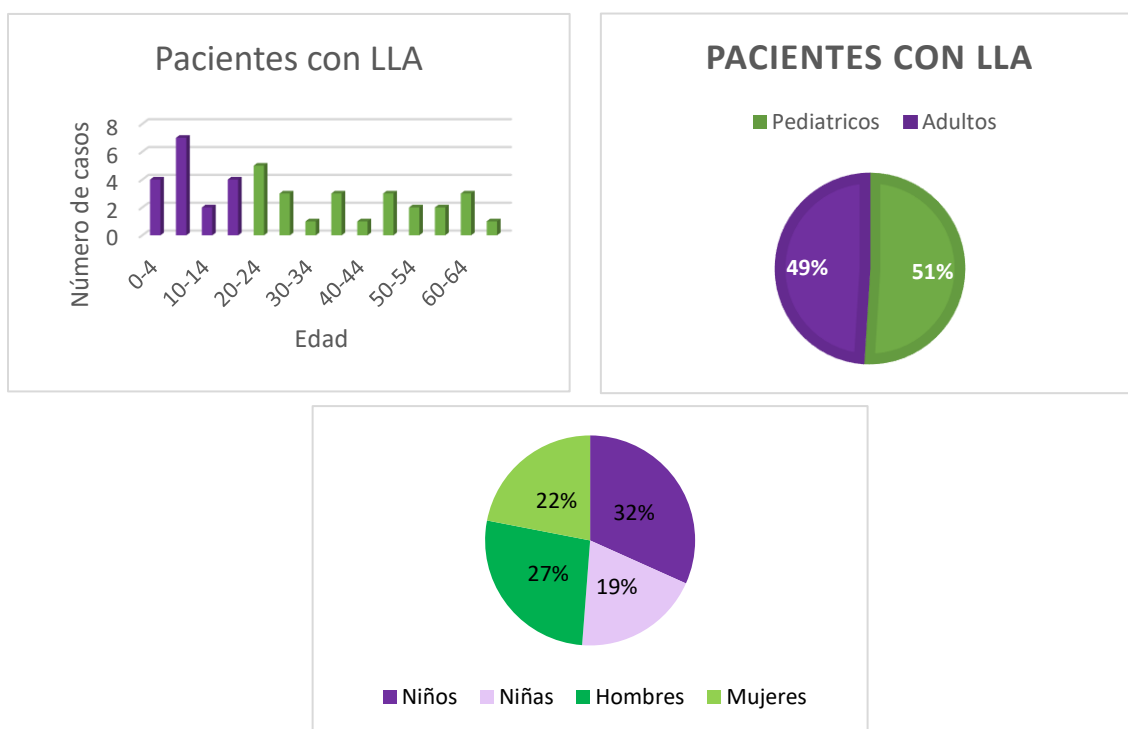


Figura 7.2.1 Distribución por edad de pacientes con leucemia aguda. a) Pacientes con LLA b) Porcentaje de pacientes con LLA adultos y pediátricos y c) Porcentaje de niñas, niños, mujeres y hombres.

7.3 Expresión de *STAT3 α* , *STAT3 β* , *SOCS3*, *BIRC-5* y *BCL-2* en pacientes pediátricos con LLA-B y LLA-T

En los casos de LLA-B con el control (figura 7.3.1) se encontró subexpresión en *STAT3 α* ($p=0.0116$) y *STAT3 β* ($p=0.0145$), de forma contraria se encontró sobreexpresión en LLA-B en *BIRC-5* ($p=0.0002$). No se encontró significancia estadística en *SOCS3*, *BCL-2*.

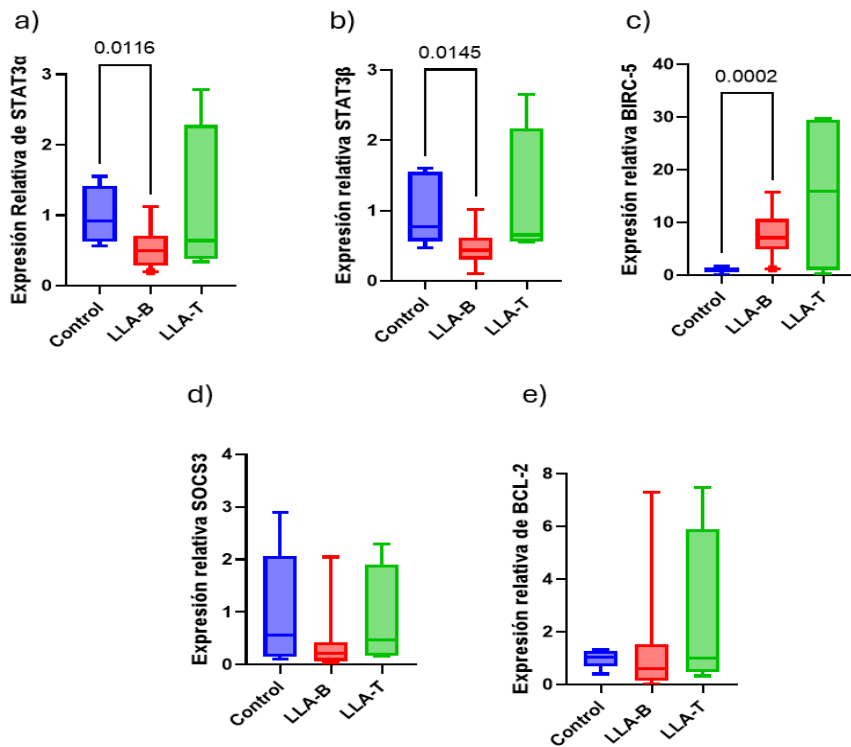


Figura 7.3.1 Expresión de los genes A) *STAT3α*, B) *STAT3β* C) *BIRC-5*, D) *SOCS3* y E) *BCL-2* en pacientes pediátricos con LLA. El valor de los genes obtenidos del 2^{-DDCt} se les realizó una normalización de “Fold Change”.

Se realizó un mapa de calor para conocer las correlaciones entre los genes de los pacientes pediátricos con LLA (figura 7.3.2), de este análisis se obtuvo significancia estadística teniendo correlación positiva en *STAT3α* con *STAT3β* (0.0001) de lo contrario se obtuvo significancia estadística en *SOCS3* con *BIRC-5* (0.032) teniendo correlación negativa.

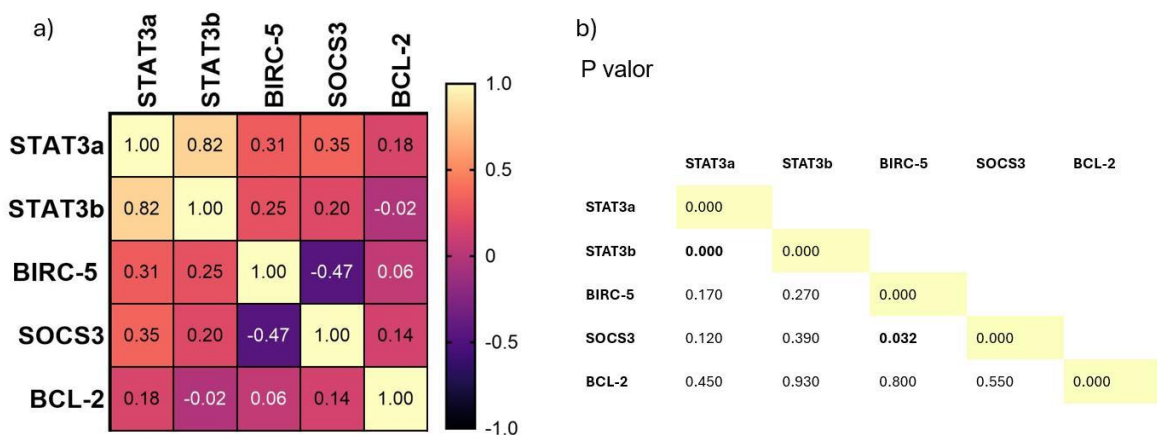


Figura 7.3.2 Mapa de calor de correlaciones de los genes *STAT3α*, *STAT3β*, *BIRC-5*, *SOCS3* y *BCL-2*, en pacientes pediátricos con LLA. Se realizaron correlaciones de Spearman, a) valor r y b) valor p.

En las correlaciones entre los genes clave en las vías de señalización en LLA (figura 7.3.3), la correlación entre *STAT3α* con *BIRC-5*, *SOCS3* y *BCL-2* ($p=0.4815$, $p=0.2443$, $p=0.754$ respectivamente) no tuvo significancia estadística al igual que *STAT3β* con *BIRC-5*, *SOCS3* y *BCL-2* (0.772, 0.419, 0.692 respectivamente).

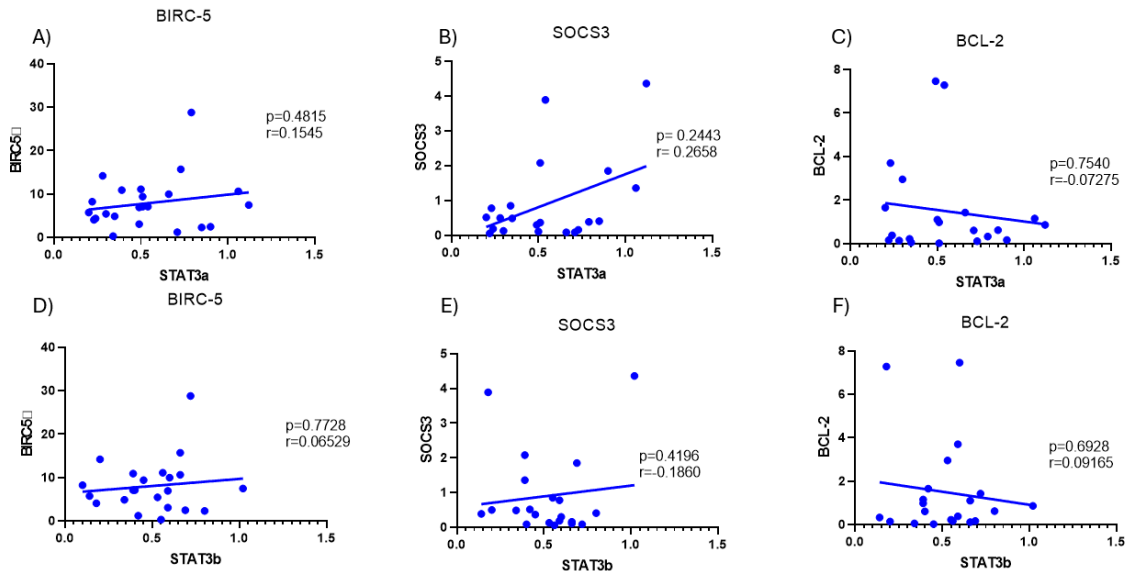


Figura 7.3.3 Correlación de Spearman de pacientes pediátricos con LLA. Relación de genes de *STAT3α* con A) *BIRC-5*, B) *SOCS3*, C) *BCL-2* y *STAT3β* con D) *BIRC-5*, E) *SOCS3* F) *BCL-2*.

7.4 Expresión de *STAT3α*, *STAT3β*, *SOCS3*, *BIRC-5* y *BCL-2* en pacientes Adultos con LLA-B.

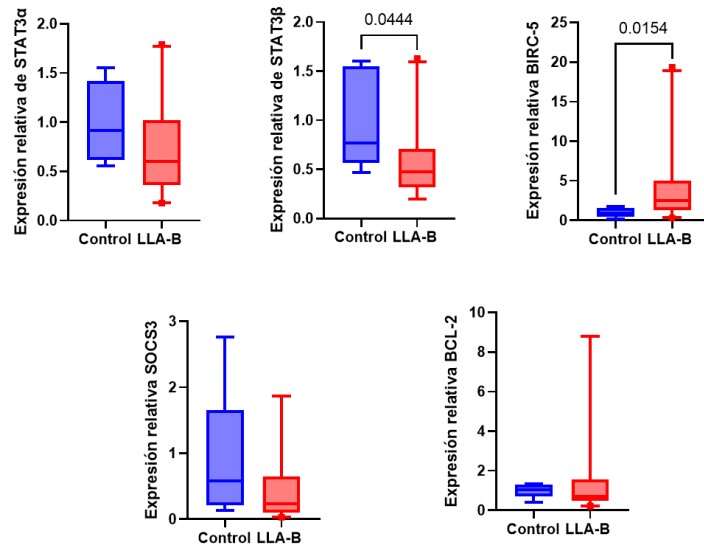


Figura 7.4.1 Expresión de los genes A) *STAT3α*, B) *STAT3β* C) *SOCS3*, D) *BIRC-5* y E) *BCL-2* en pacientes adultos con LLA. El valor de los genes obtenidos del 2^{-DDCt} se les realizó una normalización de “Fold Change”.

Se encontró subexpresión en relación con el control con significancia estadística en *STAT3β* ($p=0.044$), de manera contraria se encontró sobre expresión con relación al control en *BIRC-5* ($p=0.0154$). No se encontró significancia estadística en *STAT3α*, *SOCS3* y *BCL-2*. como se muestra en la figura 7.4.1.

En la asociación entre *STAT3α*, *STAT3β*, *SOCS3*, *BIRC-5*, *BCL-2*, se obtuvieron correlaciones positivas entre *STAT3α* y *STAT3β* (0.0001), *BIRC-5* con *STAT3α* ($p=0.005$) figura 7.4.2.

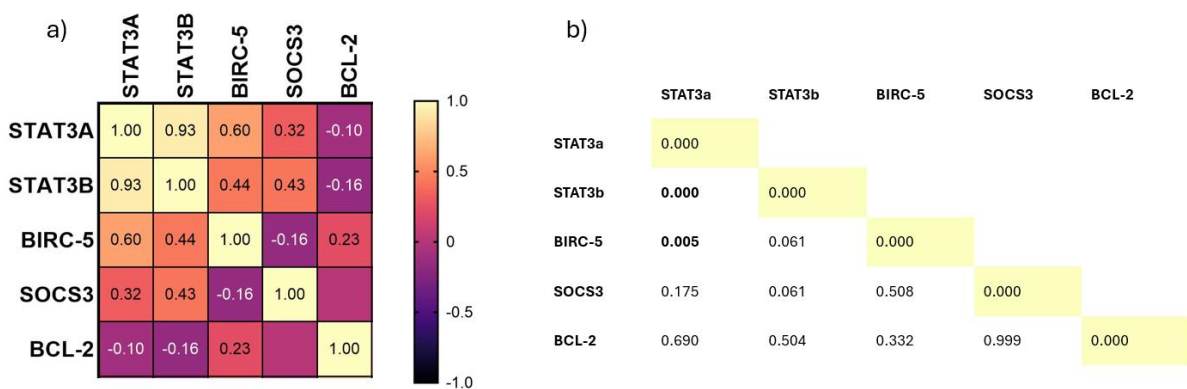


Figura 7.4.2 Mapa de calor de correlaciones de los genes *STAT3α*, *STAT3β*, *BIRC-5*, *SOCS3* y *BCL-2* en pacientes adultos con LLA. Se realizaron correlaciones de Spearman, a) valor r y b) valor p.

En las correlaciones entre los genes para saber si existía alguna relación por las vías de señalización (figura 7.4.3), hubo correlación con significancia estadística de *STAT3α* con *BIRC-5* (0.003), con *SOCS3* y *BCL-2* no hubo significancia estadística ($p=0.170$, $p=0.689$) no tuvo significancia estadística ninguna correlación de *STAT3β* con *BIRC-5*, *SOCS3* y *BCL-2* (0.058, 0.061, 0.504 respectivamente).

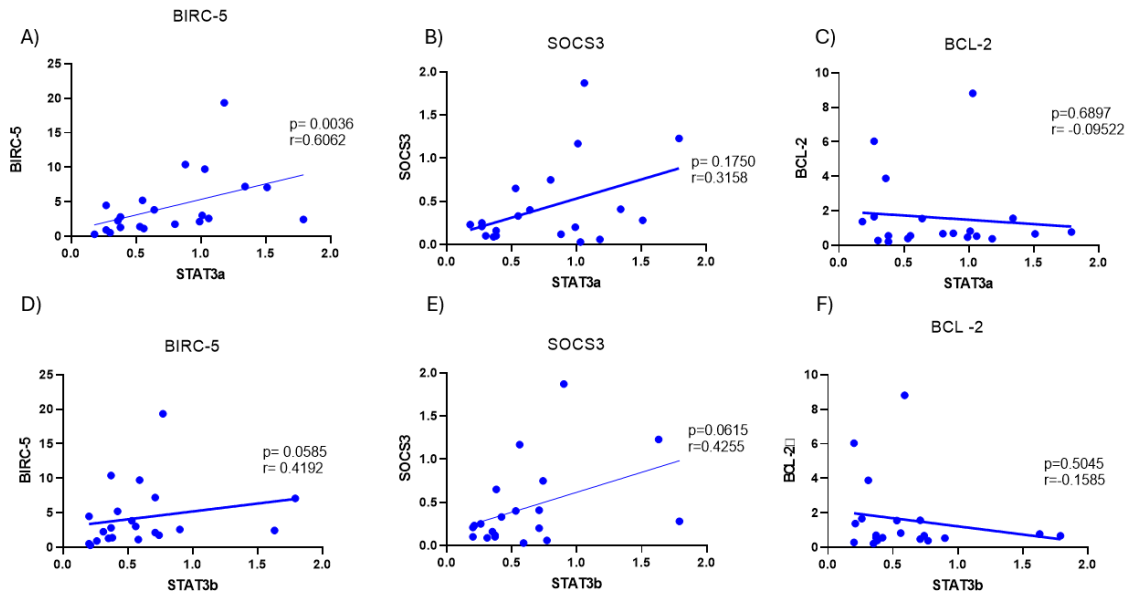


Figura 7.4.3. Correlación de Spearman de pacientes adultos con LLA. Relación de genes de $STAT3\alpha$ con A) BIRC-5, B) SOCS3, C) BCL-2, $STAT3\beta$ con D) BIRC-5, E) SOCS3 F) BCL-2.

7.5 Relación de la expresión entre $STAT3$ y $SOCS3$ en pacientes con leucemia aguda

En la relación de la expresión entre $STAT3$ y $SOCS3$, se encontró significancia estadística en el grupo de LLA-B (Figura 7.5.1 A), de igual forma se encontró significancia estadística de $STAT3\beta$ con $SOCS3$ en pacientes adultos con LLA ($p=0.0375$), por último, se encontró significancia estadística entre $STAT3\beta$ y $SOCS3$ en pacientes adultos con LMA ($p= <0.0001$)

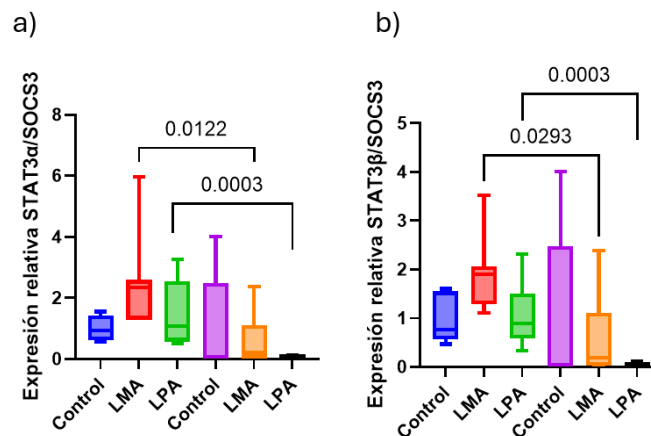


Figura 7.5.1 Relación de $STAT3$ con $SOCS3$ en pacientes con leucemia aguda a) pacientes adultos $STAT3\alpha$ vs $SOCS3$, b) pacientes adultos $STAT3\beta$ vs $SOCS3$,

7.6 Distribución por edad de pacientes con LMA

Un total de 16 pacientes con diagnóstico confirmado de LMA de los cuales los pacientes pediátricos (n=3) pertenecen al 18.75% mientras que el grupo de los adultos (n=13) pertenece al 81.25%. La edad de los pacientes fue de 1 a 11 años en el caso del grupo pediátrico, en adultos, la edad fue de los 18 a los 67 años al momento del diagnóstico.

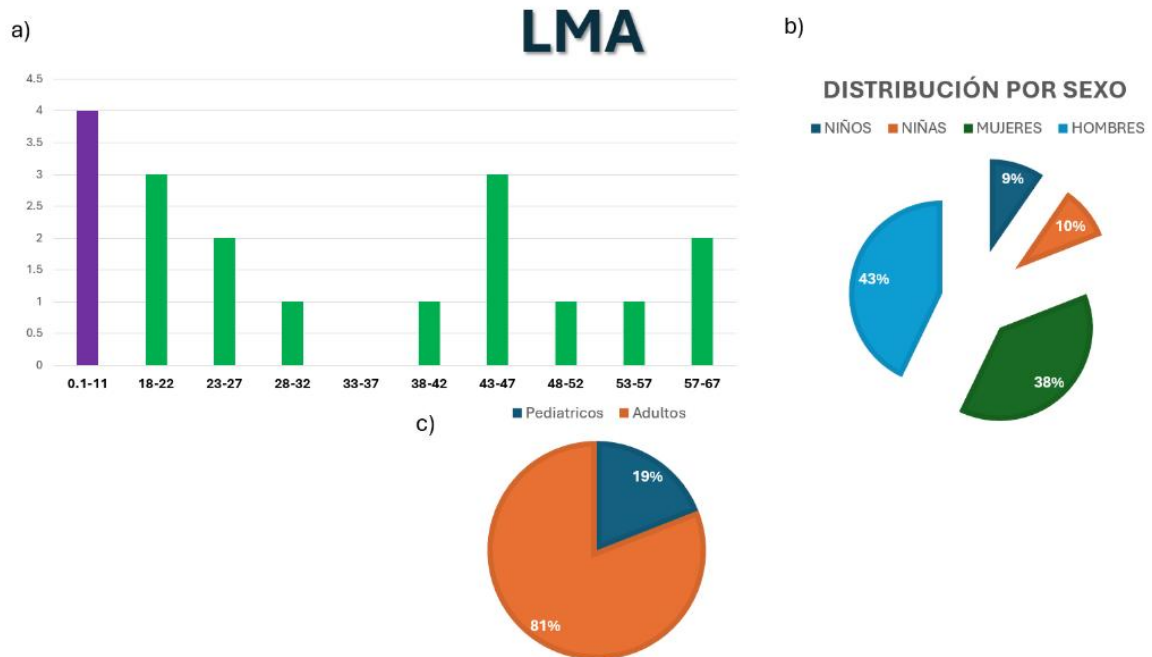


Figura 7.6.1 Distribución por edad de pacientes con leucemia aguda. a) Pacientes con LMA por edad b) Porcentaje de pacientes con LMA adultos y pediátricos y c) Porcentaje de niñas, niños, mujeres y hombres

7.6.1 Expresión de *STAT3 α* , *STAT3 β* , *SOCS3*, *BIRC-5* y *BCL-2* en pacientes pediátricos con LMA

En los pacientes pediátricos con LMA no se encontró significancia estadística en ninguno de los genes *STAT3 α* , *STAT3 β* , *SOCS3*, *BIRC-5* y *BCL-2*. Debido a que fueron solamente 3 pacientes no se pudo realizar más pruebas estadísticas, así mismo todos los pacientes de este grupo fueron LMA sin ningún caso de LPA (figura 7.6.2).

7.7 Expresión de STAT3 α , STAT3 β , SOCS3, BIRC-5 y BCL-2, en pacientes adultos con LMA y LPA

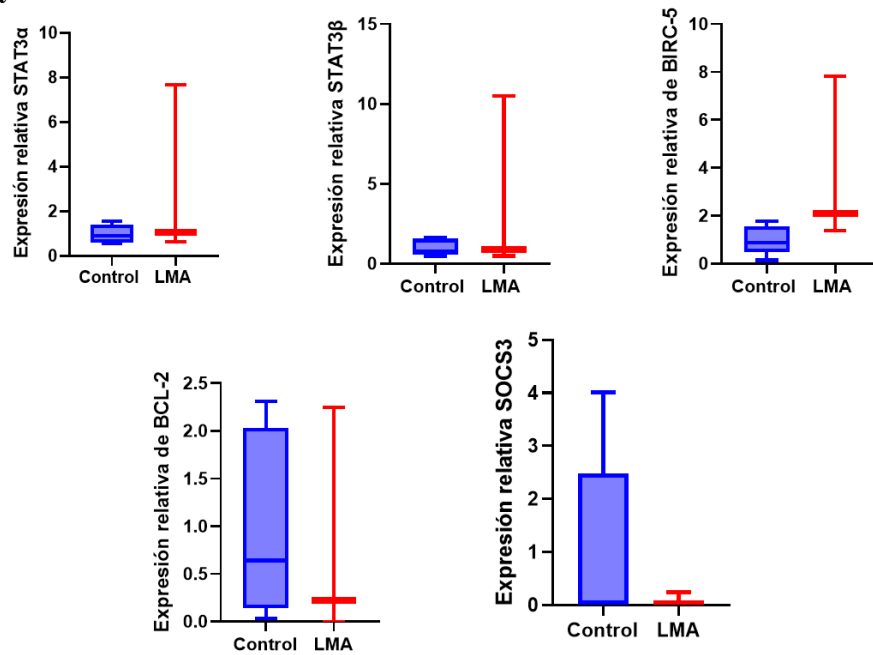


Figura 7.6.2 Expresión de los genes A) *STAT3 α* , B) *STAT3 β* C)*SOCS3*, D) *BIRC-5* y E) *BCL-2*, en pacientes pediátricos con LMA. El valor de los genes obtenidos del 2^{-DDCt} se les realizó una normalización de “Fold Change”.

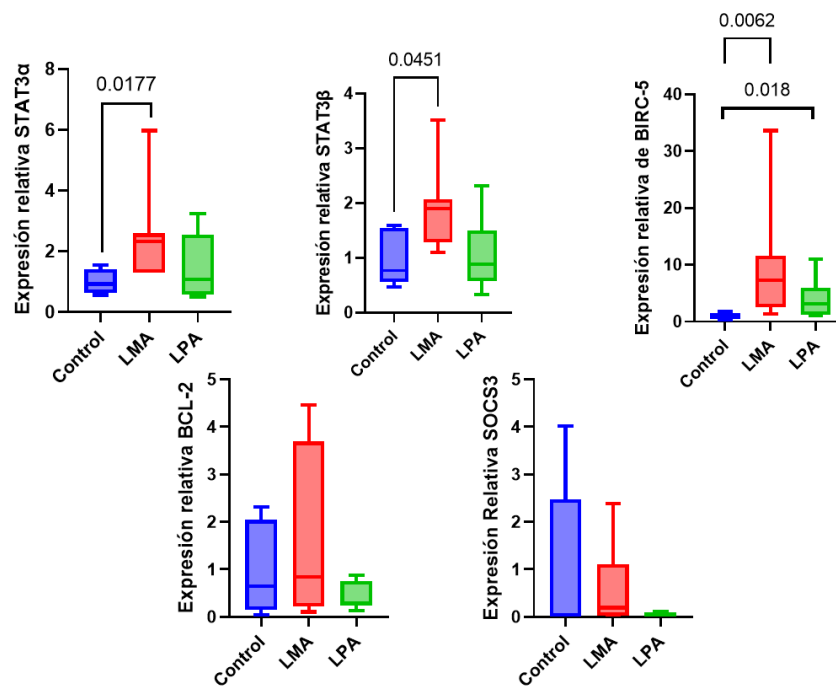


Figura7.6.3 Expresión de los genes A) *STAT3 α* , B) *STAT3 β* C)*SOCS3*, D) *BIRC-5* y E) *BCL-2* en pacientes adultos con LMA y LPA. El valor de los genes obtenidos del 2^{-DDCt} se les realizó una normalización de “Fold Change”.

En relación con el control se encontró sobre expresión en *STAT3 α* (p=0.017), *STAT3 β* (p=0.045) y *BIRC-5* (p=0.006). En los pacientes con LPA se encontró significancia estadística en relación con el control en *BIRC-5* (p=0.018). No se encontró alguna diferencia estadísticamente significativa en relación con el control en *BCL-2*, *SOCS3*, como se muestra en la figura 7.6.3.

En el mapa de calor de pacientes adultos con LMA la asociación entre los genes no mostro significancia estadística (figura 7.6.4).

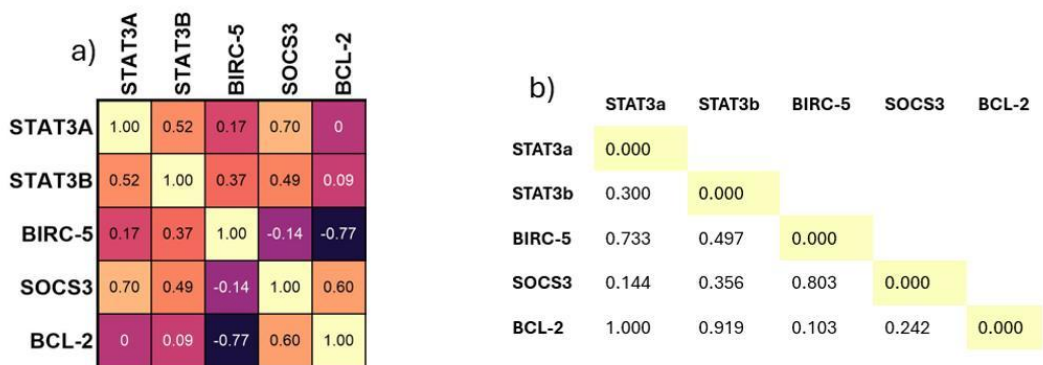


Figura 7.6.4 Mapa de calor de correlaciones de los genes *STAT3 α* , *STAT3 β* , *BIRC-5*, *SOCS3* y *BCL-2*, en pacientes adultos con LMA. Se realizaron correlaciones de Spearman, a) valor r y b) valor p.

En las correlaciones entre la relación de *STAT3 α* y β con *BIRC-5*, *SOCS3* y *BCL-2* no fue estadísticamente significativa, como se observa en la figura 7.6.5.

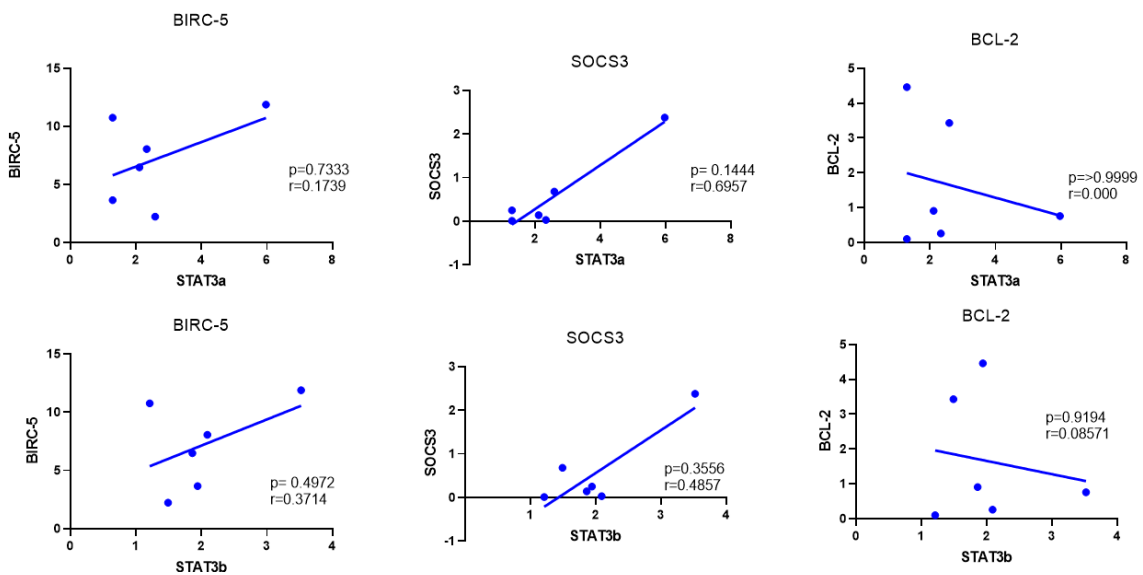


Figura 7.6.5 Correlación de Spearman de pacientes adultos con LMA. Relación de genes de *STAT3 α* con A) *BIRC-5*, B) *SOCS3*, C) *BCL-2*, *STAT3 β* con D) *BIRC-5*, E) *SOCS3* F) *BCL-2*.

En el mapa de calor de pacientes adultos con LPA (figura 7.6.6) solo se encontró significancia estadística entre $STAT3\beta$ con $STAT3\alpha$.

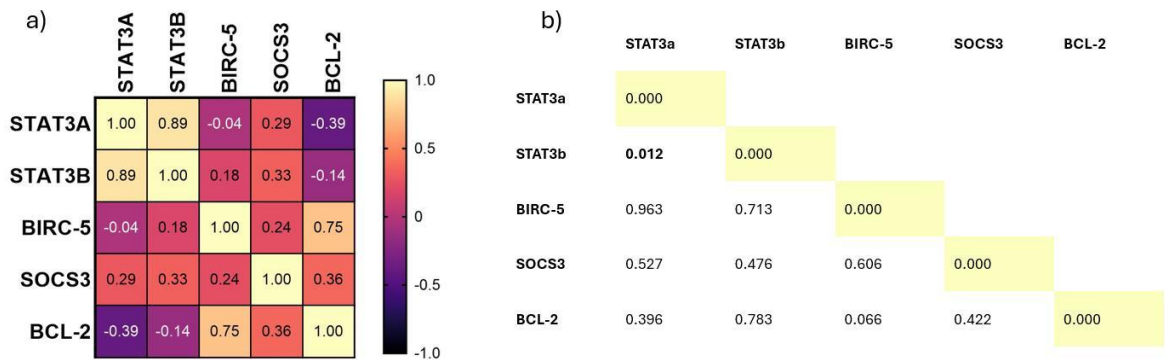


Figura 7.6.6 Mapa de calor de correlaciones de los genes $STAT3\alpha$, $STAT3\beta$, $BIRC-5$, $SOCS3$ y $BCL-2$ en pacientes adultos con LPA. Se realizaron correlaciones de Spearman, a) valor r y b) valor p.

En los pacientes con LPA las correlaciones no fueron estadísticamente significativas en ningún caso (figura 7.6.7).

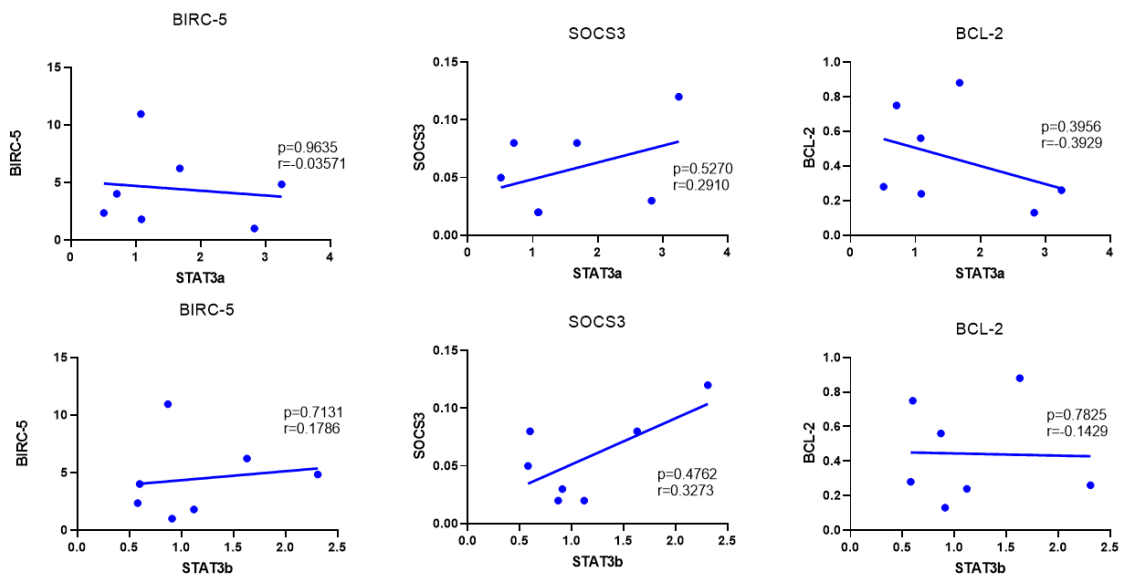


Figura 7.6.7 Correlación de Spearman de pacientes adultos con LPA. Relación de genes de $STAT3\alpha$ con A) BIRC-5, B) SOCS3, C) BCL-2, $STAT3\beta$ con D) BIRC-5, E) SOCS3 F) BCL-2.

7.7 Asociación con la expresión de *STAT3α*, *STAT3β*, *SOCS3*, *BIRC-5* y *BCL-2* con TEL-AML1.

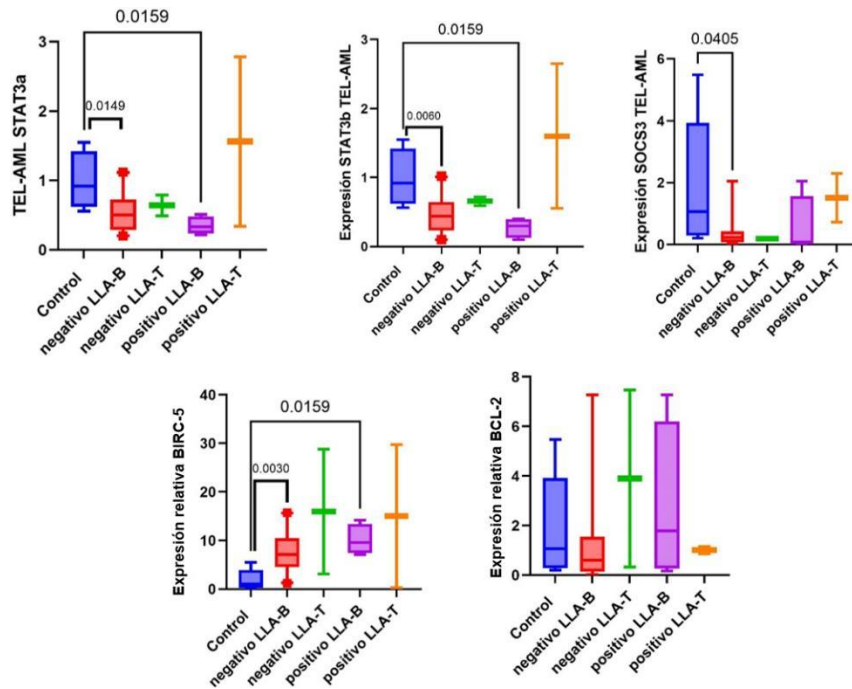


Figura 7.7.1 Expresión de *STAT3α*, *STAT3β*, *SOCS3*, *BIRC-5*, *BCL-2* con TEL-AML1

En cuanto a la asociación de TEL-AML1 hubo significancia estadística en relación con pacientes pediátricos negativos a TEL-AML1 con LLA-B en relación con el control en *STAT3α* ($p=0.0149$), *STAT3β* ($p=0.006$), *SOCS3* ($p=0.04$) y *BIRC-5* ($p=0.003$), así mismo hubo significancia estadística en relación con el control en pacientes positivos a TEL-AML1 con LLA-B en *STAT3α* ($p=0.01$), *STAT3β* ($p=0.15$) y *BIRC-5* ($p=0.01$). *BCL-2* no presentó ninguna asociación (figura 7.7.1).

7.9 Asociación de factores pronóstico con la expresión de *STAT3α*, *STAT3β*, *SOCS3*, *BIRC-5* y *BCL-2*, en el pronóstico de pacientes con leucemia aguda.

En pacientes pediátricos con LLA se observó que hay asociación entre el riesgo por edad de los pacientes con la expresión de los genes *STAT3α*, *STAT3β*. En pacientes adultos se observó una significancia estadística con el gen *STAT3β*. En cuanto a riesgo por conteo de leucocitos y EMR no se encontró asociación entre los genes en pacientes pediátricos y en pacientes adultos.

Tabla 7.9.1. Asociación entre la expresión de genes *STAT3 α* , *STAT3 β* , *SOCS3*, *BIRC-5* y *BCL-2* con riesgo por edad, riesgo por conteo de leucocitos y respuesta de la enfermedad mínima residual (EMR) por la prueba estadística chi-cuadrada en pacientes con LLA.

Gen	<i>Pacientes pediátricos</i>		<i>Pacientes adultos</i>	
	Chi-cuadrada	Valor de p	Chi-cuadrada	Valor de p
Riesgo por edad				
<i>STAT3α</i>	5.714	0.017	1.400	0.237
<i>STAT3β</i>	3.601	0.050	4.922	0.027
<i>SOCS3</i>	1.335	0.248	0.067	.795
<i>BIRC-5</i>	0.229	0.633	0.022	0.882
<i>BCL-2</i>	0.115	0.735	3.300	0.069
Riesgo por conteo de leucocitos				
<i>STAT3α</i>	0.229	0.633	0.153	0.696
<i>STAT3β</i>	0.006	0.939	2.007	0.157
<i>SOCS3</i>	0.010	0.920	2.400	0.121
<i>BIRC-5</i>	2.057	0.151	2.007	0.157
<i>BCL-2</i>	.403	.526	0.267	0.606
Enfermedad mínima residual				
<i>STAT3α</i>	1.022	0.600	2.871	0.238
<i>STAT3β</i>	0.726	0.696	2.871	0.238
<i>SOCS3</i>	2.395	0.302	2.701	0.259
<i>BIRC-5</i>	2.089	0.352	0.944	0.624
<i>BCL-2</i>	1.174	0.556	0.327	0.849

7.10 Supervivencia Con relación al sexo

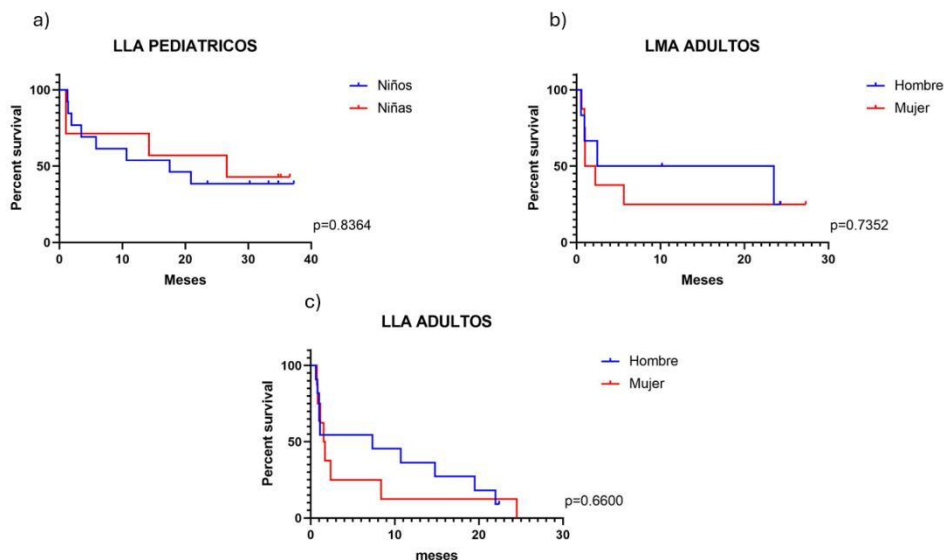


Figura 7.10.1 Curvas Kaplan-Meier de grupos por sexo de A) Pacientes pediátricos con LLA, B) Pacientes adultos con LMA y C) Pacientes adultos con LLA. Comparación de curvas con la prueba Mantel Cox

En las curvas de supervivencia de Kaplan Meier con relación al sexo en LLA pediátricos (figura 7.10.1), LMA adultos y LLA adultos donde en todos los casos las diferencias no

fueron estadísticamente significativas, pero es importante mencionar que en el caso de las mujeres adultas con LLA todas las pacientes fallecieron.

Conteo inicial de leucocitos

Con relación al conteo inicial de leucocitos (figura 7.10.1) podemos observar que hay significancia estadística en los pacientes adultos con LMA en riesgo adverso, es decir con un conteo inicial de leucocitos mayor a 50,000, siendo que este grupo falleció antes de los 4 meses, en cuanto a los otros grupos, aunque no se encontró significancia estadística se puede observar que en riesgo adverso hay peor supervivencia.

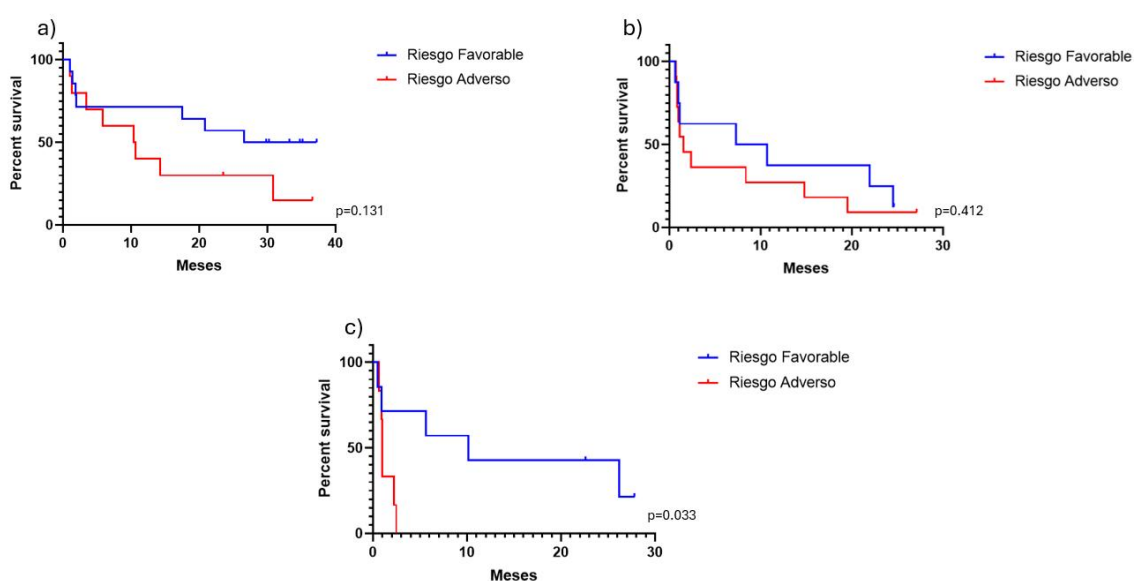


Figura 7.10.2 Curvas Kaplan-Meier de grupos por riesgo inicial de leucocitos de A) Pacientes pediátricos con LLA, B) Pacientes adultos con LLA y C) Pacientes adultos con LMA. Comparación de curvas con la prueba Mantel Cox

Edad

En relación con la edad como se muestra en la figura 7.10.2 se puede observar con significancia estadística en el grupo de adultos con LMA, donde os pacientes fallecieron en los primeros 3 meses, en el grupo de pacientes pediátricos con LLA se puede observar una tendencia estadística siendo los de riesgo adverso con una menor supervivencia.

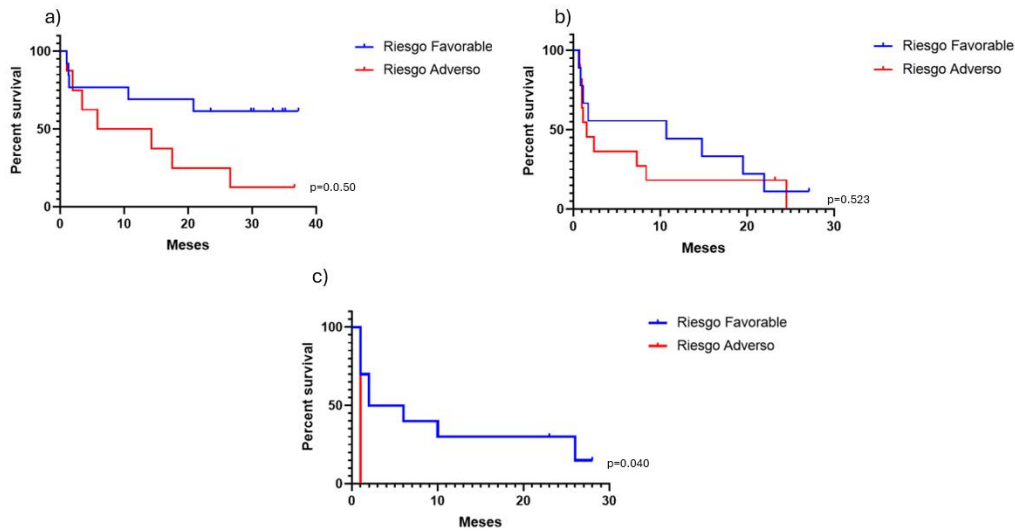


Figura 7.10.3 Curvas Kaplan-Meier de grupos por edad de A) Pacientes pediátricos con LLA, B) Pacientes adultos con LLA y C) Pacientes adultos con LMA. Comparación de curvas con la prueba Mantel Cox

7.11 Supervivencia con relación a los genes *STAT3α*, *STAT3β*, *SOCS3*, *BIRC-5*, *BCL2*.

En pacientes pediátricos con LLA, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en relación con la expresión de los genes, figura 7.11.1.

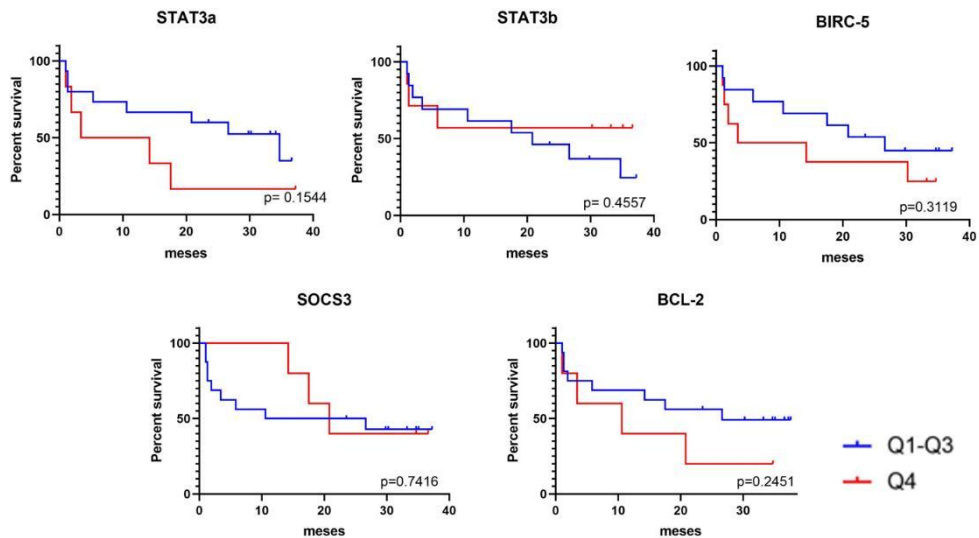


Figura 7.11.1 Curvas Kaplan-Meier en pacientes pediátricos con LLA en función de la expresión de A) *STAT3α*, B) *STAT3β*, C) *BIRC-5* D) *SOCS3*, E) *BCL-2*. Comparación de curvas con prueba Mantel Cox (Log-Rank).

En el caso de la curva de Kaplan-Meier en pacientes adultos con LLA (figura 7.11.2) se pudo observar con significancia estadística que la sobreexpresión de *BIRC-5* tienen una peor supervivencia ($p=0.0001$), así mismo la sobreexpresión de *BCL-2* parece estar relacionada con una peor supervivencia ($p=0.042$), aunque para el resto de los genes no

se observa significancia estadística se puede observar que la sobreexpresión de *STAT3β* está relacionada con una peor supervivencia, de manera contraria con *STAT3α* y *SOCS3* que la sobreexpresión parece estar relacionada con una mejor supervivencia.

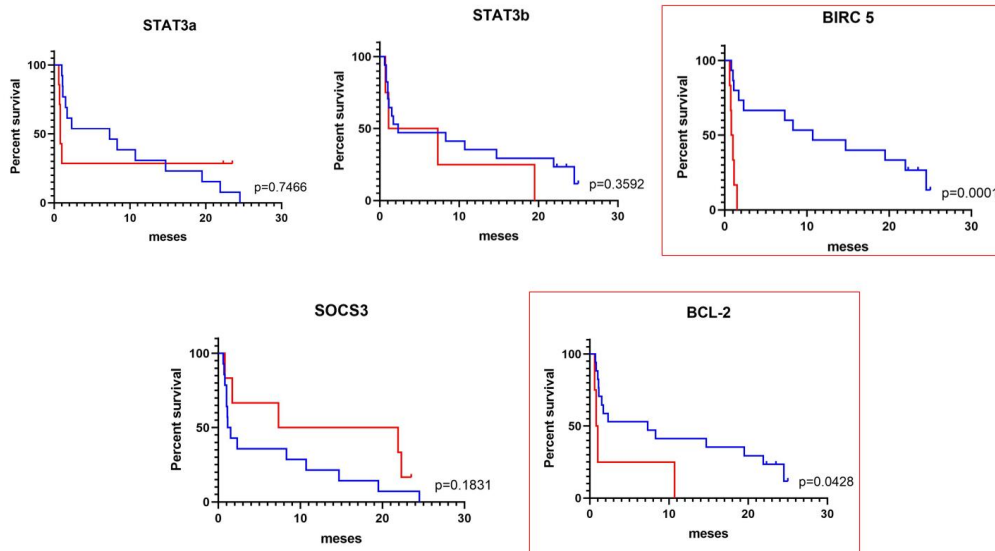


Figura 7.11.2 Curvas Kaplan-Meier en pacientes adultos con LLA en función de la expresión de A) *STAT3α*, B) *STAT3β*, C) *BIRC-5* D) *SOCS3*, E) *BCL-2*. Comparación de curvas con prueba Mantel Cox (Log-Rank).

En el caso de los pacientes adultos con LMA (figura 7.11.3), no se presentó significancia estadística en la supervivencia con ningún gen, supervivencia.

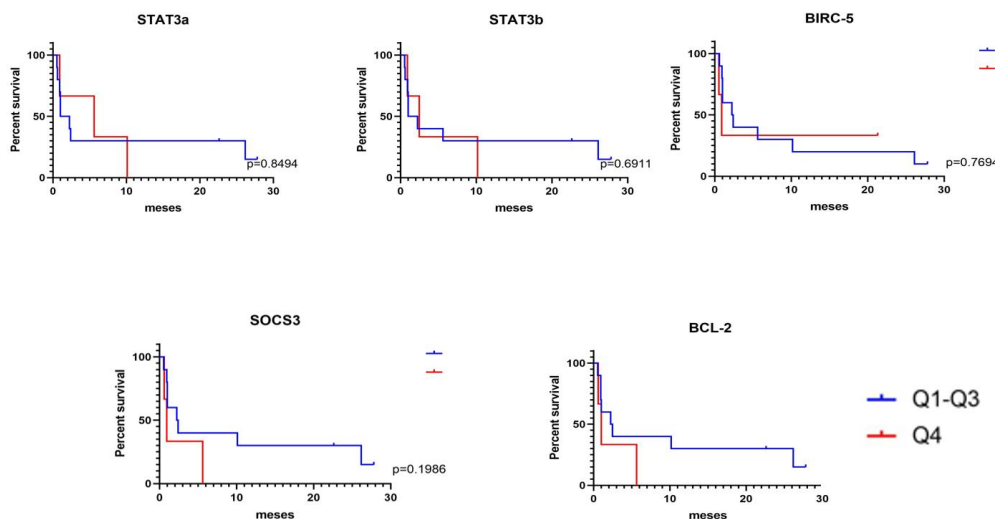


Figura 7.11.3 Curvas Kaplan-Meier en pacientes adultos con LMA en función de la expresión de A) *STAT3α*, B) *STAT3β*, C) *birc-5* D) *SOCS3* y E) *BCL-2*. Comparación de curvas con prueba Mantel Cox (Log-Rank).

8. Discusión

La leucemia aguda es una neoplasia hematológica maligna poco frecuente, pero desafortunadamente con una elevada tasa de mortalidad. Según Globocan (2022) la leucemia tuvo alrededor de 487,000 nuevos casos y en México se presentaron alrededor de 7,500 nuevos casos de los cuales el 68% tuvieron un desenlace fatal, por ello es importante investigar sobre marcadores moleculares que ayuden estratificar mejor el pronóstico del paciente. En esta investigación se analizaron genes relacionados a la proliferación (*STAT3*, *SOCS3*) y a la supervivencia celular (*BIRC-5* y *BCL-2*), a los cuales se les ha asociado a menores tasas de supervivencia en pacientes con leucemia aguda.

En nuestra población de estudio, los pacientes pediátricos se distribuyeron en 87.5% de LLA y 12.5% de LMA, presentándose con edad entre 1-16 años y 1 a 11 años, respectivamente. El sexo masculino predominó en ambos tipos de leucemia, lo cual coincide con un estudio realizado en Chiapas por Lepe-Zuñiga y col (2018) donde reportaron el 85% y el 15% respectivamente en pacientes pediátricos. Nuestros pacientes adultos con LLA la edad fue de 18-65 años siendo el 49% y en el caso de pacientes adultos con LMA la edad fue de 18-67 años siendo el 81.25%, con relación a los pacientes adultos con LLA lo reportado por Kantarjian y col (2017) se relaciona con nuestros resultados ya que ellos tuvieron el 59.8% de pacientes masculinos de 18-80 años.

Las proteínas transductoras de la señales y activadoras de la transcripción (STAT), se conforman de 5 dominios, un dominio N-terminal, un dominio de enrollamiento, un dominio de unión al ADN, un dominio SH2 y un dominio de transactivación C-terminal (TAD). Shamir I y col (2023) mencionan que específicamente *STAT3* tiene la isoforma *STAT3 β* creada por empalme alternativo que carece de 55 aminoácidos del extremo carboxiterminal, por lo que carece del dominio TAD, lo cual lo hace regulador “dominante negativo” de *STAT3 α* ; aunque algunos estudios observaron que es necesario de las dos isoformas para ejercer la función supresora. Sobah y col (2021) mencionan que el principal regulador negativo de *STAT3* es la familia *SOCS* (supresor de la señalización activada por citocinas), particularmente *SOCS1* y *SOCS3* tienen un dominio “extra” llamado dominio KIR (Región Inhibidora de Cinasas) que se une a JAK impidiendo su función e inhibiendo así la vía de señalización, *SOCS3* inhibe a *STAT3* mediante la unión

al receptor activado por su dominio SH2 impidiendo así que *STAT3* se una al receptor y pueda ser activado por JAK. Esta vía de señalización induce la expresión de genes diana que estimulan la proliferación y genes que inhiben la apoptosis entre ellos *BCL-2* y *BIRC-5* según Ge y col (2013).

La subexpresión de *STAT3* α y β encontrada en el presente estudio en pacientes pediátricos y adultos con LLA, no concuerda con lo reportado en la literatura. Adamaki y col (2015) midieron la expresión de *STAT3* en pacientes pediátricos con LLA encontrando que en la supervivencia los pacientes con niveles bajos de *STAT3* sobreviven más, esto independientemente del estado de EMR (enfermedad mínima residual) y recaída, asociándose a una mejor supervivencia, algo que no encontramos en nuestros resultados de este grupo de pacientes teniendo como se mencionó; lo contrario, una subexpresión de este gen. Sin embargo, un mecanismo que pudiera explicar nuestro hallazgo es la regulación transcripcional que puede ser debido a que la sobreexpresión de SMAD3 junto con SPT1, mediada por TGF- β , puede influir negativamente en la transcripción de *STAT3*. Este complejo SMAD3/SPT1 se asocia a los sitios de unión CRE y SBE del promotor de *STAT3*, lo que conlleva a la inhibición de la transcripción de este gen según Lin y col (2014).

En el grupo de pacientes adultos con LMA se encontró sobreexpresión en *STAT3* α y *STAT3* β como lo mencionado por Benekli M y col, ellos detectaron una actividad constitutiva de *STAT3* en 28 muestras que fue el 44% de pacientes con LMA, además mencionan que aquellos pacientes que presentaron la isoforma *STAT3* β presentaron un pronóstico desfavorable, aunque en nuestro caso no pudimos observar significancia estadística en las isoformas de *STAT3* respecto a la supervivencia.

En el caso de *SOCS3*, no se encontró significancia estadística en ningún grupo, esto pudiera ser debido a que su regulación transcripcional también se ve influenciada por diferentes factores. Se sabe que la IL-6 es un activador principal de la vía *JAK2/STAT3* y la activación de *STAT* por sí misma tiene importancia en la activación transcripcional de la expresión de *SOCS3*. Además, según Ehrling y col. (2005) observaron que, un elemento río abajo es sensible a *STAT*, *SOCS3* contiene un elemento rico en GC en su región 5', lo que sugiere la presencia de interacciones complejas regulatorias que pueden influir en su expresión.

Liu y col (2019) encontraron 3 en pacientes pediátricos con LLA a *SOCS3* subexpresado, *STAT3* sobreexpresado en relación con el grupo control, lo cual no concuerda con nuestros resultados ya que nosotros no encontramos significancia estadística con relación al control con *SOCS3* y *STAT3* se encontró sub-expresado en este grupo de pacientes.

Se realizó una relación entre la expresión de *STAT3* con *SOCS3* con el propósito de saber cómo estaba la expresión de estas moléculas comparándolas solamente entre ellas y así poder dilucidar si *SOCS3* tenía mayor expresión que *STAT3* y con ello que estuviera regulando negativamente a *STAT* aunque no hubiera significancia estadística con el control, se encontró que en pacientes pediátricos con LLA hubo significancia estadística teniendo menor expresión *SOCS3* en relación con *STAT3 α* y *STAT3 β* , en el caso de LLA adultos solo se encontró significancia estadística en relación con *STAT3 α* , no existe evidencia bibliográfica que hayan hecho esta comparación entre estos dos genes pero la posible explicación para este grupo de pacientes con LLA es que *SOCS3* no es la molécula que está ejerciendo la regulación negativa en la vía de señalización *JAK/STAT*. En el grupo de pacientes adultos con LMA y LPA de igual manera se encontró significancia estadística de *SOCS3* en relación con *STAT3 α* y *STAT3 β* . En los pacientes adultos con LMA y LPA se encontró diferencias estadísticamente estadísticas entre la expresión de *STAT3* en relación con la expresión de *SOCS3*, lo cual se podría relacionar con lo encontrado por Liu y col (2019) donde observaron mayor expresión de *STAT3* y una subexpresión de *SOCS3* en pacientes pediátricos con LLA. La baja expresión de *SOCS3* encontrada en nuestros casos de LMA y LPA puede deberse que la sobre-expresión de *STAT3* puede ser por una vía no canónica.

Según Shuai y col 2006 mencionan que hay otras moléculas que pueden regular la vía *JAK/STAT3*; PIAS (Proteínas Inhibidoras de *STAT* Activados) interacciona directamente con los dímeros *STAT*, bloqueando su actividad de unión al ADN, y por ende, regulando así los factores de transcripción de esta vía. Otra molécula es PTP (proteína tirosinofosfatasa), esta molécula cataliza la disociación de *STAT3* activado mediante desfosforilación. Recientemente según Yu y col 2023 mencionan otra molécula reguladora de esta vía, Factor tipo Kruppel 4(KLF4) se ha mencionado que puede regular a *STAT3 α* través de varios mecanismos, aunque estos han sido poco estudiados, el más

conocido es por unirse directamente al promotor de *STAT3* reduciendo así sus niveles transcripcionales. A nivel transcripcional, *STAT3* es regulado por fosforilación (Y705/S727), acetilación (K685), metilación y ubiquitinación.

Como se mencionó en pacientes con LLA no se observó una sobreexpresión de *STAT3* como ha sido lo reportado en otros estudios, a pesar de su conocida función como mediador de genes proliferativos y antiapoptóticos. El bajo nivel de expresión encontrado en nuestro estudio sugiere que podrían estar relacionadas otras vías de señalización que favorezcan la supervivencia celular, por lo tanto, la sobreexpresión de *BIRC-5* que encontramos no parece estar mediada por la vía JAK/STAT. Es probable que su activación este siendo inducida por otras vías como PI3K/AKT/NFKB que es conocida también por regular la expresión de *BIRC-5* según investigaciones de Rascio y col (2021).

No se encontró sobreexpresión en *BCL-2* en ningún grupo de pacientes como normalmente se esperaría, hay realmente poca información al respecto, ya que lo esperado y lo que se puede encontrar en fuentes bibliográficas es que *BCL-2* se sobre exprese. *BCL-2* puede estar regulada a nivel transcripcional por una variedad de factores de transcripción y ciertos elementos; se ha documentado que varios factores de transcripción, como c-Myc, NF- κ B, y *STAT3*, pueden modular la actividad del promotor de *BCL-2* y, por lo tanto, influir en su expresión Campbell KJ y col (2018). Además, se ha observado que la metilación del ADN en el promotor de *BCL-2* puede regular negativamente su expresión, lo que sugiere la existencia de mecanismos epigenéticos adicionales involucrados en su control según Shen HM y col 2016. Nuestros pacientes con LLA al estar *STAT3* sub-expresado, pudiera explicar la falta de sobreexpresión de *BCL-2*. Asimismo, es importante considerar el equilibrio entre BAX y *BCL-2* ya que sería un indicador del estado apoptótico de las células por lo que la expresión normal de *BCL-2* podría deberse a que el eje BAX/*BCL-2* se encuentra relativamente equilibrado.

Survivina es el único gen que se encontró sobre expresado en pacientes pediátricos y adultos con LLA-B y pacientes adultos con LMA como lo encontrado por Mohammadi y col (2019), ellos realizaron un estudio con 85 pacientes con LLA-B y 85 controles donde pudieron determinar que la expresión de survivina (*BIRC-5*) aumentó significativamente, también pudieron observar que estos niveles de expresión tienen una alta capacidad

diagnostica lo cual sugiere que survivina puede ser un marcador pronostico en el futuro para esta enfermedad.

En el mapa de calor, el cual es útil para poder visualizar patrones de expresión génica permitiendo así identificar similitudes en perfiles de expresión en pacientes pediátricos y adultos con LLA y pacientes adultos con LPA solo se encontró significancia estadística entre *STAT3α* y *STAT3β* teniendo correlación positiva lo que sugiere que a pesar de que funcionalmente son diferentes estas isoformas presentan patrones de expresión coordinados. Esta correlación puede reflejar una regulación en conjunto de las dos isoformas, por citocinas (IL-6, TNF-a, etc...) por lo que su relación es por su activación y por ende por su participación en la misma vía de señalización. No se encontró alguna relación positiva entre los demás genes por lo que sugiere que esta vía de señalización no es la que está activando la transcripción de *BCL-2* y Survivina. En pacientes adultos con LMA no se encontró significancia estadística en relación con ninguno de los genes. Es importante mencionar que no se realizó mapa de calor ni correlaciones en el grupo de pacientes pediátricos con LMA debido al bajo número de pacientes. Se encontró correlación negativa en pacientes pediátricos con LLA en *SOCS3* con *BIRC-5* lo que este resultado sugiere es que cuando la expresión de *BIRC-5* aumenta *SOCS3* disminuye y viceversa por lo que la activación de *SOCS3* podría estar asociada con la represión o inhibición de *BIRC-5*.

En las correlaciones individuales, se realizaron las siguientes; *STAT3α* y β con *SOCS3*, *STAT3α* y β con *BIRC-5* y *BCL-2* sin encontrar significancia estadística en pacientes pediátricos con LLA y pacientes adultos con LMA y LPA pero si se encontró correlación de *STAT3α* con *BIRC-5* pero al estar *STAT3* sub-expresado nos hace pensar que esta vía de señalización no es la que está activando la transcripción de *BCL-2* y *BIRC-5*.

La expresión de los genes de *STAT3α*, *STAT3β*, *SOCS3*, *BIRC-* y *BCL-2* fue analizada en relación con distintos factores pronostico como la edad, conteo inicial de leucocitos y presencia de enfermedad mínima residual; sin embargo, solo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo por edad de los pacientes con LLA respecto a la expresión de *STAT3α* en pediátricos y *STAT3β* en adultos. No se encontró alguna otra investigación donde se haya relacionado a *STAT3* con el riesgo por edad; sin embargo,

Hoelzer y col (2016) reportaron que en pacientes adultos con LLA una mayor edad se asocia con menor probabilidad de supervivencia, lo cual podría estar relacionado con la sobre-expresión de STAT3.

Se realizó una correlación de la translocación TEL-AML1 en pacientes pediátricos, esta alteración cromosómica estructural es la más común en pacientes pediátricos con leucemia, presentándose del 17 al 25% de casos pediátricos con LLA-B, se ha asociado a un pronóstico favorable con mayores tasas de supervivencia general y menores recaídas según Dolatkhhah (2024). En nuestros resultados tuvimos el grupo control, el grupo que no presentó la translocación y el grupo que si la, estos grupos también se dividieron en los subtipos de LLA (B y T), se pudo observar que hay significancia estadística en relación al control con la expresión de *STA3a*, *STAT3β* y *SOCS3* los que presentaron el subtipo B tanto el grupo que tenía la translocación como el grupo que no la presentaba estando estos genes sub-expresados, así mismo en ese grupo de pacientes se presentó en la expresión de *BIRC-5* pero con la diferencia que se encontró sub-expresado, en *BCL-2* no se encontró alguna significancia estadística. No hay información al respecto, donde hayan relacionado la expresión de estos genes con la translocación TEL-AML1, lo único relacionado es que en la investigación de Diakos y col (2007) la sobreexpresión de los pacientes que presentaron la translocación TEL/AML1 aumentó los niveles de survivina (*BIRC-5*) y esto confirió resistencia a estímulos apoptóticos en la línea celular Ba/F3. Debido a que nosotros encontramos significancia estadística en la expresión de los genes ya mencionados con pacientes que presentaron y no TEL/AML1, esto se observó únicamente en el subtipo B y no en el subtipo T. Este fenómeno podría deberse a que TEL-AML1 y el subtipo LLA-B son de buen pronóstico.

En la supervivencia global se pudo observar significancia estadística en pacientes adultos con LMA en relación con el conteo inicial de leucocitos y riesgo por edad como lo reportado por Padilla y col en 2015, ellos encontraron que en pacientes adultos con LMA tuvieron una supervivencia menor los que presentaban un mayor riesgo por conteo inicial de leucocitos que aquellos que tuvieron un menor riesgo, lo mismo con riesgo por edad, aquellos que presentaron un riesgo alto por edad tuvieron una supervivencia menor. No se encontró significancia estadística en supervivencia de riesgo por sexo en ninguno de los grupos de LLA y LMA.

En pacientes adultos con LLA en relación con *BCL-2*, encontramos que una mayor expresión de este gen tenía una menor supervivencia como en la investigación realizada por Haes, Dendooven & Mercier, ellos encontraron que una mayor expresión de este gen se relaciona con una menor supervivencia en comparación con el grupo de pacientes con expresión de *BCL-2* favorable/intermedio, pero esto en pacientes con LMA ≥ 18 años. También se encontró significancia estadística en relación con *BIRC-5* en pacientes adultos con LLA, es importante mencionar que los pacientes que tuvieron una menor expresión de este gen tuvieron una supervivencia menor falleciendo dentro de los primeros 5 meses, esto concuerda con la investigación realizada por Mori y col (2018) en donde aquellos pacientes con presencia de survivina tenían una supervivencia menor. Asimismo, en relación con *SOCS3*, aunque no se encontró significancia estadística se pudo observar en el grafico que aquellos pacientes que tenían una mayor expresión de este gen tenían una mayor supervivencia esto debido a que si *SOCS3* se expresa la vía de señalización JAK/STAT se detendría y con ello la proliferación celular lo cual sería benéfico en neoplasias malignas.

En el grupo de adultos con LMA no se encontró significancia estadística con ningún gen, aunque aquí es importante mencionar que aquellos pacientes que tuvieron una sobreexpresión de la mayoría de los genes excepto *BIRC-5* fallecieron dentro de los primeros 10 meses.

Sin duda nuestros resultados son contradictorios con lo reportado bibliográficamente, sobre todo con lo encontrado por la subexpresión de *STAT3* en pacientes pediátricos y adultos con LLA, y con ello el no encontrar significancia en *SOCS3* y *BCL-2*, esto podría ser el inicio de entender porque se tiene altos niveles de fallecimientos en pacientes mexicanos, si en futuras investigaciones esto se confirma se pudiera no solo utilizar estas moléculas como marcadores pronostico si no también se harían terapias dirigidas pudiendo aumentar la supervivencia en estos pacientes pero sin duda es sumamente necesario seguir investigando en un grupo más grande de pacientes.

PERSPECTIVAS

- Analizar la expresión de los genes un antes y después del tratamiento
- En caso de las mismas muestras analizar la expresión de otros genes que estén involucrados en vías de señalización que inicien la transcripción de BIRC-5, así como las isoformas de este gen para saber el comportamiento de la isoforma pro-apoptótica en pacientes con leucemia.
- Seguir investigando sobre cual vía de señalización pueda estar involucrada en la sobreexpresión de BIRC-5

CONCLUSIÓN

- A diferencia de lo planteado en la hipótesis de este proyecto, en los pacientes pediátricos con LLA se observó que hay una sub-expresión de *STAT3 α* y *STAT3 β* , aunque en pacientes adultos con LMA si se encontró sobre-expresión de STAT3 como lo esperado, se encontró sobreexpresión en BIRC-5 en todos los grupos de pacientes y no hubo significancia estadística en la expresión de SOCS3 y BCL-2 en ningún grupo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Adesoye, T., Tripathy, D., Hunt, K. K., & Keyomarsi, K. (2024). Exploring Novel Frontiers: Leveraging STAT3 Signaling for Advanced Cancer Therapeutics. *Cancers*, 16(3), 492.
- Aigner, P., Mizutani, T., Horvath, J., Eder, T., Heber, S., Lind, K., ... y Stoiber, D. (2019). STAT3 β es un supresor de tumores en la leucemia mieloide aguda. *Avances de sangre*, 3 (13), 1989-2002.
- Basyouni, M. B., Shehata, H. H., Moussa, M., & Ibrahim, T. M. (2012). Prognostic significance of survivin and tumor necrosis factor-alpha in adult acute lymphoblastic leukemia. *Clinical biochemistry*, 45(1-2), 112-116.
- Benekli M, Xia Z, Donohue KA, Ford LA, Pixley LA, Baer MR, et al. Constitutive activity of signal transducer and activator of transcription 3 protein in acute myeloid leukemia blasts is associated with short disease-free survival. *Blood*. 2002;99:252–7.
- Bhatla, T., Wang, J. C. Y., Morrison, D. J., Raetz, E. A., Burke, M. J., Brown, P., & Loh, M. L. (2020). Epigenetic reprogramming reverses the relapse-specific gene expression signature and restores chemosensitivity in childhood B-lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Discovery*, 1(2), 154-171. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-401687>
- Chennamadhavuni, A., Lyengar, V., Mukkamalla, S. K. R., & Shimanovsky, A. (2023). Leukemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Cruz L, Leyto Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex* 2018 ene. 2018;19(1):24–40.
- Cuéllar-Mendoza, Miguel E., Chávez-Sánchez, Francisco R., Dorantes-Acosta, Elisa, Arsuaga-Jiménez, Blanca M., & Zapata-Tarrés, Marta. (2020). Aberrant immunophenotypes in acute lymphoblastic leukemia. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 77(6), 287-292. Epub 27 de noviembre de 2020. <https://doi.org/10.24875/bmhim.20000171>
- Dai Y., Jin S., Li X., Wang D. The involvement of Bcl-2 family proteins in AKT-regulated cell survival in cisplatin resistant epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017; 8: 1354-1368. Retrieved from <https://www.oncotarget.com/article/13817/text/>
- Diaz, C. I. E., Peñafiel, L. V., Peñafiel, G. C., Herrera, M. H., Gutierrez, E. M., Paredes, Á. E. C., ... & Jara, D. S. (2019). Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Archivos de Farmacología y Terapéutica*, 38(6), 762-771.
- Dominguez Pantoja, Marilu & Romero, Hector & Rodríguez Alba, Juan. (2015). Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función.
- Ehrling, C., Häussinger, D., & Bode, J. G. (2005). Sp3 is involved in the regulation of SOCS3 gene expression. *Biochemical Journal*, 387(3), 737-745.

- García, L., Cabrero, M., & Del Cañizo, C. (2016). Leucemias agudas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(21), 1201-1212. DOI: 10.1016/j.med.2016.10.011
- Garg, H., Suri, P., Gupta, JC et al. Survivin: un objetivo único para la terapia tumoral. *Cancer Cell Int* 16 , 49 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12935-016-0326-1>
- Greiner, J., Brown, E., Bullinger, L., Hills, R. K., Morris, V., Döhner, H., ... & Guinn, B. A. (2021). Survivin' Acute Myeloid Leukaemia—A Personalised Target for inv (16) Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10482.
- Hu, X., Li, J., Fu, M., Zhao, X., & Wang, W. (2021). The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 402. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
- Huang, C. L., Liu, D., Nakano, J., Yokomise, H., Ueno, M., Kadota, K., & Wada, H. (2007). E2F1 Overexpression correlates with thymidylate synthase and survivin gene expressions and tumor proliferation in non-small-cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*, 13(23), 6938-6946.
- Hurtado Monroy, R., Solano Estrada, B., & Vargas Viveros, P. (2012). Leucemia para el médico general. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 55(2), 11-25.
- Jha, K., Shukla, M., & Pandey, M. (2012). Survivin expression and targeting in breast cancer. *Surgical oncology*, 21(2), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2011.01.001>
- Jiang, Y., Saavedra, H. I., Holloway, M. P., Leone, G., & Altura, R. A. (2004). Aberrant regulation of survivin by the RB/E2F family of proteins. *The Journal of biological chemistry*, 279(39), 40511–40520. <https://doi.org/10.1074/jbc.M404496200>
- Jiang, Y., Saavedra, H. I., Holloway, M. P., Leone, G., & Altura, R. A. (2004). Aberrant regulation of survivin by the RB/E2F family of proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 279(39), 40511-40520.
- Jiménez-Morales, S., Hidalgo-Miranda, A., & Ramírez-Bello, J. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 74(1), 13-26. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2016.07.007.
- Lagunas-Rangel, F. A. (2016). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(3), 150-157.
- Leyto-Cruz, F. (2018). Leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol*, 19(1), 24-40.
- Liu, K., Wu, Z., Chu, J., Yang, L., & Wang, N. (2019). Promoter methylation and expression of SOCS3 affect the clinical outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia by JAK/STAT pathway. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 115, 108913. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108913>
- Liu, R., Chen, Y., Liu, G. et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers. *Cell Death Dis* 11, 797 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02998-6>

- Liu, S., Yang, Z., Liu, X., Chen, X., Li, Q., Xie, Z., & Wu, H. (2019). High expression of BCL-2 predicts poor outcome in acute myeloid leukemia and promotes leukemia cell survival in vitro. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18(4), 2475-2481.
- Mahony, R., Ahmed, S., Diskin, C., & Stevenson, N. J. (2016). SOCS3 revisited: a broad regulator of disease, now ready for therapeutic use?. *Cellular and molecular life sciences*, 73, 3323-3336.
- Mohammadi, M., Amirmahani, F., Goharrizi, KJ et al. Evaluación del nivel de expresión del gen Survivin en diferentes grupos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B de Irán. *Representante de Mol Biol* 46 , 2679–2684 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04703-zJ>
- Morris, R., Kershaw, N. J., & Babon, J. J. (2018). The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 27(12), 1984–2009. <https://doi.org/10.1002/pro.3519>
- Morris, R., Kershaw, N. J., & Babon, J. J. (2018). The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 27(12), 1984–2009. <https://doi.org/10.1002/pro.3519>
- Ouedraogo, Z. G., Biau, J., Kemeny, J. L., <https://doi.org/10.1002/pro.3519>
- Ningxi Zhu , Lubing Gu , Fengzhi Li , Muxiang Zhou; La inhibición de la vía Akt/survivina crea sinergia con el efecto antileucémico de nutlin-3 en células de leucemia linfoblástica aguda. *Mol Cancer Ther* 1 de mayo de 2008; 7 (5): 1101-1109. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0179>
- Orlova A, Wagner C, de Araujo ED, et al. Direct targeting options for STAT3 and STAT5 in cancer. *Cancers*. 2019;11(12). doi:10.3390/cancers11121930
- Pantoja, M. D., Romero-Ramirez, H., & Alba, J. C. R. (2015). Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 15(1), 29-37.
- Rascio, F., Spadaccino, F., Rocchetti, M. T., Castellano, G., Stallone, G., Netti, G. S., & Ranieri, E. (2021). The Pathogenic Role of PI3K/AKT Pathway in Cancer Onset and Drug Resistance: An Updated Review. *Cancers*, 13(16), 3949. <https://doi.org/10.3390/cancers13163949>
- Serrano-López, J., Serrano, J., Figueroa, V., Torres-Gomez, A., Tabares, S., Casaño, J., Fernandez-Escalada, N., & Sánchez-García, J. (2013). Cytoplasmic localization of wild-type survivin is associated with constitutive activation of the PI3K/Akt signaling pathway and represents a favorable prognostic factor in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 98(12), 1877–1885. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.083642>
- Serrano-López, J., Serrano, J., Figueroa, V., Torres-Gomez, A., Tabares, S., Casaño, J., Fernandez-Escalada, N., & Sánchez-García, J. (2013). Cytoplasmic localization of wild-type survivin is associated with constitutive activation of the PI3K/Akt signaling pathway and represents a favorable prognostic factor in patients with acute myeloid

leukemia. *Haematologica*, 98(12), 1877–1885.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2013.083642>.

- Shi Y, Zhang Z, Qu X, et al. Roles of STAT3 in Leukemia (Review). *International Journal of Oncology*. 2018;53(1):7-20. doi:10.3892/ijo.2018.4386

- Shi, Y., Zhang, Z., Qu, X., Zhu, X., Zhao, L., Wei, R. ... Li, X. (2018). Funciones de STAT3 en la leucemia (revisión). *Revista Internacional de Oncología*, 53, 7-20. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4386>

- Shuai, K. (2006). Regulation of cytokine signaling pathways by PIAS proteins. *Cell research*, 16(2), 196-202

- Sobah, M. L., Liongue, C., & Ward, A. C. (2021). SOCS Proteins in Immunity, Inflammatory Diseases, and Immune-Related Cancer. *Frontiers in medicine*, 8, 727987. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.727987>

- Sreenivasulu, K., Nandeesh, H., Dorairajan, L. N., & Ganesh, R. N. (2020). Over expression of PI3K-Akt reduces apoptosis and increases prostate size in benign prostatic hyperplasia. *The Aging Male*.

- Tóthová, E., Fricova, M., Stecova, N., Kafkova, A., & Elbertova, A. (2002). High expression of Bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Neoplasma*, 49(3), 141-144.

- Waele, J., Quatannens, D., Deben, C., Prenen, H., Pauwels, P., Trinh, X. B., Wouters, A., Smits, E. L. J., Lardon, F., & van Dam, P. A. (2020). The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer. *Seminars in cancer biology*, 60, 41–56. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.002>

- Wei, Y., Cao, Y., Sun, R., Cheng, L., Xiong, X., Jin, X., He, X., Lu, W., & Zhao, M. (2020). Targeting Bcl-2 Proteins in Acute Myeloid Leukemia. *Frontiers in oncology*, 10, 584974. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.584974>

- Wingelhofer B, Neubauer HA, Valent P, et al. Implications of STAT3 and STAT5 signaling on gene regulation and chromatin remodeling in hematopoietic cancer. *Leukemia*. 2018;32(8):1713-1726. doi:10.1038/s41375-018-0117-x

- Xu, H., Yu, H., Liu, L., Wu, H., Zhang, C., Cai, W., Hong, X., Liu, D., Tang, D., & Dai, Y. (2021). Integrative Single-Cell RNA-Seq and ATAC-Seq Analysis of Peripheral Mononuclear Cells in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in immunology*, 12, 760381. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.760381>.


- Yu, H., Pardoll, D., & Jove, R. (2009). STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nature Reviews Cancer*, 9(11), 798-8

- Zapata-Tarres, M., Sánchez-Huerta, J. L., Ángeles-Floriano, T., Parra-Ortega, I., Klunder-Klunder, M., Vilchis-Ordoñez, A., ... & López-Martínez, B. (2017). Identificación de alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda. *Revista de Hematología*, 18(2), 47-57.

- Zhang, G., Gao, X., Zeng, H., Li, Y., & Guo, X. (2018). Virosecurinine induces apoptosis in human leukemia THP-1 cells and other underlying molecular mechanisms. *Oncology Letters*, 15(1), 849-854.
- Zhou, Jd., Zhang, Tj., Xu, Zj. et al. Sobreexpresión de BCL2 : implicaciones clínicas y conocimientos biológicos en la leucemia mieloide aguda. *Diagnóstico Pathol* 14 , 68 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0841-1> .
- Adamaki, M., Tsotra, M., Vlahopoulos, S., Zampogiannis, A., Papavassiliou, A. G., & Moschovi, M. (2015). STAT transcript levels in childhood acute lymphoblastic leukemia: STAT1 and STAT3 transcript correlations. *Leukemia Research*, 39(11), 1285–1291. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.09.004>
- Arjunan, S., Balaraman, D., & Alquraishi, M. I. (2024). Modulatory effect of α -Bisabolol on induced apoptosis via mitochondrial and NF- κ B/Akt/PI3K Signaling pathways in MCF-7 breast cancer cells.
- Degan, S. E., & Gelman, I. H. (2021). Emerging roles for AKT isoform preference in cancer progression pathways. *Molecular Cancer Research*, 19(8), 1251-1257.
- Ge QX, Li YY, Nie YQ, Zuo WG y Du YL: Expresión de survivina y sus cuatro variantes de empalme en el cáncer colorrectal y su relevancia clínica. *Med Oncol*. 30(535)2013.
- Ma, W., Zhang, Y., Qi, Y., & Guo, S. (2019). STAT3 promotes chronic lymphocytic leukemia progression through upregulating SMYD3 expression. *Archives of Medical Science*, 15(5), 1163–1175. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.77733>
- Sobah, M. L., Liongue, C., & Ward, A. C. (2021). SOCS proteins in immunity, inflammatory diseases, and immune-related cancer. *Frontiers in Medicine*, 8, 727987.

Karla Ivette Camacho Álvarez

RELACIÓN DE SOCS3, STAT3, BCL-2 Y SURVIVINA CON EL FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA

 Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:469914989

Fecha de entrega

26 jun 2025, 7:09 a.m. GMT-6

Fecha de descarga

26 jun 2025, 7:11 a.m. GMT-6

Nombre de archivo

RELACIÓN DE SOCS3, STAT3, BCL-2 Y SURVIVINA CON EL FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CO....pdf

Tamaño de archivo

2.5 MB

68 Páginas




18.106 Palabras

96.246 Caracteres

24% Similitud general



El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Fuentes principales

- 24%  Fuentes de Internet
- 14%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

-  **Caracteres reemplazados**
50 caracteres sospechosos en N.º de páginas
Las letras son intercambiadas por caracteres similares de otro alfabeto.
-  **Texto oculto**
6 caracteres sospechosos en N.º de página
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



A quien corresponda,

Por este medio, quien abajo firma, bajo protesta de decir verdad, declara lo siguiente:

- Que presenta para revisión de originalidad el manuscrito cuyos detalles se especifican abajo.
- Que todas las fuentes consultadas para la elaboración del manuscrito están debidamente identificadas dentro del cuerpo del texto, e incluidas en la lista de referencias.
- Que, en caso de haber usado un sistema de inteligencia artificial, en cualquier etapa del desarrollo de su trabajo, lo ha especificado en la tabla que se encuentra en este documento.
- Que conoce la normativa de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en particular los Incisos IX y XII del artículo 85, y los artículos 88 y 101 del Estatuto Universitario de la UMSNH, además del transitorio tercero del Reglamento General para los Estudios de Posgrado de la UMSNH.

Datos del manuscrito que se presenta a revisión		
Programa educativo	Maestría en Ciencias de la Salud	
Título del trabajo	"RELACIÓN DE SOCS3, STAT3, BCL-2 Y SURVIVINA CON EL FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA"	
	Nombre	Correo electrónico
Autor/es	Karla Ivette Camacho Álvarez	2330361@umich.mx
Director	Sergio Gutiérrez Castellanos	Sergio.gutierrez@umich.mx
Codirector	Sandra Guadalupe Sánchez Ceja	Sandra.sanchez@umich.mx
Coordinador del programa	Annel Europa Vázquez Chávez	Mae.ciencias.salud@umich.mx


Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Asistencia en la redacción	No	No se utilizó

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Traducción al español	No	No se utilizó
Traducción a otra lengua	No	No se utilizó
Revisión y corrección de estilo	No	No se utilizó
Análisis de datos	No	No se utilizó
Búsqueda y organización de información	No	No se utilizó
Formateo de las referencias bibliográficas	No	No se utilizó
Generación de contenido multimedia	No	No se utilizó
Otro	----	-----

Datos del solicitante	
Nombre y firma	Karla Ivette Camacho Álvarez 
Lugar y fecha	Morelia Michoacán 24/05/2025