

Anexo II: Formato para presentación de informes de proyectos de investigación registrados ante Consejo Divisional de la DCNI

Fecha de presentación del informe	21/Dic/22
Sesión de Consejo de aprobación	CUA-DCNI-161-18
Clave del proyecto asignada por Consejo Divisional	70 S161-18

1. **Título del proyecto:** Caracterización de vías de señalización pro-tumorales en melanoma

2. **Año a evaluar** (por ejemplo 1 de 4): Informe final

3. **Responsable y participantes del proyecto:**

Claudia Haydée González de la Rosa (responsable y quien presenta el informe)

Elena Aréchaga Ocampo

Ernesto Soto Reyes

Miguel Ángel Álvarez Avitia (INCan)

4. **Resumen de avances en los 4 años a evaluar**

La detección temprana del melanoma maligno permite tratamientos quirúrgicos curativos, pero en estadios avanzados por metástasis, la opción terapéutica es la inmunoterapia. Uno de los blancos moleculares a donde se puede dirigir la inmunoterapia es CTLA-4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos), el cual es considerado el primer *checkpoint* inmunológico funcional. No obstante, CTLA-4 se expresa en diversas neoplasias, incluyendo al melanoma, donde la expresión de CTLA-4 se ha relacionado con un mal pronóstico de la enfermedad, pero poco se sabe de su papel en estos tipos celulares. Otros posibles biomarcadores con C1QC y CXCR4, así como la vía de señalización de PI3K/Akt. Por ello, nos planteamos caracterizar la expresión de las moléculas mencionadas en células melanocíticas y de melanoma. De acuerdo con lo anterior, se detectó su expresión y/o localización a través de RT-PCR, citometría de flujo, inmunocitoquímica y *Western blot*. Además, se evaluó la viabilidad celular previa estimulación con IFN- γ para aumentar la expresión de CTLA-4, y el bloqueo de esta misma molécula provocó una disminución en el mismo evento celular.

Sólo se logró cumplir con el 45% de los objetivos planteados, debido a las eventualidades que se informaron oportunamente en cada uno de los 4 informes parciales. Aún así, se logró cumplir con el 100% de los productos comprometidos porque se utilizaron nuevos enfoques y en algunos casos se procuró aprovechar los resultados experimentales preliminares para alcanzar las metas de productos comprometidos. Estudiar la función de estas moléculas resulta atractivo para entender los mecanismos de progresión y supervivencia en el desarrollo del melanoma, lo cual podría promover nuevas perspectivas en lo que se refiere a su detección, tratamiento y pronóstico. En este 2022 se aplicó a una nueva convocatoria de CONACYT, con un tema relacionado a lo que no se pudo concretar en este proyecto. Continuamos a la espera de resultados.

5. Grado de avance (GA):

Objetivos	GA (%)	Productos*	GA (%)
1. Conocer los niveles de expresión de CTLA-4, C1QC y CXCR4 en 2 líneas celulares de melanoma y en una línea celular de melanocitos no tumorigénica.	100%	3 SS, 2 PT, 2 ICR de posgrado, 2 artículos, 5 congresos, 1 conferencia	100%
2. Caracterizar el efecto de la unión a ligando de CTLA-4 en la activación de la vía PI3K/Akt en líneas celulares de melanoma.	70%		
3. Determinar el efecto de la unión a ligando de CTLA-4 solo o en combinación con un inhibidor de PI3K en mecanismos de apoptosis, invasión, migración y proliferación, en células de melanoma.	70%		
4. Indagar si la expresión de C1QC en su forma soluble es diferente entre líneas celulares de melanoma y una línea celular de melanocitos no tumorigénica.	40%		
5. Describir el efecto del ligando de CXCR4 sobre invasión y migración en líneas celulares de melanoma.	30%		
6. Identificar la frecuencia de expresión de CTLA-4, CXCR4 y C1QC en las células tumorales de pacientes con melanoma.	0%	-	0%
7. Asociar características clínico-patológicas de pacientes con melanoma con los niveles de expresión de CTLA-4, CXCR4 y C1QC.	0%	-	0%

* Se intentó seguir el formato definido en los lineamientos divisionales para la presentación de los informes, sin embargo, los productos mencionados no se circunscriben a un solo objetivo, es decir, los artículos y las ICR son productos de más de un objetivo.

6. Formación de recursos humanos:

Nombre	Título	Nivel	Tipo	Asesores	Estado
Luis Eduardo Hernández Guadarrama	Desarrollo y aplicación de herramientas de biología molecular para la bacteria <i>Escherichia coli</i> y células eucarióticas (levaduras, líneas celulares).	Licenc.	SS	Claudia H. González de la Rosa	Concluido
Bello González Marysol	Detección por Western Blot y Citometría de flujo de CTLA-4 en líneas celulares de melanoma.	Licenc.	PT	Claudia H. González de la Rosa	Concluido
Alejandro Mejía Villa	Expresión de C1q en líneas celulares melanocíticas.	Licenc.	PT	Claudia H. González de la Rosa	Concluido

Bello González Marysol	Desarrollo y aplicación de herramientas de biología molecular para la bacteria <i>Escherichia coli</i> y células eucarióticas (levaduras, líneas celulares).	Licenc.	SS	Claudia H. González de la Rosa	Concluido
Alejandro Mejía Villa	Desarrollo y aplicación de herramientas de biología molecular para la bacteria <i>Escherichia coli</i> y células eucarióticas (levaduras, líneas celulares).	Licenc.	SS	Claudia H. González de la Rosa	Concluido
Daniel Ortega Bernal	Identificación del perfil genómico en tumores en proceso metastásico: caso de estudio melanoma.	Doctor	Tesis	Claudia H. González de la Rosa/Elena Aréchaga Ocampo	Concluido
Marysol Bello González	Expresión y función de CTLA-4 en líneas celulares de melanoma y melanocitos.	Maestría	ICR	Claudia H. González de la Rosa/Elena Aréchaga Ocampo	Concluido

7. Lista de publicaciones:

- Isidro X. Perez-Añorve, Claudia H. Gonzalez-De la Rosa, Ernesto Soto-Reyes, Freddy O. Beltran-Anaya, Oscar Del Moral-Hernandez, Marisol Salgado-Albarran, Oscar Angeles-Zaragoza, Juan A. Gonzalez-Barrios, Daniel A. Landero-Huerta, Margarita Chavez-Saldaña, Alejandro Garcia-Carranca, Nicolas Villegas-Sepulveda, Elena Arechaga-Ocampo. New insight into the radioresistance in breast cancer identify a dual function of miR-122 as tumor suppressor and oncomiR. *Molecular Oncology*. 2019 May;13(5):1249-1267 doi: 10.1002/1878-0261.12483. Factor de impacto 5.264.
- Tzitzijanik Madrigal, Jesús Hernández-Monge, Luis A Herrera, Claudia Haydée González-De La Rosa, Guadalupe Domínguez-Gómez, Myrna Candelaria, Fernando Luna-Maldonado, Karla G Calderón González, José Díaz-Chávez. Regulation of miRNAs expression by mutant p53 gain of function in cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, section Molecular and Cellular Oncology. *Front. Cell Dev. Biol.*, 06 December 2021. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.695723> Factor de impacto 6.684

8. Lista de presentaciones en congresos:

Autores	Título del trabajo	Nombre del Congreso	Lugar	Fecha	Modalidad
Hernández Guadarrama L.E., Patiño Morales C.C., <u>Claudia Haydée González de la Rosa</u>	Detección de CXCR4 en líneas celulares humanas de Melanoma	VI Simposio de la Lic. Biología Molecular	CdMx	03/10/18	Póster
Bello González M., Patiño Morales C. C., <u>Claudia Haydée González de la Rosa</u>	Identificación de CTLA-4 en líneas celulares de melanoma	VI Simposio de la Lic. Biología Molecular	CdMx	03/10/18	Póster
Bello González M., Patiño Morales C. C., <u>González de la Rosa C. H.</u>	CTLA-4 en melanoma	6ª Reunión Anual del Colegio Mexicano para la Investigación del Cáncer	Puebla	12/10/19	Póster
ME Monreal Lazcano, E Santiago Morales, EB Salazar Toscano, H Martínez Corona, <u>González de la Rosa C. H.</u>	Los mitos más comunes sobre el cáncer	3er. Simposio de las Licenciaturas de la DCNI	CdMx	15/10/19	Póster
Bello-González, M., <u>González-de la Rosa, C. H.</u> , <u>Aréchega-Ocampo, E.</u> , Rodríguez-Alba, J.C.	Expresión y función de CTLA-4 en líneas celulares de Melanoma y Melanocitos	3er. Coloquio de Investigación en Ciencias de la Salud	Xalapa	01/06/22	Video-Cartel

9. **Tabla comparativa entre lo establecido en el calendario de actividades y lo alcanzado hasta la entrega del informe anual (incluir únicamente cantidades).**

Producto entregable	Planeado para el periodo de evaluación (4 años)	Reportado en el periodo (4 años)
Formación de recursos humanos nivel licenciatura		
Servicio Social	2	3
Proyecto terminal	3	2
Tesis de licenciatura	0	0
Formación de recursos humanos posgrado		
Especialización / Maestría	1	1
Doctorado		1
Publicaciones		
Artículos	2	2
Capítulos de libro	0	0
Memorias o Proceedings	0	0
Difusión o Divulgación		
Congresos	3	5
Conferencias	0	1*
Otros: Especificar y proveer detalle del producto		

*Conferencia de divulgación “Búsqueda de biomarcadores en melanoma”, en el XX Aniversario del Depto. de Biomedicina Molecular, CINVESTAV-IPN, el 22 de febrero del 2019, en la Cd. de México. Claudia Haydée Glz. de la Rosa

10. **Justificación en caso de existir desviaciones en el proyecto.**

El proyecto se topó con una serie de eventualidades como la huelga del 2019 y la pandemia del SARS-CoV-2 iniciada en el 2020, lo que hizo imposible el trabajo experimental por muchos meses. Además, fue muy complicado conseguir financiamiento extra, aunque se participó en varias convocatorias CONACYT: en una ocasión se aprobó el proyecto sometido pero sin financiamiento, y en otra ocasión, se aprobó el proyecto con financiamiento, pero no fue posible firmar el convenio por problemas administrativos con la institución colaboradora (el Instituto Nacional de Cancerología)

11. **Atención a observaciones al informe anual previo por parte del Consejo Divisional (cuando aplique).**

Las recomendaciones se recibieron el 9 de septiembre del 2022 mediante el oficio DCNI.CD.123.22, cuando ya se había finalizado el proyecto. Independientemente del oficio, algunas de las inquietudes ya se habían atendido, como concretar la graduación de alumnos de posgrado (una alumna de maestría obtuvo su grado en el último año) y participar en eventos especializados (se presentó un trabajo en un foro científico en el 2022).

Se atendieron las recomendaciones recibidas: hacer uso de los formatos definidos en los lineamientos divisionales para la presentación de los informes e incluir sólo los trabajos directamente relacionados con el objetivo del proyecto.