



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“ESTUDIO DE VARIANTES ALÉLICAS DEL GEN CKIT ASOCIADAS**

**A SEMINOMA EN UN GRUPO DE PACIENTES MEXICANOS CON**

**CRIPTORQUIDIA IDIOPÁTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:**

**UROLOGÍA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DR. BENJAMÍN ANTONIO CANTORAL MARINA**

**TUTOR:**

**DRA. MARGARITA CHÁVEZ SALDAÑA**

**DRA. ROSA MARIA VIGUEGAS**

**DR. JUAN OSVALDO CUEVAS ALPUCHE**



**MEXICO D.F**

**2015**

“ESTUDIO DE VARIANTES ALÉLICAS DEL GEN CKIT ASOCIADAS A  
SEMINOMA EN UN GRUPO DE PACIENTES MEXICANOS CON  
CRIPTORQUIDIA IDIOPÁTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”

  
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

  
DR. ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.

  
DR. JUAN OSVALDO CUEVAS ALPUCHE

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UROLOGÍA PEDIÁTRICA

  
DRA. MARGARITA CHÁVEZ SALDAÑA

TUTOR PRICIPAL DE TESIS



#### DEDICATORIA:

A mis queridos y adorados padres, quienes con su ejemplo, su amor, su paciencia y empeño han inculcado en mi la necesidad de servir con pasión, con ética, con la moral y la entrega diaria.

A mis pacientes y sus familias, que dan el sentido de lo que hago. Agradezco sinceramente su confianza.

#### AGRADECIMIENTOS:

A mis maestros, que me han demostrado que el empeño en el trabajo diario, realizado de manera honesta y profesional, llevan a el éxito de las metas proyectadas. Siempre estaré agradecido de sus enseñanzas.

Dra. Rosaura Rosas Vargas

Dr. Juan Osvaldo Cuevas Alpuche

Dr. Roberto Aguilar Anzures

Dr. Fabián Sánchez Sagástegui

Q.F.B. Daniel Adrian Landero Huerta

# ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN .....	6
3. MATERIAL Y METODOS .....	9
3.1. Captación de pacientes .....	9
3.1.1. Población Objetivo.....	9
3.1.2. Población elegible.....	9
3.1.3. Criterios de inclusión y exclusión. ....	10
3.2. Muestras biológicas. ....	11
3.2.1. Extracción de DNA .....	11
3.2.2. Estudio molecular .....	11
3.3. Captación de pacientes y elaboración de la base de datos .....	12
3.4. Selección de secuencias para el diseño de sondas .....	13
4. RESULTADOS .....	13
4.1 Genotipificación de las variantes alélicas D816H y D816V del gen cKIT ..	14
5. CONCLUSIONES .....	18
6. BIBLIOGRAFIA.....	19

## 1. RESUMEN.

La criptorquidia, (CO; OMIM # 219050) se considera el defecto congénito genitourinario al nacimiento más frecuente en varones a término, con una repercusión importante, pues es un factor de riesgo de hasta 10 veces más de padecer cáncer testicular (CT). Se sugiere la presencia de factores genéticos involucrados en este padecimiento. El *c-KIT* es un proto-oncogen que juega un papel importante en la regulación fisiológica de la proliferación y diferenciación celular, por lo que cambios en su conformación o expresión pueden promover transformación a la malignidad y la progresión tumoral. MATERIAL Y MÉTODOS: Se manejarán dos grupos de estudio: 1) pacientes pediátricos con CO idiopática y 2) un grupo control de varones sanos, sin antecedentes de padecimientos urogenitales. Se realizó la extracción de DNA y posteriormente se realizó la búsqueda de los dos marcadores (D816V y D816Y) mediante discriminación alélica por el método de TaqMan®. RESULTADOS: Con la Genotipificación de las variantes (D816H y D816V) se logró determinar que ambas se presentan de manera uniforme tanto en nuestro grupo de pacientes como en el grupo control. La variante D816V se observa un patrón homogéneo tanto en los pacientes con CO como en el grupo control, mostrándose un genotipo homocigoto normal. Por otro lado, la variante D816H se muestra también un comportamiento homogéneo al encontrar tanto a los pacientes con CO idiopática como en los controles un genotipo heterocigoto. CONCLUSIONES: Hasta el momento, las dos variantes alélicas: D816H y D816V que han sido asociadas a seminoma en otras poblaciones, al analizarlas en nuestro grupo de pacientes mexicanos con la criptorquidia idiopática, no resultan informativas y por lo tanto no se asocian a la CO. Se debe hacer un análisis más amplio, para poder detectar variantes asociadas a estos padecimientos.

Palabras claves. Criptorquidia idiopática, cáncer testicular, gen c-KIT.



## 2. INTRODUCCIÓN.

La criptorquidia o testículo no descendido, (CO; OMIM # 219050) se considera el defecto congénito genitourinario al nacimiento más frecuente en varones a término y resulta de gran trascendencia en la edad pediátrica, debido a su frecuencia y a las posibles repercusiones que se derivan de esta enfermedad. La CO es una falla congénita con una prevalencia variable entre una población y otra, reportándose una de las incidencias más altas en Dinamarca (9.0%) comparada con Finlandia (2.4%), con una de las incidencias más bajas<sup>1</sup>. En México, hasta la fecha no existen estudios sobre la epidemiología de la CO, por tanto no se conoce la incidencia exacta de esta malformación. Sin embargo, tomando en cuenta datos del INEGI, que informa el total de varones nacidos vivos en nuestro país en un año (1,050,000) y asumiendo que a nivel mundial se reporta una incidencia que oscila entre el 2 al 9%<sup>1</sup>, podemos inferir que en la población mexicana la frecuencia de CO oscila entre 21,000 y 94,000 casos nuevos al año, sin embargo, en el Instituto Nacional de Pediatría se calcula que se atienden aproximadamente 190 caso nuevos por año y de estos, aproximadamente del 15 al 20% son pacientes con criptorquidia idiopática (de causa desconocida) de predominio abdominal (comunicación personal)<sup>2,3</sup>.

La CO puede presentarse de forma unilateral o bilateral y con base a la localización del testículo se clasifica en: 1) abdominal, por arriba del canal inguinal; 2) inguinal, en el canal inguinal y 3) ectópico, fuera de la vía normal del descenso<sup>4</sup>. En etapa embrionaria, el testículo se ubica en el abdomen y posteriormente se desplaza hacia el escroto. En posición abdominal, en el humano, está suspendido por dos ligamentos, aquel que une al riñón a la gónada, llamado ligamento suspensor craneal (LSC) y el otro que conecta el testículo y el epidídimo al piso del escroto denominado gubernáculo. Hutson y Donahoe (1986) propusieron que

el descenso testicular en el humano, se presenta en dos fases denominadas transabdominal e inguinoescrotal, entre la semana 8 a la 17 y durante la semana 26 a la 32 de la gestación<sup>5-8</sup>, respectivamente, éste proceso ocurre con la finalidad de proporcionar al testículo una temperatura de 1.5 a 4.0°C menor que la temperatura corporal, lo que permite una espermatogénesis adecuada, así como una óptima función del epidídimo<sup>3,6,7,8</sup>.

A pesar del amplio conocimiento de la fisiología testicular, la etiología de la CO se mantiene en gran medida desconocida. Sin embargo, se considera una patología multifactorial en la que se han propuesto diversos mecanismos que regulan el descenso testicular<sup>9,10</sup>, los cuales podrían verse afectados por distintos factores endócrinos, anatómicos y genéticos asociados al proceso de descenso testicular. Se sugiere la importancia de los factores genéticos involucrados, desde etapas muy tempranas del desarrollo embrionario<sup>11</sup>. Así mismo se documenta que pacientes con CO presentan un riesgo de 7 a 10 veces mayor de desarrollar cáncer testicular (CT) que la población general. Aunque esta asociación está establecida, aún no se conocen los mecanismos que conducen a esta patología, pero se ha propuesto que el CT es originado de un precursor denominado Neoplasia Intratubular de Células Germinales No Clasificable (NICGNC)<sup>12-14</sup>, la cual se propone como resultado de la persistencia de células germinales embrionarias pluripotentes o gonocitos<sup>14-18</sup>.

Por lo tanto la CO es un factor de riesgo de padecer CT de tipo seminóma, que la población con testículos en bolsas escrotales . Por otra parte hay evidencias de que el riesgo esta estrechamente relacionado con el origen étnico, debido muy probablemente a la carga genética de cada población. Por otra parte CT representa entre el 1 % y el 1,5 % de las neoplasias masculinas y el 5 % de los tumores urológicos en general, con aparición de 3-6 casos nuevos por 100.000

varones por año en la sociedad occidental y es el tumor sólido más común en afectar a los hombres jóvenes entre las edades de 15-34. <sup>19</sup>

Es importante resaltar que el riesgo de presentar CT se eleva cuando se tienen antecedentes heredofamiliares, éste riesgo aumenta hasta casi 10 veces más en pacientes con CO, que la población normal. Por lo anterior, se sugiere que existen factores genéticos involucrados, que además podrían estar relacionados con pacientes con CO y CT. Recientemente se han identificado un número sustancial de genes y en ellos variantes alélicas que podrían dar información acerca del riesgo o susceptibilidad a presentar CT. Especialmente para el CT tipo seminoma. En todos los tipos histológicos de tumores de células germinativas se ha descrito un marcador genético específico (un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12, i(12p). Las neoplasias intratubulares de células germinativas (neoplasia intraepitelial testicular, Tin) presentan las mismas anomalías cromosómicas y se han detectado alteraciones en el locus p53 en el 66 % de los casos de Tin testicular. Es probable que una disregulación del programa pluripotencial de células germinativas fetales (identificado mediante marcadores específicos, como M2A, C-KIT y OCT4/NANOG) sea responsable del desarrollo del Tin y neoplasias de células germinativas. <sup>20,21</sup>

El *c-KIT* es un proto-oncogen que juega un papel importante en la regulación fisiológica de la proliferación y diferenciación celular, por lo que cambios en su conformación o expresión pueden promover transformación a la malignidad y la progresión tumoral, este proto-oncogen es el homólogo celular al oncogen *v-kit* Hardy-Zuckerman 4 sarcoma felino viral. En humanos el gen *c-KIT* se localiza en el cromosoma 4, en la región q11-q12, y tiene una longitud de 82,787 pb codifica a un receptor tirosin quinasa, participa en la hematopoyesis, espermatogénesis y melanogénesis. <sup>22</sup>



Esta proteína funciona como un sistema de señalización esencial para la sobrevivencia, migración y diferenciación de células germinales tempranas. Se expresa fuertemente en gonocitos en etapas fetales y pediátricas. c-KIT es una proteína transmembranal, en la cual la porción extracelular tiene un sitio de unión al ligando SCF, y la parte intracelular contiene un dominio enzimático de tipo quinasa. La activación normal de c-KIT ocurre cuando dos ligandos se dimerizan y se unen a los receptores adyacentes. Este proceso es conocido como homodimerización está acompañado de cambios estructurales en los receptores, resultando la activación del dominio quinasa, entonces inicia una vía de señalización que conduce un proceso antiapoptótico y de proliferación celular.<sup>23</sup>

Muchas alteraciones en éste gen tienen como consecuencia la activación descontrolada del gen cKIT, hasta la fecha se han registrado varios puntos susceptibles a presentar mutaciones dentro del gen, en los exones 9, 11, 13 y 17, en éste último se han registrado las alteraciones D816H y D816V asociadas a seminoma generalmente en pacientes con CT bilateral.<sup>24</sup>

En México no existen estudios que apoyen éste campo, por lo que en éste proyecto nos proponemos identificar en pacientes pediátricos mestizo-mexicanos con diagnóstico confirmado de CO variantes alélicas, sociadas a seminoma, con el propósito de identificar biomarcadores genéticos, con la perspectiva de revolucionar el campo del diagnóstico, pronóstico y tratamiento oportuno e individualizado del CT.

Por lo que en éste trabajo se determinará si las variantes alélicas del gen *cKit* (D816V y D816Y) que se asocia al seminoma, se encuentran presentes en pacientes pediátricos con criptorquidia idiopática.

### **3. MATERIAL Y METODOS:**

#### **3.1 Captación de pacientes.**

En este trabajo se manejaron dos grupos de estudio: 1) pacientes pediátricos con CO idiopática y 2) un grupo control de varones sanos, sin antecedentes de padecimientos urogenitales.

La captación de de los individuos incluidos (ambos grupos) se hizo en el INP, hasta la fecha se han captado pacientes pediátricos y niños control, actualmente se cuenta con 140 pacientes y 137 controles a los cuales se les realizo la historia clínica correspondiente, además se cada uno de ellos, se cuenta con la carta de consentimiento informado o asentimiento según el caso, los pacientes con criptorquidia fueron referidos del servicio de urología.

##### **3.1.1. Población objetivo:**

Pacientes pediátricos mestizo mexicanos con diagnóstico confirmado de criptorquidia idiopática.

##### **3.1.2 Población elegible**

Pacientes mestizo mexicanos con diagnóstico confirmado de criptorquidia idiopática, que hayan acudido o que acudan a recibir atención en el Instituto Nacional de Pediatría a partir de 2006 al 2014.

### **3.1.3. Criterios de inclusión y de exclusión**

#### **Inclusión:**

- Pacientes provenientes de la república mexicana con ascendencia mínima de dos generaciones.
- Pacientes con diagnóstico de criptorquidia idiopática.

#### **Exclusión:**

- Pacientes transfundidos
- Pacientes con criptorquidia secundaria a procedimientos quirúrgicos previos
- Pacientes con testículo retráctil o dudosamente criptorquídico
- Con antecedente de cirugía inguinal
- Pacientes con alguna otra anomalía genital
- Pacientes con algún síndrome

### **3.2. Muestras biológicas**

El estudio molecular de los dos grupos de estudio se realizó a partir de linfocitos de sangre periférica (tubos de 7 ml con EDTA como anticoagulante

#### **3.2.1. Extracción de DNA**

La extracción de DNA se realizó a partir de los linfocitos obtenidos de sangre periférica de cada uno de los individuos de estudio, se realizó mediante la técnica convencional de fenol-cloroformo y el KIT de extracción QIAGEN. Se realizó el análisis cuantitativo y cualitativo para verificar concentración de DNA por espectrofotometría y calidad del material genético respectivamente.

### 3.2.2. Estudio molecular

Los SNPs o variantes alélicas del gene *cKIT* se analizaron en los dos grupos de estudio, mediante discriminación alélica con la técnica de TaqMan®. Esta técnica se utilizó para el análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Para cada uno de los análisis se diseñaron 2 sondas específicas marcadas en el extremo 5' con fluorocromos diferentes, FAM para el alelo 1 y VIC para el alelo 2, además ambas sondas tienen en el extremo 3' un "quencher" (TAMRA), el cual mientras la sonda permanece intacta, inhibe la emisión de fluorescencia. Durante la reacción de PCR los oligonucleótidos o *primers* hibridan con una secuencia específica del templado de DNA. Si éste contiene la secuencia polimórfica, la sonda de Taqman también hibrida con su secuencia homóloga. Durante la PCR, la AmpliTaq Gold, que tiene actividad tanto de DNA polimerasa como de exonucleasa 5'-3', es capaz de digerir la sonda marcada durante la amplificación y liberar el colorante fluorescente de la acción del "quencher", de tal manera que dadas las condiciones de astringencia utilizada durante la reacción, sólo la sonda específica para el polimorfismo presente será capaz de hibridar. Por lo tanto es posible diferenciar un alelo alterado del alelo normal en base al tipo de fluorescencia emitida.

### 3.3. Captación de pacientes y elaboración de la base de datos.

Actualmente hemos captado, 140 pacientes pediátricos con criptorquidia idiopática y 137 controles, de los cuales se realizó la base de datos que contiene la siguiente información: Nombre del paciente, número de expediente, instituto de donde proviene, si se cuenta con la historia clínica, si se cuenta con el consentimiento informado, edad, tanner, estado de procedencia, delegación o municipio, tipo de criptorquidia, tipo de cáncer, peso, talla, tipo de embarazo, intervención quirúrgica (orquidopexia y orquiectomía), antecedentes (de criptorquidia y de cáncer testicular).



### 3.4. Selección de secuencias para el diseño de sondas.

Se realizó una búsqueda en la literatura de artículos relacionados con las variantes alélicas asociadas a cáncer testicular (D816H y D816V) posteriormente se procedió a ubicar dichas variantes en la secuencia nucleotídica del gen *c-KIT* en la base de datos NCBI, para así solicitar las sondas TaqMan® correspondientes a Applied Biosystems.

## 4. RESULTADOS:

De todos los pacientes captados hasta la fecha, se tomaron los datos contenidos en la base de datos de 84 de ellos para su análisis. Observando que el 70.5% son del Distrito Federal de los cuales Iztapalapa, Álvaro Obregón, Xochimilco, Tlalpan y Coyoacán son las Delegación con mayor prevalencia en nuestro análisis, el 48.8% de los pacientes presentó CO Bilateral el otro restante son unilaterales izquierdos o derechos, el 69.1% se encuentra en Tanner I, al 82.5% de los pacientes con CO no se le realizó la orquiectomía, mientras que al 82.5% se les realizó la orquidopexia después del año de edad, sólo el 10% presento antecedentes familiares de CO y el 1.25% reporto antecedentes de CT.

Los 85 pacientes con CO idiopática fueron provenientes del Distrito Federal, Estado de México, Puebla, Hidalgo y Veracruz, su edad osciló entre los 5 meses y 16 años, con una media de  $7.4 \pm 4.93$  años. Al estratificar a los pacientes de acuerdo con su fenotipo se observó que 43 (51.22%) presentaron CO abdominal unilateral, de ellos 24 (28.05%) se diagnosticaron con CO unilateral izquierda y 19 (23.17%) con CO unilateral derecha, en tanto que 41 (48.78%) del total de pacientes presentaron CO abdominal bilateral, que es considerado el fenotipo grave.

Es importante mencionar que de todos los pacientes captados, el 17.5% se les había realizado Orquidopexia (descenso quirúrgico del o los testículos) antes del año de edad y a una proporción igual de los pacientes (17.5%) ya se les había realizado la orquiectomía (extirpación parcial o total del o los testículos). Por otro lado analizando nuestra población de pacientes con CO idiopática, se puede observar que la orquidopexia se realiza en todas las edades, desde pacientes con cinco meses hasta en pacientes adolescentes de 16 años, que es la edad más alta en nuestra población. Por otro lado los resultados muestran que el 10% de nuestros pacientes presentan antecedentes de CO y un 1.25% tienen antecedentes de cáncer testicular.

De todos los pacientes se han analizado a 84 mediante el programa SPSS17® de los cuales tenemos ya resultados sobre la descripción poblacional. 70.5% son del Distrito Federal de los cuales Iztapalapa, Álvaro Obregón, Xochimilco, Tlalpan y Coyoacán son las Delegación con mayor prevalencia en nuestro análisis, el 48.8% de los pacientes presentó CO Bilateral el otro restante son unilaterales izquierdos o derechos, el 69.1% se encuentra en Tanner I, al 82.5% de los pacientes con CO no se le realizó la orquiectomía, mientras que al 82.5% se les realizó la orquidopexia después del año de edad, sólo el 10% presento antecedentes familiares de CO y el 1.25% reporto antecedentes de CT.

Los 85 pacientes con CO idiopática fueron provenientes del Distrito Federal, Estado de México, Puebla, Hidalgo y Veracruz, su edad osciló entre los 5 meses y 16 años, con una media de  $7.4 \pm 4.93$  años. Al estratificar a los pacientes de acuerdo con su fenotipo se observó que 43 (51.22%) presentaron CO abdominal unilateral, de ellos 24 (28.05%) se diagnosticaron con CO unilateral izquierda y 19 (23.17%) con CO unilateral derecha, en tanto que 41 (48.78%) del total de pacientes presentaron CO abdominal bilateral, que es considerado el fenotipo grave.

Es importante mencionar que de todos los pacientes captados, el 17.5% se les había realizado Orquidopexia (descenso quirúrgico del o los testículos) antes del año de edad y a una proporción igual de los pacientes (17.5%) ya se les había realizado la orquiectomía (extirpación parcial o total del o los testículos). Por otro lado analizando nuestra población de pacientes con CO idiopática, se puede observar que la orquidopexia se realiza en todas las edades, desde pacientes con cinco meses hasta en pacientes adolescentes de 16 años, que es la edad más alta en nuestra población. Por otro lado los resultados muestran que el 10% de nuestros pacientes presentan antecedentes de CO y un 1.25% tienen antecedentes de cáncer testicular.

#### **4.1. Genotipificación de las variantes alélicas D816H y F816V del gen *c-KIT*.**

Los resultados del rastreo de las variantes alélicas (D816H y D816V) del gen *c-KIT*, se logró determinar que en el caso de la sonda D816V se observa un patrón homogéneo tanto en los pacientes con CO como en el grupo control mostrándose un genotipo homocigoto normal en ambos casos (100% de los pacientes) como se muestra en la Fig 1.

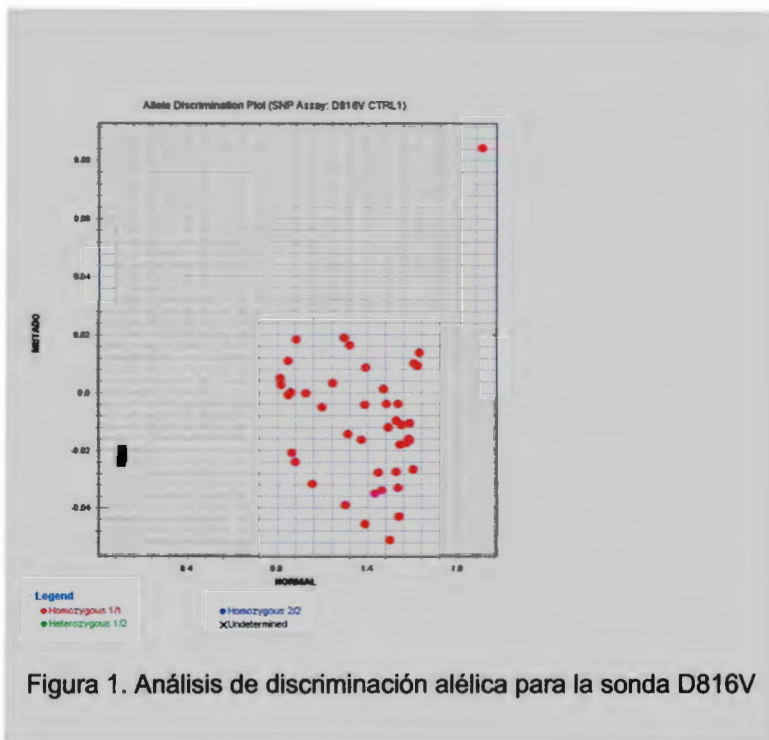


Figura 1. Análisis de discriminación alélica para la sonda D816V

Es importante descartar que esta variante ha sido reportada previamente por Leendert y cols. en el 2003 como una variante asociada al CTCG catalogándola como una variante de susceptibilidad para el desarrollo del fenotipo bilateral de esta malignidad, cabe señalar que esta variante se encontró como positiva en el 96% de los tumores de fenotipo bilateral analizados, en tanto que en el fenotipo unilateral sólo se detectó con una frecuencia del 1.8% de los pacientes. En dicho estudio cabe señalar que sólo se analizaron pacientes con CTCG no así en pacientes con criptorquidia aunque se espera una frecuencia baja si se toma en cuenta que aproximadamente el 10% de la población con CO idiopática desarrollara en un futuro la malignidad. Otros estudios como el de Willmore y cols. reportan esta variante con una frecuencia muy baja similar a lo reportado por otros estudios. Por otro lado esta misma variante ha sido reportada por varios autores e incluso FDA ha establecido a esta variante como un marcador de respuesta al tratamiento oncológico Imatinib, esta variante se ubica en una región catalítica de gran importancia para el receptor c-KIT ya que se encuentra ubicado en la región



de fosforilación, provocando una autofosforilación desmedida del receptor, pacientes positivos a esta variante son clasificados como resistentes al tratamiento, sin embargo podemos observar que la población general hasta el momento no fue positiva a este marcador mostrando un comportamiento normal de la población mexicana.

Para el caso de la variante D816H se muestra también un comportamiento homogéneo al encontrar tanto a los pacientes con CO idiopática como en los controles un genotipo heterocigoto (el 100% de los individuos analizados presenta un alelo normal y otro alterado) como se muestra en la Fig 2.

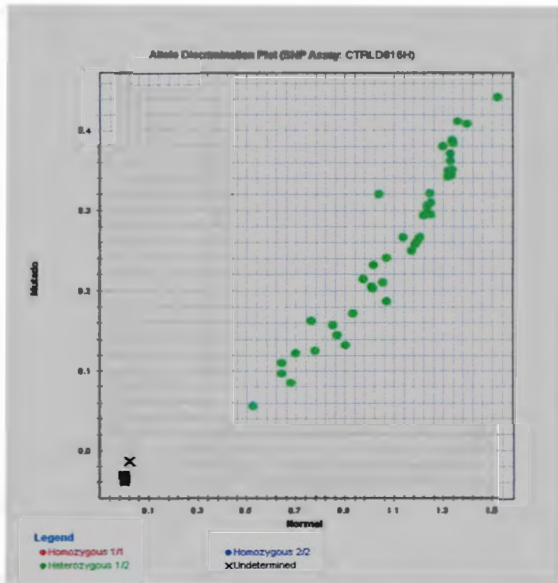


Figura 2. Análisis de discriminación alélica para la sonda D816H

Esta variante a diferencia de la D816V ha sido encontrada con igual o menor frecuencia en pacientes con CTCG, sin embargo Tian y cols. reportan que en tejidos sanos lo usual es encontrar un genotipo homocigoto normal, mientras que

en tejidos testiculares con seminoma o disgerminoma el comportamiento es un genotipo heterocigoto en donde pueden coexistir el alelo silvestre y el mutado, mientras que para las muestras tumorales mixtas de Células Germinales Primordiales (CGP) de ovario y de saco vitelino mostraron el genotipo homocigoto mutado, se habla de una adquisición de la mutación a nivel somático en el gen *c-KIT* durante la transformación neoplásica en el precursor celular, esta transformación se da en el paso de CGP a NITCG de estas a Seminoma/disgerminoma y su posterior reprogramación a una forma más agresiva del cáncer como lo es un tumor de saco vitelino o un carcinoma embrionario, permitiendo una pérdida de heterocigicidad de *c-KIT*, si bien es cierto que de manera general se presenta este genotipo en nuestra población no todos son susceptibles a desarrollar una malignidad en edades posteriores, ya que se necesita de un segundo evento a nivel somático que permita esta pérdida, lo que puede incluso relacionarse con la falla en los mecanismos de reparación del DNA.

Hasta la fecha no hemos encontrado las frecuencias alélicas para estas variantes en otras poblaciones, de hecho aún no hay datos de OR para estas a nivel poblacional sin embargo contamos con las frecuencias de los estudios realizados por otros grupos de estudio principalmente en población holandesa, húngara, estadounidense y japonesa que no en donde se realiza el análisis en muestras tumorales no mayores a 40 muestras a excepción de la población holandesa donde el estudio se realizó en 281 muestras.

## **5. CONCLUSIONES:**

Hasta el momento, las dos variantes alélicas (D816H y D816V) que han sido asociadas a seminoma en otras poblaciones, no resultan informativas nuestro grupo de pacientes mexicanos con la criptorquidia idiopática y por lo tanto no se asocian a la CO. Se debe hacer un análisis más amplio para poder detectar variantes asociadas CT y CO, una alternativa es análisis de microarreglos.

## 6. BIBLIOGRAFIA.

1. Ferguson L, Agoulnik AI. Testicular cancer and Cryptorchidism. *Frontiers in Endocrinology* 2013, 4: 1-9.
2. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson AV, Thorup J, Main KM.
3. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr* 2007, 96(5):611-6.
4. Foresta C., Zucarello D., Garolla A., Ferlin A . Role of Hormones, Genes, and Environment in Human. *Endocrine Reviews* 2008, 29(5):560–580.
5. Elder J.S. The undescended testis: hormonal and surgical management. *Surg Clin North Am.* 1988, 68(5):983-1005.
6. Backhouse K. M.; Hewer H. R. Features of reproduction in the grey seal. *Med Biol Illus* 1964, 14:144-150.
7. Hutson JM, Terada M, Zhou B, Williams MPL. Normal testicular descent and the aetiology of cryptorchidism. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1995,132:1-56
8. Wensing C.J. Testicular descents in the rat and a comparison of this process in the rat with that in the pig. *Anat Rec.* 1986, 214: (2) 154-160.
9. Arrendo G.; Arreola S.M.A.; Lierse W. Morphogenesis of the gubernaculum testis in Sprague-Dawley rat. Preliminary Report. *Arch Invest Med (Mex)* 1991 (2):151-61.
10. Ivell R.; Hartung S. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol. Hum. Reprod.* 2003, 9(4):175-81.
11. Massart F.; Saggese G. Morphogenetic Targets and Genetics of Undescended Testis. *Sexual Development* 2010, 4:326-335.
12. Ashley R.; Ashley MD.; Barthold JS.; Thomas F.; Kolon MSD.. Cryptorchidism Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Urol. Clin. N. Am.* 2010, 37: 183-193.
13. De Girolamo K., Dix D., Langer M. y Masterson J. 2012. Intratubular Germ Cell Neoplasia in the Pediatric Population: A Case Report. *UBCMJ*; 3(2): 27-32.
14. De Felici M. 1ª Edición. Oogenesis. Londres (Inglaterra). Springer-Verlag 2013; Capítulo 2: Origin, Migration, and Proliferation of Human Primordial Germ Cells: p. 19-37.
15. McIver S. C., Roman S. D., Nixon B., Loveland K. L. y McLaughlin E. A. 2013. The rise of testicular germ cell tumours: the search for causes, risk factors and novel therapeutic targets. *F1000 Research*; 2:55
16. Rajpert-De Meyts E. 2006. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Human Reproduction Update*; 12(3): 303–323.
17. Sonne S. B., Alsmtrup K., Dalgaard M., Juncker A. S., Edsgard D., Ruban L., Harrison N. J., Schwager C., Abdollahi A., Huber P. E., Brunak S., Gjerdrum L. M., Moore H. D., Andrews P. W., Skakkebaek N. E., Rajpert-De Meyts E. y Leffers H. 2009. Analysis of Gene Expression Profiles of Microdissected Cell Populations Indicates that Testicular Carcinoma in situ is an Arrested Gonocyte. *Cancer Research.* 69: (12): 5241-5250.



18. Patterson M., Chan D., Ha I., Case D., Cui Y., Handel B., Mikkola H. y Lowry W. 2012. Defining the nature of human pluripotent stem cell progeny. *Cell Research*; 22:178-193.
19. Hutson J., Hasthorpe S. y Heyns C. 1997. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocrine reviews*: 18(2): 259-280.
- 20.26. Hack, W. W., Sijstermans, K., and Van Der Voort-Doedens, L. M. Correction of cryptorchidism and testicular cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007. 357, 825–827.
21. Akre, O., Pettersson, A., and Richiardi, L. Risk of contralateral testicular cancer among men with uni- laterally undescended testis: a meta analysis. *Int. J. Cancer* . 2009. 124, 687–689.
22. Mark H Greene, Christian P Kratz, Phuong L Mai, Christine Mueller, June A Peters, Gennady Bratslavsky, Alex Ling, Peter M Choyke, Ahalya Premkumar, Janet Bracci, Rissah J Watkins, Mary Lou McMaster, and Larissa A Korde. Familial testicular germ cell tumors in adults: summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer*. 2010 June ; 17(2): R109–R121.
23. Qingsheng Tian, Henry F. Frierson Jr., Geoffrey W. Krystal,<sup>†</sup> Christopher A. Moskaluk. Activating *c-kit* Gene Mutations in Human Germ Cell Tumors. *American Journal of Pathology*, Vol. 154, No. 6, June 1999
24. Kathleen Kemmer, Christopher L. Corless,<sup>†</sup> Jonathan A. Fletcher, Laura McGreevey, Andrea Haley,<sup>†</sup> Diana Griffith, Oscar W. Cummings, Cecily Wait, Ajia Town, and Michael C. Heinrich. *KIT* Mutations Are Common in Testicular Seminomas. *American Journal of Pathology*, Vol. 164, No. 1, January 2004.
25. Willmore P.; Holden JA.; Chadwich BE.; Layfield L. 2006. Detection of c-kit exons 11- and 17-activating mutations in testicular seminomas by high-resolution melting amplicon analysis. *Modern Pathology*. 19: 1164-116.