



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS
FARMACOBIOLOGICAS**

TÍTULO:

**“EVALUACIÓN DEL ESTATUS DE p53 Y SU RELACIÓN CON LA EXPRESIÓN
DE TLR3 EN CÉLULAS PROSTÁTICAS MALIGNAMENTE TRANSFORMADAS
IN VITRO CON ARSENITO DE SODIO”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS**

PRESENTA

QFB. Pacheco Castillo Nancy Cecilia

Directora de tesis

Dra. Claudia Escudero Lourdes

Co-Directora:

Dra. Vanesa Olivares Illana

Asesores:

Dra. Catalina Arenas Huertero

Dr. Erick Tokar

ESTE PROYECTO SE REALIZÓ CON APOYO DE:

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

REALIZADO EN:

Laboratorio de Inmunotoxicología de la Facultad de Ciencias Químicas de la
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Laboratorio de Interacciones Biomoleculares y cáncer del Instituto de Física de la
Universidad Autónoma de San Luis Potosí



El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT registro 003382, nivel en desarrollo.

Número de registro de la beca otorgada por CONACYT: 932257



“EVALUACIÓN DEL ESTATUS DE p53 Y SU RELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DE TLR3 EN CÉLULAS PROSTÁTICAS MALIGNAMENTE TRANSFORMADAS IN VITRO CON ARSENITO DE SODIO” por Pacheco Castillo Nancy Cecilia se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

SUBCOMITÉ DE TESIS

DIRECTORA DE TESIS: *Dra. Claudia Escudero Lourdes.* Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P.

CO-DIRECTORA: *Dra. Vanesa Olivares Illana.* Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Facultad de Ciencias Químicas. Profesor Investigador del Instituto de Física, Universidad Autónoma de S.L.P.

ASESORA: *Dra. Catalina Arenas Huertero.* Adscrita al programa en Ciencias de los Bioprocesos y Profesor Invitado del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Facultad de Ciencias Químicas. Profesor Investigador de la Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P.

ASESOR EXTERNO: *Dr. Erick Tokar.* Investigador adscrito al Instituto Nacional de Ciencias Ambientales y Salud (National Institute for Environmental Health Sciences, NIEHS), Triangle Park, Durham, North Carolina. USA.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres (Estela y José Luis):

Por siempre mostrar la fuerza del titán Atlas, cargando en sus hombros mis sueños.

Deseando lograr ser digna hija de las grandes enseñanzas y valores mostradas por ustedes, estaré en deuda por siempre.

A mi novio (César):

Por su paciencia y cariño. Juntos hemos conocido el amor verdadero.

A mis hermanos (Diana y Luis):

Por su apoyo, por ser mis primeros amigos, y mis más preciados rivales.

Al Dr. Ismael:

Por ser un mentor extraído de alguna leyenda y siempre hacer más por mí, de lo que dictaba su deber.

A mi comité tutorial (Dra. Claudia, Dra. Vanesa y Dra. Catalina):

Por ser implacables utilizando sus conocimientos y experiencia para guiarme en el mundo vasto de la investigación, y mostrarme que los detalles hacen la perfección.

Por las atenciones brindadas, la paciencia, y confianza que me llevaron a cumplir mis objetivos.

Evaluación del estatus de p53 y su relación con la expresión de TLR3 en células prostáticas malignamente transformadas *in vitro* con arsenito de sodio.

RESUMEN

La exposición humana a arsénico inorgánico (iAs) es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata (CaP). La activación del receptor tipo toll 3 (TLR3), que induce respuestas pro-apoptóticas e inflamatorias al unir a su ligando (dsRNA) se ha propuesto como una opción terapéutica anti-tumoral en etapas avanzadas de CaP. Células epiteliales prostáticas transformadas *in vitro* con iAs (CAsE-PE), expresan significativamente menos TLR3 que en el control no expuesto (RWPE-1), sin embargo, el mecanismo asociado no ha sido descrito. Siendo la proteína p53 el principal regulador de la expresión genética de TLR3, en este trabajo se evaluó el estatus de p53 y de su regulador negativo, MDM2. Mientras que la expresión de la proteína p53 no mostró diferencia significativa, la expresión del transcrito de MDM2 si se encontró significativamente incrementada en las células CAsE-PE en comparación con las células RWPE-1. Los resultados sugieren que la disminución en la expresión de TLR3 en CAsE-PE, puede ser el resultado de la sobre-expresión de MDM2.

Palabras clave: Cáncer de próstata, p53, MDM2, TLR3, arsénico, inmunoterapia

Evaluation of the status of p53 and its relationship to the expression of TLR3 in malignantly transformed prostate cells *in vitro* with sodium arsenite.

SUMMARY

Human exposure to inorganic arsenic (iAs) is a risk factor for the development of prostate cancer (CaP). Activation of toll like receptor 3 (TLR3), which induces pro-apoptotic and inflammatory responses by binding to its ligand (dsRNA) has been proposed as an anti-tumor therapeutic option in advanced stages of CaP. Epithelial prostatic cells transformed *in vitro* with iAs (CAsE-PE) express significantly less TLR3 than not exposed controls (RWPE-1), however the involved mechanism have not been described. Since p53 is the main regulator of TLR3 gene expression, in this work the status of this protein and its main negative regulator, MDM2 was conducted. While the expression p53 protein showed no significant difference, the expression of MDM2 transcript level was significantly increased in CAsE-PE cells compared to RWPE-1 cells. These results suggest that TLR3 decreased expression observed in CAsE-PE cells, may be the result of MDM2 over-expression.

Keywords: Prostate cancer, arsenic, p53, MDM2, TLR3, immunotherapy.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Arsénico como agente causal de cáncer	1
1.2 Cáncer de Próstata, epidemiología y factores de riesgo	2
1.3 Activación de receptores tipo Toll (TLRs) como terapia anti-tumoral	4
1.4 TLR3 y su actividad anti-cáncer, activación de la respuesta inflamatoria y apoptótica	9
1.4.1 Ligandos sintéticos de TLR3	9
1.4.2 Función antitumoral de los agonistas de TLR3	10
2. ANTECEDENTES	12
2.1 Efecto de la exposición de las células RWPE-1 a arsenito de sodio sobre la expresión de TLR3 y su activación con PIC	12
2.2 Reguladores de la expresión de TLR3	14
2.3 Supresor de tumores p53 y sus mecanismos anti-tumorales	16
2.4 Atenuación de la actividad de p53 en el CaP	18
2.4.1 Mutaciones	18
2.4.2 Incremento de sus reguladores negativos	20
2.4.3 Desbalance de isoformas de p53	21
3. JUSTIFICACIÓN	23
4. HIPÓTESIS	24
5. OBJETIVO GENERAL	25
6. OBJETIVOS ESPECIFICOS	25
7. ESTRATEGIA METODOLÓGICA GENERAL	26
7.1 Análisis estadístico	27
8. MATERIALES Y MÉTODOS	28
8.1 Líneas celulares y reactivos	28
8.2 Expresión de las proteínas p53, MDM2 y TLR3	29
8.2.1 Extracción de proteínas	29
8.2.2 Cuantificación de proteínas	29

8.3	Western blot (WB)	29
8.4	Expresión de mRNA de <i>p53</i> , <i>MDM2</i> y <i>TLR3</i>	30
8.4.1	Extracción de RNA	30
8.4.2	Purificación de RNA	31
8.5	Transcripción reversa (RT) del RNA	32
8.6	Secuenciación del gen <i>TP53</i>	33
8.7	PCR en tiempo real	40
9.	RESULTADOS	42
9.1	Nivel de expresión de p53 en células CAsE-PE y RWPE-1	42
9.1.1	Expresión de p53 a nivel de proteína	42
9.1.2	Expresión de TLR3 a nivel de proteína	44
9.1.3	Expresión de <i>p53</i> y <i>TLR3</i> a nivel de mensajero	44
9.2	Expresión de MDM2 en células CAsE-PE y RWPE-1	47
9.2.1	Expresión de MDM2 a nivel de proteína	47
9.2.2	Expresión del mensajero de <i>MDM2</i>	47
9.3	Secuenciación del gen <i>TP53</i> para la detección de mutaciones	49
9.4	Determinación de la presencia de isoformas de p53 mediante WB	52
10.	DISCUSIÓN	54
11.	CONCLUSIONES	60
11.1	Aspectos éticos y de bioseguridad	60
12.	BIBLIOGRAFÍA	61
12.1	Páginas Web	65
13.	ANEXOS	66
	ANEXO 1: Extracción de Proteínas	66
	ANEXO 2: Determinación de proteínas: Método de Bradford	69
	ANEXO 3: Cámara Húmeda	73
	ANEXO 4: Extracción de RNA	75
	ANEXO 5: Purificación de RNA	76
	ANEXO 6: Reacción Transcriptasa Reversa	77

ANEXO 7: PCR para p47 PFU	79
ANEXO 8: Purificación del producto de PCR y formatos para enviar a secuenciar a LANBAMA	80
ANEXO 9: Secuenciación	84
14. GLOSARIO	87

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etapas del Cáncer de Próstata	3
Figura 2. Estrategias terapéuticas para CaP	5
Figura 3. Receptor tipo Toll	6
Figura 4. Receptores tipo Toll	7
Figura 5. Vía de señalización TLR3	10
Figura 6. Expresión de TLR3 en las líneas celulares RWPE-1 y CAsE-PE	13
Figura 7. Expresión de TLR3 con y sin Tratamiento	14
Figura 8. Expresión de RAR β en las líneas celulares RWPE-1 y CAsE-PE	14
Figura 9. p53 Como regulador importante de TLR3	15
Figura 10. Estructura y Forma globular (activa) de p53	16
Figura 11. Activación de p53	17
Figura 12. Expresión de genes al ser activado p53	18
Figura 13. Estatus de p53 en células Wild Type (WT) y mutantes	19
Figura 14. Mutaciones en el dominio de unión	19
Figura 15. Autorregulación de p53/MDM2	20
Figura 16. Mecanismos de generación de isoformas de p53	21
Figura 17. Estructura de las isoformas de p53	22
Figura 18. Hipótesis	24
Figura 19. Estrategia metodológica general	27
Figura 20. Expresión de la proteína p53 en RWPE-1, CAsE-PE	43
Figura 21. Análisis de la expresión de p53 en RWPE-1, CAsE-PE con y sin Doxo	45

Figura 22. Análisis de la expresión de TLR3 en RWPE-1 y CAsE-PE con y sin Doxo	46
Figura 23. Expresión de MDM2 en RWPE-1 y CAsE-PE.	47
Figura 24. Expresión de MDM2 en RWPE-1, CAsE-PE con y sin Doxo	49
Figura 25. Análisis “Multialin” secuencia Wild Type, RWPE-1 y CAsE-PE	51
Figura 26. Esquema de secuencia consenso, p53 y alineamiento de los oligonucleótidos amplificados de RWPE-1 y CAsE-PE	52
Figura 27. WB preliminar para la detección de isoformas en RWPE-1 y CAsE-PE	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Componentes de la Reacción de Retrotranscripción	32
Tabla 2. Reacción de Retrotranscripción	32
Tabla 3. Condiciones de temperatura y tiempo de la Retrotranscripción	32
Tabla 4. Secuencia de los oligos	33
Tabla 5. Secuencia amplificada de p53 por los primers	35
Tabla 6. Preparación de la reacción	40
Tabla 7. Condiciones de termociclado	41

1. BIBLIOGRAFÍA

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization, & International Agency for Research on Cancer. (2004). *Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic* (Vol. 84). IARC.

De la Salud, A. M. (2018). *Informe sobre los resultados de la OMS: presupuesto por programas 2016-2017* (No. A71/28). Organización Mundial de la Salud.

Benbrahim-Tallaa, L., & Waalkes, M. P. (2008). Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environmental health perspectives*, 116(2), 158-164.

Bello, D., Webber, M. M., Kleinman, H. K., Waringer, D. D., & Rhim, J. S. (1997). Androgen responsive adult human prostatic epithelial cell lines immortalized by human papillomavirus 18. *Carcinogenesis*, 18(6), 1215-1223.

Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:499-511.

Dowling, J. K., & Mansell, A. (2016). Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clinical & translational immunology*, 5(5), e85.

Bianchi, F., Pretto, S., Tagliabue, E., Balsari, A., & Sfondrini, L. (2017). Exploiting poly (I: C) to induce cancer cell apoptosis. *Cancer biology & therapy*, 18(10), 747-756.

Bernardo, A. R., Cosgaya, J. M., Aranda, A., & Jiménez-Lara, A. M. (2013). Synergy between RA and TLR3 promotes type I IFN-dependent apoptosis through upregulation of TRAIL pathway in breast cancer cells. *Cell death & disease*, 4(1), e479-e479.

Ferrís i., Tortajada, J., García-i-Castell, J., Berbel-Tornero, O., & Ortega-García, J. A. (2011). Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas*, 35(5), 282-288.

Galli R, Paone A, Fabbri M, Zanesi N, Calore F, Cascione L, et al. Toll-like receptor 3 (TLR3) activation induces microRNA-dependent reexpression of functional RAR β and

tumor regression. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013;110(24):9812-7

Herrero, A., Rojas, E., Misiewicz-Krzeminska, I., Krzeminski, P., & Gutiérrez, N. (2016). Molecular mechanisms of p53 deregulation in cancer: an overview in multiple myeloma. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2003.

Hernández, J. C., Montoya, C. J., & Urcuqui-Inchima, S. (2007). Papel de los receptores tipo toll en las infecciones virales: el VIH-1 como modelo. *Biomédica*, 27(2), 280-293.

<https://www.insp.mx/avisos/4189-cancer-prostata-mx.html>

Humans IWGotEoCRt, Organization WH, Cancer IAfRo. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic: IARC; 2004.

Kawai T, Akira S. Toll like receptor and RIG-I-like receptor signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1143:1-20.

Luengo, E. B. Trabajo de fin de grado de agonistas de TLRs para mejorar la respuesta inmune en vacunas (Doctoral dissertation, Univerisdad Complutense).

Menendez, D., Lowe, J. M., Snipe, J., & Resnick, M. A. (2016). Ligand dependent restoration of human TLR3 signaling and death in p53 mutant cells. *Oncotarget*, 7(38), 61630.

Muñoz Gámez, J. A. (2006). Papel de Parp-1 en procesos de muerte celular inducida por el tratamiento con el antineoplásico Doxorubicina.

Qin, J. J., Li, X., Wang, W., Zi, X., & Zhang, R. (2017). Targeting the NFAT1-MDM2-MDMX network inhibits the proliferation and invasion of prostate cancer cells, independent of p53 and androgen. *Frontiers in pharmacology*, 8, 917.

Paone, A., Galli, R., Gabellini, C., Lukashev, D., Starace, D., Gorch, A., ... & Filippini, A. (2010). Toll-like receptor 3 regulates angiogenesis and apoptosis in prostate cancer cell lines through hypoxia-inducible factor 1 α . *Neoplasia (New York, NY)*, 12(7), 539.

Tokar EJ, Diwan BA, Waalkes MP. Arsenic exposure transforms human epithelial stem/progenitor cells into a cancer stem-like phenotype. *Environmental health perspectives*. 2010; 118(1):108.

Tokar EJ, Qu W, Liu J, Liu W, Webber MM, Phang JM, et al. Arsenic-specific stem cell selection during malignant transformation. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(9):638-49.

Zhao S, Zhang Y, Zhang Q, Wang F, Zhang D. Toll-like receptors and prostate cancer. *Frontiers in immunology*. 2014; 5.

Xu Y, Tokar EJ, Sun Y, Waalkes MP. Arsenic-transformed malignant prostate epithelia can convert noncontiguous normal stem cells into an oncogenic phenotype. *Environmental health perspectives*. 2012;120(6):865.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386.

Hofseth, L. J., Hussain, S. P., & Harris, C. C. (2004). p53: 25 years after its discovery. *Trends in pharmacological sciences*, 25(4), 177-181.

Menendez, D., Shatz, M., Azzam, K., Garantziotis, S., Fessler, M. B., & Resnick, M. A. (2011). The Toll-like receptor gene family is integrated into human DNA damage and p53 networks. *PLoS genetics*, 7(3).

López Ferreira, L. I. (2011). Identificación y análisis del efecto de mutaciones *TP53* asociadas a la patología tumoral.

Florijan, M. K., Ozretić, P., Bujak, M., Pezzè, L., Ciribilli, Y., Kaštelan, Ž., ... & Hudolin, T. (2019, September). The role of p53 isoforms' expression and p53 mutation status in renal cell cancer prognosis. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 37, No. 9, pp. 578-e1). Elsevier.

Shi, D., & Gu, W. (2012). Dual roles of MDM2 in the regulation of p53: ubiquitination dependent and ubiquitination independent mechanisms of MDM2 repression of p53 activity. *Genes & cancer*, 3(3-4), 240-248.

BIBLIOGRAFÍA IMÁGENES

Helen M. Berman, John Westbrook, Zukang Feng, Gary Gilliland, T. N. Bhat, Helge Weissig, Ilya N. Shindyalov, Philip E. Bourne, The Protein Data Bank, *Nucleic Acids Research*, Volume 28, Issue 1, 1 January 2000, Pages 235–242, <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>

Du, B., Jiang, Q. L., Cleveland, J., Liu, B. R., & Zhang, D. (2016). Targeting Toll-like receptors against cancer. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 2(12), 2016.

MacDowell, KS, Munarriz-Cuezva, E., Caso, JR, Madrigal, JL, Zabala, A., Meana, JJ, ... & Leza, JC (2017). La paliperidona revierte la activación de la vía de señalización del receptor 3 tipo Toll y los déficits cognitivos en un modelo de esquizofrenia de ratón con activación inmunitaria materna. *Neurofarmacología*, 116, 196-207.

Bieging, K. T., Mello, S. S., & Attardi, L. D. (2014). Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nature Reviews Cancer*, 14(5), 359-370.

Sanofi. Plump A, (2013). *Techlandia*. Recuperado desde: <https://techlandia.com/13080062/como-citar-las-fuentes-de-internet-en-una-tesis>

Orozco Méndez, D. A., Castillo Beltrán, J. D., & Tovar Garrido, L. C. D. (2017). Desarrollo de software para identificación de anomalías no comunes en la proteína P53 y casos de hepatocarcinoma celular (Doctoral dissertation, Universidad de Cartagena).

Yu, B., & Liu, H. M. (2018). The Development of New Spirooxindoles Targeting the p53–MDM2 Protein-Protein Interactions for Cancer Therapy. In *Targeting Protein-Protein Interactions by Small Molecules* (pp. 213-237). Springer, Singapore.

12.1 Páginas Web:

<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>

<https://www.gob.mx/issste/articulos/cuidate-del-cancer-de-prostata-soyhombremecuido-95969?idiom=es>

<https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq>

GLOSARIO

Ácido hialurónico: polisacárido del tipo de glucosaminoglucanos.

Adenocarcinoma: Tipo de cáncer que comienza en las células glandulares.

Agarosa: polisacárido conformado de galactosas alfa y beta, que es soluble en agua a temperaturas superiores a los 65 °C.

Agonista: sustancia que es capaz de unirse a un receptor celular y provocar una acción determinada en la célula generalmente similar a la producida por una sustancia fisiológica.

Angiogénesis: crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.

Anticuerpo: glucoproteínas o proteínas de tipo gamma globulina, actúa en defensa la respuesta inmunitaria, secretadas por los linfocitos B.

Antropogénico: afección en el ambiente provocado por la acción del hombre.

α -Mouse: Anticuerpo secundario que se une a cadenas pesadas y ligeras para todas las subclases de IgG de ratón.

AP-1: factor de transcripción heterodimérico.

Apoptosis: proceso o vía de muerte celular programada.

Arsénico: Elemento químico que forma compuestos venenosos.

Arsénico inorgánico: Compuesto formado naturalmente, es más tóxico que el arsénico orgánico.

β -actina: proteínas altamente conservadas que están involucradas en la motilidad celular, estructura e integridad.

Cáncer de Próstata: crecimiento anormal que ocurre en la próstata.

Carcinoma: Tumor maligno que se forma a partir del tejido epitelial de los órganos.

CAse-PE: células epiteliales prostáticas transformadas malignamente con arsenito de sodio.

Caspasas: enzimas que intervienen en el proceso de apoptosis.

Células endoteliales: tipo de célula aplanada que recubre el interior de los vasos sanguíneos y sobre todo de los capilares, formando parte de su pared.

Células epiteliales: células que recubren las superficies del cuerpo, se encuentran en la piel, los vasos sanguíneos, el tracto urinario, entre otros.

Células Wild Type: o alelo silvestre de un gen es el alelo que se encuentra con más frecuencia en la población general.

Cinasas: tipo de enzima que modifica otras moléculas (sustratos), mediante fosforilación.

Citocinas: proteínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares.

DAMPS: patrones moleculares asociados a daño.

DEPC: Pirocarbonato de dietilo. Es utilizado para inactivar las enzimas RNasa en el agua y en los utensilios de laboratorio.

Doxorrubicina: se usa en el laboratorio para inactivar las enzimas RNasa en el agua y en los utensilios de laboratorio.

dsRNA: RNA bicatenario o cadena doble.

Estrés genotóxico: agentes capaces de ocasionar toxicidad genética.

Fenotipo: Conjunto de caracteres visibles.

Fibroblastos: Tipo de célula presente en el tejido conectivo.

Flagelina: Proteína y componente principal del flagelo bacteriano.

Hipoxia: Deficiencia de oxígeno en sangre.

Homocigoto: cuando los dos alelos codifican la misma información para un carácter,

Inmunoterapéutica: terapia en las que se utilizan sustancias con el fin de estimular o inhibir el sistema inmunitario, para ayudar a combatir el cáncer.

Intrones: región del DNA que forma parte de la transcripción primaria de RNA, eliminados en el transcrito, previo a la traducción.

Isoformas: distintas formas de la misma proteína.

LANBAMA: Laboratorio Nacional de Biotecnología Agrícola, Médica y Ambiental.

Linfocitos: célula inmunitaria elaborada en la médula ósea, para elaborar anticuerpos, ayudar a las células tumorales y controlar la respuesta inmune.

Lipopolisacáridos: Estructura de la membrana externa de las bacterias gram-negativas, cuya función en la activación del sistema inmune.

Macrófagos Alveolares: indispensables durante el daño pulmonar y la respuesta a procesos inflamatorios e hipoxia.

Melanoma: causado por cambios (mutaciones) en las células llamadas melanocitos.

Metilación: adición de un grupo metilo (-CH₃) a una molécula.

Mitogénico u oncogénico: actores que actúan en el ciclo celular estimulando la división celular.

MDM2: proteína e importante regulador negativo del supresor tumoral p53.

Monocatenario: de cadena simple.

Necrosis: Muerte células causada por una lesión.

NF- κ B: factor de transcripción nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de células B activadas.

Pro-apoptótico: propicia la apoptosis.

p53: gen supresor de tumores, "guardián del genoma."

Oligonucleótidos: secuencia corta de DNA o RNA.

PAMPS: patrones moleculares asociados a patógenos.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

Quimiocinas: pequeñas proteínas, secretadas por células, que modulan el sistema inmunitario.

q-PCR: PCR cuantitativa se utiliza para detectar, caracterizar y cuantificar ácidos nucleicos para numerosas aplicaciones.

RAR β : gen codifica el receptor beta del ácido retinoico.

Retrotranscripción: proceso en biología molecular que implica la generación de DNA de doble cadena denominado DNA complementario (cDNA) a partir de un ácido ribonucleico (RNA) de cadena simple.

RT-PCR: PCR de transcripción inversa, permite el uso de RNA como molde.

RWPE-1: Línea celular conformada por células epiteliales no transformadas.

Splicing: proceso co-transcripcional de corte y empalme de RNA.

Tetramerización: Proceso por el cual ocurre la formación del tetrámero.

TLR: Receptor tipo Toll, o Toll like receptor; familia de receptores que reconocen patrones específicos de diferentes componentes.

Western Blot: técnica de laboratorio que se utiliza para detectar una proteína específica.

Zipper: Es un dominio de dimerización común en proteínas involucradas en la expresión génica.