



Biomédicas

Agosto de 2006 Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM Año 11, No.8

Hacia la prevención del cáncer cervicouterino

Marcela Lizano, Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología/Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

La asociación epidemiológica más fuerte que se ha encontrado para cualquier tipo de virus como agente etiológico de cáncer es la del virus de papiloma humano (VPH) con el cáncer cervicouterino. Prácticamente todos los tumores invasores del cérvix contienen secuencias de DNA del VPH, de las cuales en el 70 por ciento de los casos corresponden a los tipos virales 16 y 18. Por otra parte, la presencia de una infección por VPH en epitelios sanos aumenta el riesgo del desarrollo ulterior de una lesión intraepitelial cervical, precursora del cáncer cervicouterino. Debe subrayarse que este tumor es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas. De este modo, si una vacuna logra evitar el desarrollo de infecciones por VPHs de alto riesgo oncogénico, se puede anticipar una disminución en la incidencia del cáncer de cuello uterino. Este es el objetivo de las vacunas profilácticas contra el VPH.

Recientemente, la Secretaría de Salud ha aprobado la venta en México de la primera generación de vacunas contra el VPH. Con esta decisión, México se convierte en el primer país donde esta vacuna podrá ser utilizada adelantándose por algunos días, a la aprobación por la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos) de Estados Unidos.

La vacuna con nombre Gardasil, ha sido desarrollada por

los laboratorios Merck Sharp y Dohme. Consiste en partículas VLP (de *Virus Like Particles*, ver *Gaceta Biomédicas* de junio de 2002) compuestas por la proteína L1 de los tipos virales 6, 11, 16 y 18.

A 10 años de iniciados los estudios, esta vacuna ha



Flaming June 1895: Frederick Leighton (1830-1896).

demostrado que es capaz de prevenir infecciones persistentes por los virus de papiloma tipos 16 y 18. Como beneficio adicional, la protección de la vacuna también incluye a los virus de bajo riesgo tipo 6 y 11, asociados al 90 por ciento de las verrugas genitales. Se considera que la vacuna será de mayor beneficio si se administra antes del inicio de la vida sexual activa, por lo que su uso se recomendará a partir de los nueve años, hasta antes de los 27 en mujeres y desde los 17 años en hombres. Aun queda por definirse si las mujeres que ya tienen una infección de VPH o una lesión temprana del cérvix, pudieran verse beneficiadas con el uso de esta vacuna.

Si bien lo anterior habla de un gran logro en la investigación biomédica, las expectativas deben ser matizadas por las siguientes reflexiones:

se conoce que en países en vías de desarrollo una de las fallas importantes en la detección oportuna del cáncer de cérvix está en la cobertura deficiente de los programas para tal fin. Baste

Continúa en la página 16

Papilomatosis respiratoria recurrente	p. 3
Dieta y cáncer.....	p. 5

Hormonoterapia, primer tratamiento blanco. Actualidades y promesas de un añejo recurso terapéutico en cáncer de mama

Flavia Morales Vásquez, Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología

El conocimiento de que las hormonas, específicamente los estrógenos, influyen en la historia natural y el desarrollo del cáncer de mama, no es nuevo: desde 1896, George Batson, lo sugirió (1). Los estrógenos pueden estimular efectos promotores de crecimiento a través de la inducción directa de las enzimas y proteínas involucradas en la síntesis de ácidos nucleicos y/o la activación de oncogenes, o a través de la producción de otras proteínas reguladoras; por ejemplo, el factor de crecimiento TGF- α , el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y los activadores de plasminógeno (2), por lo que prevenir la actividad estrogénica es un recurso racional para inhibir el desarrollo de tumores mamarios. El 75 por ciento de los carcinomas de mama son hormonosensibles y pueden ser tratados con medidas antiestrogénicas farmacológicas o no farmacológicas (3).

Los agentes antiestrogénicos, también llamados moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs, por sus siglas en inglés). Se clasifican de acuerdo con su mecanismo de acción:

- *Bloqueo de la acción estrogénica:*

Tamoxifen, toremifeno y otros.

- *Bloqueo de la síntesis de estrógenos:*

Ablación ovárica: quirúrgica, médica (análogos lh-rh, goserelín, leuprolide).

- *Inhibición o inactivación de la aromatasas:*

Anastrozol, letrozol y exemestane.

- *Otros mecanismos:*

Progestinas/andrógenos.

Estrógenos.

La hormonoterapia puede emplearse en 4 principales escenarios: neoadyuvancia, adyuvancia, paliación y quimioprevención.

Es indispensable conocer la expresión de los receptores hormonales (RH) como el receptor de estrógeno (RE) y el receptor de progesterona (RP). Estos varían de 3 mil a 100 mil por célula; se unen a la cromatina con el complejo activado ERE (Elemento que Responde al Estrógeno), que se encuentra en la proximidad inmediata a numerosos genes y regulan su transcripción. Aproximadamente 2/3 de los tumores RE+ son también RP+, con una tasa de respuesta del 75 por ciento. En contraste, sólo un 25 por ciento de las pacientes con tumores RE+ pero RP- responden al tratamiento.

Adyuvancia y neoadyuvancia.

Las terapias hormonales pueden aplicarse antes o después de otros tratamientos. Si la terapia se realiza con posterioridad a ellos se denomina de adyuvancia, en tanto que si se aplica antes se llama de neoadyuvancia.

La adyuvancia se recomienda para todas las mujeres con tumores que expresen RH. El TMX administrado durante 5 años continúa siendo el tratamiento de elección en mujeres premenopáusicas, y los inhibidores de la aromatasas (IA) en las postmenopáusicas (4); aunque se desconoce el tiempo ideal de administración, la secuencia adecuada TMX-IA vs IA-TMX y los efectos tardíos, su eficacia es igual o incluso superior, con un mejor perfil de toxicidad. Se encuentra pendiente evaluar la ooforectomía (extirpación de los ovarios) con o sin TMX o IA. Esta adyuvancia ha demostrado que incrementa la supervivencia; reduce la recurrencia y la enfermedad contralateral; repercute en la concentración sérica de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad, e incrementa y estabiliza la densidad ósea. Entre los riesgos se encuentran la menstruación irregular, los síntomas menopáusicos, la toxicidad ocular, los eventos tromboembólicos, la leucopenia, la trombocitopenia, el cáncer endometrial, la hiperplasia u ovarios quísticos, y los sarcomas uterinos.

La HT neoadyuvante sólo se justifica dentro de ensayos clínicos, y el interés por ella es creciente, ya que un subgrupo de pacientes puede beneficiarse de HT sin exponerse a las secuelas agudas o tardías de la quimioterapia en tumores con características favorables que expresen ambos RH.

Hormonoterapia en cáncer de mama metastásico.

La respuesta en una primera línea de TH en pacientes no seleccionados es del 30-35 por ciento y 50-60 por ciento en pacientes con ambos RH positivos. La duración de la respuesta es de 24 meses. El tiempo para la respuesta es de dos meses. La resistencia a TMX o a IA no impide la respuesta ante una segunda o tercera línea de HT. Cualquier tipo de respuesta o enfermedad estable por más de 24 semanas se considera como beneficio clínico. Antes de 1995 los ensayos con TMX y otras terapias endócrinas reportaban respuestas del 30 por ciento (9-67 por ciento) con diferentes perfiles de toxicidad, como fatiga, edema y ganancia de peso (5, 6). Sin embargo, la introducción de los IA de tercera generación ha permitido especular sobre nuevas opciones con respuestas promisorias; estos agentes se dividen en esteroideos y no esteroideos, según se unan irreversiblemente (exemestane) o de manera reversible (anastrozol o letrozol) a la enzima de la aromatasas.

Los ensayos fase II y III que comparan TMX contra IA muestran un claro beneficio clínico a favor de los IA. Existe la posibilidad de una ausencia de resistencia cruzada entre los IA; sin embargo, se cuenta ya con exemestane como tercera línea en pacientes que han fallado a otros IA (7-10).

El fulvestran (Faslodex), es el primer agente de una nueva

Continúa en la página 6

Papilomatosis respiratoria recurrente

Gabriel Tona-Acedo y Kuauhyama Luna-Ortiz, Departamento de Cabeza y Cuello,

Instituto Nacional de Cancerología.

La neoplasia benigna de laringe más común es la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), con una prevalencia de 3 a 5 casos por cada 100 mil habitantes. Los pacientes pueden ser pediátricos o adultos, y puede haber casos pediátricos que persisten en la edad adulta. Es la neoplasia laríngea más frecuente en niños y por razones aún no definidas, tiene una preponderancia y agresividad marcadas en este grupo de pacientes, en especial en menores de 3 años. La enfermedad se ha observado en pacientes desde el nacimiento hasta por arriba de la novena década de la vida.

El agente causal es el virus del papiloma humano (VPH). De los 90 subtipos conocidos, sólo los subtipos 6, 11 y raramente el 16 y 18 son causantes de la PRR. El mecanismo de transmisión ha sido un tema de constante debate. Desde 1956 se relacionó la presencia de condiloma acuminado (verruca) materno genital con la PRR en niños, ambos causados con mayor frecuencia por VPH subtipos 6 y 11, lo que llevó a los investigadores a pensar en la transmisión vertical durante el parto. Sin embargo, se ha determinado que sólo 7 de cada mil niños nacidos de madres con historia de condilomas resultan con PRR de acuerdo con estudios epidemiológicos. De igual forma, sólo del 30 al 60 por ciento de las madres de pacientes con PRR tienen historia de condilomas. Se ha observado que el trabajo de parto de más de 10 horas en madres con condilomas duplica el riesgo de infección al producto y ha sido posible detectar el DNA del VPH en la orofaringe de niños con madres con condilomas durante varias semanas. Estos niños no necesariamente desarrollan PRR. Por lo anterior, durante muchos años se ha recomendado que, ante la presencia de condilomas en una mujer embarazada, la cesárea sea el método elegido para la obtención del producto. Sin embargo la indicación de cesárea es controvertida, ya que numerosos estudios realizados no han demostrado protección de este procedimiento contra la PRR y algunos bebés, a pesar de ser obtenidos por cesárea, han desarrollado PRR.

En los pacientes con PRR que inician en edad adulta, se ha sugerido la asociación de prácticas sexuales orales con un riesgo alto de adquirir la enfermedad; sin embargo, no se ha demostrado su implicación definitiva en la patogénesis de estos casos. También se ha detectado el virus en el humo producido por el láser durante las resecciones, pero hasta la fecha no hay casos de transmisión de PRR en trabajadores de la salud.

Las manifestaciones clínicas típicas se desarrollan en la medida en que el VPH induce la formación de lesiones exofíticas. El cuadro puede iniciar con disfonía progresiva y evolucionar hasta presentarse estridor y dificultad respiratoria que pone en peligro la vida del paciente. Todo niño que presente disfonía de más de 2 a 3 semanas, debe ser explorado con laringoscopia flexible. Los mecanismos por los cuales el VPH produce estas lesiones no están definidos. La sola presencia del VPH 6 u 11 no es

suficiente, ya que se ha demostrado que en células normales alejadas de los sitios con papilomas se puede obtener el genoma del VPH.

Claramente hay otros factores (inmunidad del paciente, tiempo y volumen de exposición al VPH, trauma local) que son determinantes para el desarrollo de PRR. Es probable que la mayoría de las personas hayan estado expuestas o infectadas con VPH de bajo riesgo casi en la misma medida que a los rinovirus.

Hay hallazgos que sugieren que la modulación inmunológica puede tener un papel en la persistencia del VPH. Una posibilidad es que exista una inhabilidad para presentar antígenos virales en las moléculas de los complejos principales de histocompatibilidad. Los factores inmunológicos en la PRR continúan en estudio. Si bien las lesiones se pueden encontrar en cualquier sitio de las vías aéreas desde la cavidad nasal hasta el parénquima pulmonar, principalmente se desarrollan en las zonas donde hay transición de epitelio ciliado a escamoso.

Otra consideración agregada en la PRR es su potencial de malignización, lo que está en relación con el subtipo de VPH que cause la infección y a la presencia de otros cofactores como el tabaquismo, la irradiación, la coinfección por otros virus y las alteraciones inmunológicas. En los casos de infecciones por VPH6 los casos de malignización son anecdóticos y usualmente tienen historia de irradiación. Las infecciones por VPH 11 se asocian con un curso más agresivo, mayor incidencia de traqueostomía, malignización y mortalidad. Actualmente se considera al VPH 6 como de bajo riesgo de malignización, al VPH 11 de riesgo moderado y a los VPH 16 y 18 de alto riesgo.

Existen varios tratamientos adyuvantes usados con éxito, pero ninguno ha sido curativo. Se utilizan cuando el paciente requiere más de 4 resecciones quirúrgicas al año o si hay diseminación distal múltiple de la enfermedad.

El interferón alfa2a tiene actividad antiviral en varias fases de la replicación viral y se aplica vía subcutánea. En varios estudios clínicos se ha demostrado su eficacia pero, se ha observado un efecto de rebote cuando se suspende el tratamiento. Sus efectos adversos incluyen complicaciones neuropsiquiátricas, supresión de médula ósea, neutropenia, trombocitopenia, insuficiencia renal, disfunción cardíaca o alopecia. Su eficacia es mayor en los casos de PRR producidos por VPH 6.

El ácido retinoico se ha utilizado por su acción al afectar la madurez epitelial y la habilidad del DNA del VPH para estimular el crecimiento papilomatoso en la capa epitelial de la mucosa de la vía aérea, pero no ha demostrado una respuesta significativa.

Continúa en la página 4

Cáncer, genes y ambiente

Patricia Ostrosky, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIBm.

En 1775 Percival Pott describió que los tumores que los niños que limpiaban las chimeneas presentaban en el escroto, eran producto de la acumulación de hollín (mezcla de alquitranes e hidrocarburos policíclicos) en esta región de los genitales masculinos. Este no sólo fue el primer cáncer de origen ambiental que se describió, sino también el primero que logró prevenirse tan sólo con medidas higiénicas.

El cáncer es una enfermedad genética, ya que se debe a la alteración de los genes, pero sólo cuando las mutaciones ocurren en las células germinales (óvulos y espermatozoides) el cáncer es hereditario; es decir, se transmite de una generación a otra. Cuando las mutaciones ocurren en las células somáticas (todas las demás que no son germinales), el cáncer se conoce como esporádico y no se transmite a la descendencia.

Se estima que alrededor del 10 por ciento de los casos de cáncer son hereditarios y que el 90 por ciento restante corresponde a los llamados esporádicos y que se deben a la

Papilomatosis respiratoria...

Viene de la página 3

El indol-3-carbinol/diindolimetano (I3C/DIM) es un componente derivado de vegetales crucíferos como el brócoli y la coliflor que al exponerse al ambiente ácido del estómago se transforma en metabolitos estrogénicos que han mostrado un efecto antipapiloma, pues se crea un ambiente celular adverso para el VPH.

El cidofovir es un nucleótido análogo de la citosina que ha demostrado un potente efecto antiviral contra una gran variedad de virus. Su acción bloquea la replicación de DNA mediante su incorporación al genoma. Por ello actúa preferentemente en las células con rápida división. Aunque puede ser administrado sistémicamente, en el caso de la PRR se utiliza mediante inyección local en la laringe. Hay estudios que reportan resultados alentadores; no obstante, recientemente se ha reportado un efecto de rebote.

Actualmente hay mucho interés en el desarrollo de vacunas para la PRR. Se han realizado estudios con una proteína de fusión recombinante llamada HspE7 que consiste en la unión de 638 aminoácidos derivados de la proteína Hsp65 (heat shock protein 65) de *Mycobacterium bovis* unidos a la proteína E7 del VPH 16. Hay estudios que sugieren que con la aplicación de esta vacuna el número de eventos quirúrgicos anuales disminuyen. Al parecer el VPH evade el sistema inmune pues su replicación ocurre en la capa más externa de las membranas mucosas y sólo se producen pequeñas cantidades de proteínas virales. La respuesta citotóxica de los linfocitos T también es necesaria para combatir el VPH y debería considerarse en el desarrollo de las vacunas. Otra modalidad terapéutica que se está estudiando es la terapia genética. En un estudio, la transferencia del gen HSV-1TK del virus del herpes simple a células infectadas por VPH 16 ha resultado en muerte celular,

interacción de genes que confieren susceptibilidad a factores ambientales. La edad y la duración de la exposición son factores importantes en el proceso de inducción de cáncer por factores ambientales. De todos los individuos que se exponen a un carcinógeno, sólo una fracción desarrolla cáncer; por ejemplo: entre 10 fumadores empedernidos, sólo 2 ó 3 desarrollarán cáncer de pulmón, y de 100 trabajadores que se exponen a cloruro de vinilo, tres serán los que presentarán cáncer en el cerebro. Sí de todos los individuos que se exponen a dosis equivalentes de un carcinógeno, tan sólo una fracción desarrolla cáncer, entonces las diferencias dependen del individuo y su entorno; es decir, pueden deberse a la exposición a otros carcinógenos, a agentes quimioprotectores o a genes que confieren susceptibilidad a desarrollar cáncer. La predisposición genética no es el factor etiológico del cáncer, sino la combinación de los genes de susceptibilidad con los factores ambientales (recuadro 1).

Continúa en la página 15

lo cual sugiere que puede ser una estrategia terapéutica factible.

La resección quirúrgica de los papilomas es un tratamiento paliativo ante la ausencia de un tratamiento médico curativo. Por más de 30 años el láser de CO₂ se ha utilizado para la resección de papilomas y se había considerado como el método de elección para el manejo quirúrgico. El láser de CO₂ tiene las desventajas de producir una lesión térmica al tejido circundante, representar un costo elevado, existir riesgo de incendio en la vía aérea por la presencia de anestésicos inflamables o sustancias volátiles y, potencialmente, un tiempo quirúrgico mayor. En la actualidad se han desarrollado otros instrumentos como el microdebridador, que incorpora un sistema de succión que tracciona los papilomas y los separa del tejido subyacente, haciendo más fácil la remoción precisa de la mucosa enferma. El equipo evita la lesión térmica del tejido circundante que provoca el láser y reduce los costos. Se están realizando estudios comparativos que hasta la fecha sugieren que el microdebridador ofrece menor tiempo de recuperación en la calidad postoperatoria de la voz y menor tiempo quirúrgico que con el láser de CO₂. Por ello, un mayor número de médicos ha optado por elegir el microdebridador como la técnica quirúrgica de primera elección en los casos de PRR, aunque se requiere aún de estudios comparativos a largo plazo.

Como vemos, si bien la PRR es una enfermedad que aún dista de ser curable, hay líneas de investigación que alientan a encontrar nuevas formas de tratamiento conforme entendemos más la patogénesis de este padecimiento. Mientras tanto, los procedimientos quirúrgicos se desarrollan en un intento por mejorar la calidad de vida y evitar mayores secuelas funcionales que los papilomas y las resecciones de los mismos producen especialmente en los pacientes pediátricos.☼

Dieta y cáncer

Alejandro Mohar, Instituto Nacional de Cancerología-Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

En un artículo pionero sobre la epidemiología del cáncer, Richard Doll y Richard Peto propusieron en 1981 las posibles causas de esta enfermedad [1]. Su hipótesis se basó en la observación del patrón de incidencia de cáncer en varios países. Años antes, en 1964, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había concluido que los tumores más frecuentes eran el resultado de “factores ambientales”, como carcinógenos en el medio ambiente, factores hormonales y deficiencias dietéticas.

Consumo de grasa saturada

Algunos estudios realizados en los años ochenta indicaron que la reducción del consumo de grasa total tendría impacto en la incidencia de cáncer. Sin embargo, trabajos prospectivos en gran escala han mostrado una asociación mucho menor a la propuesta inicialmente. En cáncer de colon, su asociación con



ingesta de grasa de origen animal ha sido observada en estudios prospectivos y, de casos y controles; no obstante, esta asociación apunta a ciertos componentes de la carne roja más que el contenido en grasa *per se*. En contra de esta asociación, está también el hallazgo de la actividad física como factor protector para cáncer de colon. En el momento actual, la evidencia epidemiológica más sólida se encuentra en el consumo de grasa animal y el riesgo para cáncer de próstata, en particular, la variante agresiva de esta neoplasia. Pese al gran número de estudios sobre la asociación de grasas y cáncer, las conclusiones son tentativas y poco consistentes; ello se explica debido al complejo proceso de las enfermedades neoplásicas y las décadas que conlleva la carcinogénesis. Sin embargo, se puede señalar que dado que el exceso de tejido adiposo incrementa el riesgo para el desarrollo del cáncer y de las enfermedades cardiovasculares, el equilibrio entre el consumo de calorías y la actividad física es un elemento central para la prevención de enfermedades crónico-degenerativas.

Fibra dietética y cáncer

La fibra dietética se define como el remanente de las células vegetales ingeridas que resiste la desintegración por enzimas digestivas y consiste en polisacáridos estructurales, ligninas, lípidos no digeribles como ceras y oligoelementos, sales minerales y enzimas unidas a la pared vegetal y por lo tanto, no disponibles para las superficies de absorción del intestino. La asociación entre fibra dietética y el riesgo de cáncer ha sido tema de numerosos estudios epidemiológicos. Esta asociación se ha observado para cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de mama y adenomas colorrectales, y ha sido explorada mediante estudios prospectivos, caso/control e inclusive ensayos clínicos [2-6].

Estudios más recientes utilizando mejores instrumentos para información dietética, han señalado que no existe un papel importante de la fibra dietética en la prevención del cáncer [6]. Esta relación inicial, originada en mucho por amplios estudios de tipo retrospectivo, se debe a la presencia de sesgos de memoria en el consumo dietético y la ausencia de control para diversos factores de confusión.

Frutas y verduras



Doll y Peto propusieron que hasta el 70 por ciento de los cánceres en países como Estados Unidos de América son prevenibles con modificaciones de la dieta [1]. Las frutas y verduras contienen altas concentraciones de antioxidantes y minerales; también fibra, potasio, carotenoides, folatos, vitamina C y otras. En 1997, un reporte de la *World Cancer Research Fund* llegó al consenso con base en la evidencia acumulada, que existe un patrón consistente que indica que la dieta rica en vegetales y frutas disminuye el riesgo de una gran variedad de tumores malignos [7]. La mayoría de esta información provenía

Continúa en la página 12

VI Feria del Empleo UNAM

Sistema Universitario de Bolsa de Trabajo

¿eres alumno
de los
últimos semestres,
egresado
de licenciatura o
posgrado de la
UNAM?

asiste

12 y 13 de septiembre
Estacionamiento para Aspirantes
Av. del IMAN s/n, Ciudad Universitaria

regístrate

www.dgose.unam.mx

INFORMES

- Servicio de bolsa de trabajo de tu facultad o escuela
- Centro de Orientación Educativa (COE)
Circuito Escolar entre las Facultades de Arquitectura e Ingeniería frente a Las Islas, C.U.



SECRETARÍA DE SERVICIOS
A LA COMUNIDAD
DIRECCIÓN GENERAL DE
ORIENTACIÓN Y SERVICIOS
EDUCATIVOS



Hormonoterapia, primer tratamiento blanco ... Viene de la página 2

clase de antiestrógenos “puros”. Es un desregulador del RE, sin actividad agonista y, en ensayos clínicos tempranos, se muestra que es efectivo en cáncer de mama resistente a Tamoxifen (11). En segunda línea, cuando se ha comparado con los IA, muestra mayor beneficio clínico y una duración mayor en la respuesta. Los agonistas LHRH en mujeres pre o perimenopáusicas han mostrado que cuando se combinan con TMX son superiores a los agonistas LHRH solos (12).

Quimioprevención

La adyuvancia es una forma de prevención. En pacientes de alto riesgo, portadoras de cáncer de mama familiar o cáncer de mama hereditario, el empleo de HT con TMX o IA es una alternativa a la mastectomía profiláctica.

En conclusión, TMX continúa siendo el tratamiento de elección para mujeres premenopáusicas y los IA para las postmenopáusicas. La resistencia a la primera terapia de hormonas no evita la respuesta a una segunda o tercera línea de HT. Se siguen investigando nuevas y efectivas alternativas de hormonoterapia sola o en combinación con otras terapias blanco,

además de construir un perfil genómico que permita caracterizar a las pacientes con cáncer de mama y RH +. ☼

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- **Batson GT.** *Lancet* 1896; 2: 104-7.
- 2.- **Clemons M, Goss P.** *N. Engl. J. Med* 2001; 344 (4): 276-85.
- 3.- **AstraZeneca Pharmaceuticals Ltd.** Available form URL: <http://www.astrazeneca.com> (Accessed 2005 jul 4)
- 4.- **Buzdar AU.** *Sem. Oncol.* 2003; 30 (5 suppl. 16)
- 5.- **Fossati R, et al.** *J. Clin. Oncol.* 1998; 16:3439-3460).
- 6.- **Henderson CI.** *Breast Diseases.* 2nd Edition, 1991.
- 7.- **Nabholtz et al.** *J. Clin. Oncol.* 2000; 18:3758.
- 8.- **Bonnaterre et al.** *J. Clin. Oncol.* 2000; 3748.
- 9.- **Mourisend et al.** *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2596 and SABSC 2001.
- 10.- **Paridsens et al.** *Proc. Am Soc. Clin. Oncol.* 2000; 19: 83A Abstrac 316.
- 11.- **Osborne CK, et al.** *J. Natl. Cancer Inst.* 1995, 87: 746-750.
- 12.- **Klijn JGM, et al.** *J. Clin. Oncol.* 2001; 19:343-53.

Biobytes

El Portal de Biomédicas cumple 10 años

La página Web del Instituto entró en operación hace 10 años. Entonces el NIC UNAM todavía no existía y fue necesario entrar en contacto con la persona que tenía a su cargo el NIC (Network Operation Center) México para obtener la dirección www.biomedicas.unam.mx. Esta persona estaba en la Universidad de las Américas y publicaba una página donde aparecían, como un punto sobre el mapa de México, cada uno de los servidores Web que estaban en operación. Sobre la Ciudad de México se mostraba un círculo agrandado y allí un punto mayor: era la UNAM, y al hacer click sobre ella, aparecía un mapita. Allí estaba Biomédicas, flasheando, porque era un nuevo sitio Web.

Hoy en día hasta la impresora trae un sitio Web incluido, pero entonces cada nuevo portal ameritaba un letrero con luces intermitentes. En estos diez años, el avance del Internet ha sido asombroso, pero también es notable el avance que ha tenido nuestro sitio. Recuerdo al menos cinco diseños o remodelaciones, desde el diseño original –muy austero– para luego pasar por un diseño lleno de applets de Java que se movían o contorsionaban; luego un diseño más sobrio tipo periódico –esos diseños, quizás no muy afortunados, fueron hechos por quien esto escribe–, después otro diseño, también tipo periódico pero más logrado –obra de mi hijo Sebastián–, y el diseño actual, con una factura claramente más profesional, obra de la empresa Pixel y Punto Editorial S.A. Este diseño seguramente durará varios años.

También ha avanzado mucho la programación del portal. Al principio, la programación era CGI y la información se capturaba en archivos de texto. Las primeras bases de datos,

que aparecieron después eran de Access y ya se accionaban mediante páginas ASP programadas con VBScript. Sin embargo, las páginas eran estáticas, pero cuando adquirimos SQL Server migramos las bases de datos a este entorno mucho más eficiente y fue posible almacenar las páginas de la *Gaceta Biomédicas* en la base de datos. Actualmente las páginas de los investigadores se almacenan en SQL Server, lo que permite que cada quien pueda modificar su propia página. Por cierto, las páginas en que hay que proporcionar una contraseña para identificar al usuario son páginas https y, por lo tanto, son seguras como las del banco. Tienen un certificado oficial, por lo que no nos advierten de un certificado desconocido, como las del correo electrónico. La misma página https está escondida dentro de unos frames, por lo que no resulta evidente.

Es en aspectos de programación donde más tenemos que avanzar en los próximos meses y años. En los próximos meses habrá que mejorar el desempeño de diversos programas que ya se están usando pero que tienen problemas obvios, como tener que entrar y salir después de cada operación. También hay desarrollos listos para implementarse y otros que requieren afinar algunos detalles o mejorar su capacidad de gestión. En los próximos años hay que avanzar en hacer que el portal de Biomédicas pueda ser el conducto para interrelacionar a los investigadores con la administración y los servicios administrativos, y para captar toda la información académica del Instituto e integrar un Data Warehouse académico. ☘

Jorge Limón-Lason. jlimon@biomedicas.unam.mx



Universidad Nacional Autónoma de México

- Dr. Juan Ramón de la Fuente / Rector
- Lic. Enrique Del Val / Secretario General
- Mtro. Daniel Barrera / Secretario Administrativo
- Dr. René Drucker / Coordinador de la Investigación Científica
- Dr. Juan Pedro Laclette / Director del IIBM
- Gaceta Biomédicas
- Rosalba Namihira / Directora
- Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi / Editores
- Sonia Olgún / Reportera

GACETA BIOMÉDICAS, órgano informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIBM. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Oficinas: Planta baja del Edificio B del IIBM, Circuito Escolar Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5616- 0524. Impresión: Editoriales de México, S.A. de C.V. (División Comercial) Chimalpopoca 38, Col. Obrera, C.P. 06800, México, D.F. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 001911/97 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Editores: Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi. Tiraje de 4 mil 500 ejemplares. Información disponible en: www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm. Responsable de la edición electrónica: Jorge Limón-Lason.

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Rosalba Namihira, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: namihira@biomedicas.unam.mx. Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. □

1^{er} Anuncio



Instituto Nacional de Medicina Genómica
Sociedad Mexicana de Medicina Genómica

invitan al

II Congreso Nacional de Medicina Genómica

México D.F., 25 al 27 de octubre de 2006

Presidentes del Congreso
Dr. Gerardo Jiménez Sánchez
Dr. Francisco Bolívar Zapata

Comité Organizador

Dr. Santiago March Mifaut, Coordinador
Lic. José Bedolla Castro
Mtra. Victoria Castellanos Xolocotzi
Ing. Carlos Dávila García
Lic. Alejandro López Franco
Lic. Mariana Salazar Hernández
Lic. Verónica Saucedo Zenteno
Act. Cuauhtémoc Valdés Olmedo
Dra. Ma. Teresa Velasco Jiménez
Ing. Isaac Vera Ramírez

Comité Científico

Dra. Rocío Ortiz López, Presidente
Dr. Miguel Cruz López
Dra. Laura del Bosque Plata
Dr. Luis Figueroa Villanueva
Dr. Alfredo Hidalgo Miranda
Mtro. César Lara Alvarez
Dr. Alejandro Sweet Cordero
Dra. Astrid Rasmussen Almaraz
Dra. Irma Silva Zolezzi

Comité Asesor

Dr. Guillermo Soberón, Presidente
Dr. Gustavo Chapela Castañares
Dr. Emilio García Procal
Dr. Juan Pedro Lacleite San Román
Lic. Antonio López de Silanes
Lic. Carlos Eduardo Represas
Dr. José Narro Robles
Dr. Manuel Ruiz de Chávez
Dr. Jaime Sepúlveda Amor
Dr. Misael Uribe Esquivel

Conferencias magistrales

Biología de sistemas, medicina genómica y el futuro en el cuidado de la salud
Dr. Leroy Hood
Institute of Systems Biology
Seattle, WA, EUA

Estructura del mapa de haplotipos en el genoma humano
Dra. Stacey Gabriel
The Broad Institute
MIT - Harvard University
Boston, MA, EUA

Implicaciones raciales y étnicas en la práctica médica
Dr. Neil Risch
University of California in San Francisco
San Francisco, CA, EUA

Genómica de la obesidad humana
Dr. Philippe Froguel
Institut Pasteur
Lille, Francia

Bases genómicas de las enfermedades cardiovasculares
Dr. Stephen Liggett
University of Maryland
Baltimore, MD, EUA

Análisis de expresión en la investigación genómica en cáncer
Dr. Patrick O. Brown
Stanford University
Stanford, CA, EUA

Conferencias magistrales

Medicina genómica: Tendencias emergentes en ética
Dra. Ellen Wright Clayton
Vanderbilt University
Nashville, TN, EUA

Predisposición genómica a las adicciones
Dr. George R. Uhl
National Institute of Drug Addictions
National Institutes of Health
Baltimore, MD, EUA

Farmacogenómica y terapéutica individualizada
Dr. William E. Evans
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, TN, EUA

Proteómica: Una ventana hacia la función y disfunción en biología
Dr. Daniel C. Liebler
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, TN, EUA

Integrando genética, genómica y biología hacia una medicina mas individualizada
Dr. Jeffrey Trent
Translational Genomics Research Institute (TGen)
Phoenix, AZ, EUA

Symposia
Trabajos libres
Panel de expertos



	Hasta el 1 de agosto	A partir del 2 de agosto
Profesionistas	\$1,400	\$1,600
Estudiantes**	\$800	\$1,000
Socio de la SOMEGEN*	\$800	\$800
Profesor emérito**	\$100	\$150
Investigador emérito**	\$100	\$150

*Con pagos al corriente
**Con acreditación oficial correspondiente

Sede
Hotel Royal Pedregal****
Periférico Sur No. 4363
Col. Jardines en la Montaña
México D.F. 14210
México
Tel. + 52 (55) 5449 - 4000
Fax + 52 (55) 5845 - 7964
Tarifa especial a participantes del Congreso (Código: INMEGEN)
\$1,080 por noche (1 ó 2 personas)
Persona extra \$200 por noche
Máximo 4 personas por habitación
Lunch \$120 por día
(Limitado a 200 congresistas)

Informes
Lic. Mariana Salazar
Instituto Nacional de Medicina Genómica
Periférico Sur No. 4124, Torre Zafiro II, 6to. Piso
Col. Jardines del Pedregal
México D.F. 01900
México
Tels. + 52 (55) 5350 -1992 / 1981
Fax + 52 (55) 5350 -1980
congreso@inmegen.gob.mx

Inscripciones y registro de trabajos libres en:
www.inmegen.gob.mx

Traducción simultánea

Precios en pesos mexicanos

Cupo limitado estrictamente a 750 participantes

La inestabilidad cromosómica en cáncer

Diddier Prada y Luis A. Herrera, Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología/Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Uno de los puntos críticos del ciclo de vida de una célula es la segregación del material genético que ha sido duplicado durante la fase de síntesis. La condensación cromosómica y posterior segregación de las cromátidas hermanas es un proceso que debe estar coordinado y controlado de manera precisa, ya que de no ser así, la vida de una célula puede cambiar tan drásticamente que su muerte podría ser considerada como un final feliz. Si la célula logra sobrevivir, su material genético puede estar sometido a alteraciones que generan una gran inestabilidad.

La inestabilidad cromosómica (IC) es un fenómeno durante el cual se ganan o pierden cromosomas completos mientras la célula se divide, lo que conduce a una condición conocida como aneuploidia. Theodore Boveri, el eminente patólogo alemán, observó este fenómeno en células cancerosas hace ya más de un siglo (1); hoy en día sabemos que casi todos los tipos de cánceres presentan algún grado de aneuploidía, que puede variar incluso entre las células de un mismo tumor. La IC juega un papel muy importante en la diversificación celular a lo largo de la carcinogénesis, conduciendo a la supervivencia de las clonas más resistentes a las condiciones de su entorno. De manera que se ha asociado a la aneuploidia con la generación y la agresividad de la célula cancerosa, así como con su resistencia a los medicamentos quimioterapéuticos y, por lo tanto, con un peor pronóstico en los pacientes con cáncer (2).

La IC parece contribuir de varias maneras al proceso de malignización e invasividad de las células. Algunos trabajos han sugerido que la IC genera pérdida de la variación de los alelos en genes supresores de tumores. Igualmente, algunos patrones

de reordenamientos cromosómicos han demostrado ser predictores de agresividad, respuesta clínica y respuesta a quimioterapéuticos, así como del pronóstico general de los pacientes. El análisis de algunos pólipos extremadamente pequeños, lesiones algunas veces precancerosas, muestra altos niveles de pérdidas alélicas aleatorias, indicando un importante grado de IC en etapas tempranas de la formación de tumores. Por otra parte la IC también puede contribuir a amplificar un

oncogene al duplicar el cromosoma del que forma parte.

Dada la complejidad del proceso de segregación del material genético que se ha duplicado, podemos afirmar que cualquier alteración en este evento puede derivarse en la formación de aneuploidias. En general se pueden considerar dos grupos de factores causales de aneuploidias, aquellos derivados de alteraciones en la maquinaria de la segregación cromosómica, incluyendo a las proteínas involucradas en el punto de monitoreo de la mitosis y, por otro lado, las altera-

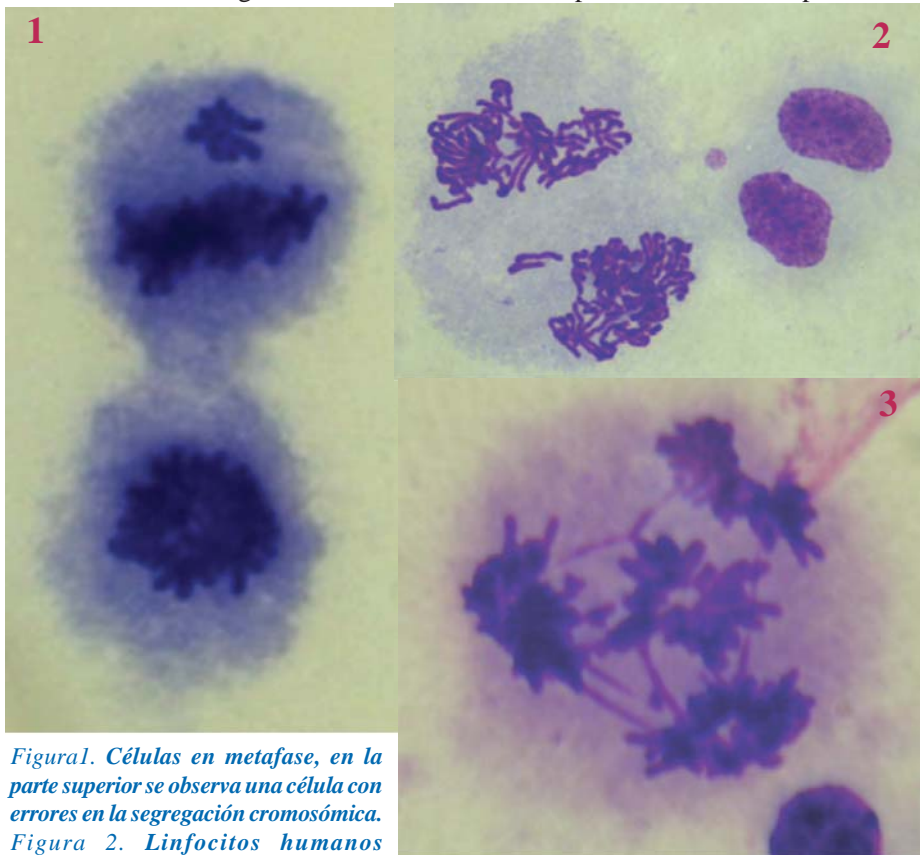


Figura 1. Células en metafase, en la parte superior se observa una célula con errores en la segregación cromosómica.


Figura 2. Linfocitos humanos expuestos a radiación gamma. A la izquierda un linfocito al inicio de la telofase con un cromosoma rezagado (inferior). A la derecha una célula binucleada con micronúcleo.

Figura 3. Célula tetrapolar con múltiples puentes anafásicos.


ciones en estructuras cromosómicas.

Las alteraciones en la segregación cromosómica suelen ser producto de husos multipolares (lo que produce células con distinto número de cromosomas), defectos en la separación física del citoplasma en dos células hijas durante la división celular (citocinesis), amplificación del centrosoma, defectos en la unión de cromátidas hermanas, defectos en la adhesión de los microtúbulos o de modificaciones en la respuesta del punto de monitoreo de mitosis. El punto de monitoreo de mitosis es

Continúa en la página 10



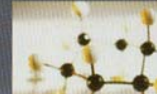
BioFARMACÉUTICA 2006
5 - 8 DE SEPTIEMBRE



Foro Latinoamericano de Exposición y Actualización

Centro de Desarrollo **CANIFARMA**

Convocatoria a Vinculación Científica con la Industria



PABELLÓN VINCULACIÓN SECTOR INVESTIGACIÓN-SECTOR INDUSTRIAL
¡Por la Innovación en la Industria Farmacéutica y Biotecnológica!

BASES

Podrán participar los investigadores que hayan realizado proyectos científicos con viabilidad de **DESARROLLO COMERCIAL** (patentable o patentados).

ÁREAS: Síntesis Química, Productos Naturales, Biotecnología, Agentes Diagnósticos, Investigación Clínica, Innovación Farmacéutica y Desarrollo Tecnológico.

MODALIDADES: Cartel y Presentación personal a Industriales del Sector durante los días del evento (Previo Convenio de Confidencialidad y Agenda de Cita)

RESÚMENES

- El resumen del proyecto (se manejará de manera confidencial y si es necesario con información codificada) deberá enviarse por e-mail a la dirección: eperez@cedecan.org.mx
- Las secciones a incluir serán:

Título del proyecto "en negritas" Autor o autores (señalando con asterisco al autor principal) Institución Dirección y correo electrónico Tipo de letras: Arial 12 puntos El resumen deberá tener una extensión máxima de tres cuartillas	Contenido: Introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusión (Se deberá indicar el alcance del proyecto, tipo de industria a la que va dirigido, en que fase de estadio se encuentra el proyecto y si el proyecto ya está patentado o es patentable)
--	---
- Si el investigador lo requiere, se firmará Convenio de Confidencialidad.
- La fecha límite de recepción de resúmenes es el 15 de agosto.
- La notificación será enviada al autor responsable antes del día 25 de agosto.

NOTA: CONACYT tendrá una oficina de asesoría junto al Pabellón de Vinculación
CONTACTO: QFB Emma Pérez Tel:(55) 26 52 10 11 eperez@cedecan.org.mx

La inestabilidad cromosómica...
Viene de la página 9

una cascada de señalización que detiene el ciclo celular en metafase cuando alguno de los cromosomas no está apropiadamente unido al huso mitótico. Muchos tumores tienen disminuida la respuesta en este punto de monitoreo, incluso, las células con IC no se detienen en mitosis de la misma manera que lo hace una célula normal cuando se expone a una sustancia que altera la polimerización de los microtúbulos. Modelos animales con puntos de monitoreo deficientes presentan un aumento en la formación de tumores espontáneos o inducidos. Inicialmente se pensó que las mutaciones de los genes de este punto de monitoreo serían la respuesta, sin embargo, no es muy frecuente la presencia de mutaciones en dichos genes en células cancerosas. Existen alteraciones en los niveles de las proteínas, principalmente por cambios en la regulación transcripcional por productos de oncogenes o genes supresores de tumores.

Algunas estructuras cromosómicas también se han relacionado con la IC vista en las células cancerosas, como son los extremos de los cromosomas, conocidos como telómeros, las regiones subtelo méricas, los centrómeros y las regiones pericentroméricas. Pérdidas en la función de estas estructuras pueden resultar en múltiples aberraciones cromosómicas, así como en propagación de la inestabilidad cromosómica de un cromosoma a otro.

Nosotros consideramos que la aneuploidia puede ser también resultado de fenómenos epigenéticos, es decir, factores celulares heredables que no dependen de la secuencia del genoma, complementados por eventos genéticos como las mutaciones. Los cambios epigenéticos involucran a las modificaciones de las proteínas que forman la cromatina, como las histonas, así como a la metilación de las citosinas en el DNA (3). Muchas de estas modificaciones epigenéticas pueden ser inducidas por factores nutricionales, exposiciones ambientales, radiación, infecciones virales, procesos inflamatorios crónicos y por el envejecimiento normal, factores usualmente asociados a cáncer (4).

En general podríamos afirmar que la IC no tiene una sola causa, pero sí puede ser el final común de muchos daños tanto genéticos como epigenéticos y debe considerarse como un factor muy importante en la generación del cáncer.

Referencias:

- Boveri T. *Zur Frage der Entstehung Maligner Tumoren*. Jena: Gustav Fischer Verlag. 1914.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model of colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
- Feinberg AP. The epigenetics of cancer etiology. *Sem. Can. Biol.* 2004; 14: 427-432.
- Ushijima T, Okochi-Takada E. Aberrant methylation in cancer cells: Where do they come from? *Cancer. Sci.* 2005; 94: 206-211.

Premio Panamericano **BIMBO** 2006

En Nutrición, Ciencia y Tecnología de Alimentos

Grupo Bimbo, en su continuo compromiso con la salud y bienestar de la comunidad, invita a los investigadores a presentar trabajos realizados en:

● **Nutrición
Humana**

● **Tecnología
de alimentos**

Categorías:

● Profesional

Premio: \$ 5,000.00 dólares por área

● Juvenil

Premio: \$ 2,000.00 dólares por área

En las siguientes zonas:

- Estados Unidos de América
- México
- Centroamérica
- Sudamérica

Todos los trabajos deberán ser registrados en la página de Internet
<http://premiopanamericano.grupobimbo.com> a partir
del 1° de enero y hasta el 15 de septiembre de 2006.

No se aceptarán propuestas que no sean registradas a través de este sitio web. En esta misma página puedes obtener mayores informes sobre la convocatoria completa, los temas y las bases de este premio.



Dieta y cáncer...

Viene de la página 5

de estudios caso/control; con la aparición de los resultados de estudios prospectivos, esta asociación se ha debilitado sustancialmente. Estos hallazgos aparentemente contradictorios se explican por la serie de limitaciones que presentan los estudios de caso/control.

Lo anterior, aunado a los datos de ensayos clínicos, pone en evidencia que hoy en día el consumo de frutas y vegetales y algunos de sus micronutrientes, no representan una opción para la prevención del cáncer.

Quimioprevención

Una alternativa reciente en la lucha contra el cáncer es la quimioprevención. Definida como una intervención farmacológica con nutrientes específicos que suprimen o revierten el proceso carcinogénico o detienen el cáncer invasor. Un buen número de ensayos clínicos quimiopreventivos han identificado a los retinoides, beta-carotenos, alfa-tocoferol y selenio como posibles candidatos para prevenir el cáncer. Sólo a través del desarrollo de ensayos clínicos II y III podremos definir el verdadero valor de estos micronutrientes en el esfuerzo para prevenir el proceso de carcinogénesis. ☞

Bibliografía

1. Doll R, & Peto R. *The causes of cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today* (Oxford University Press, New Cork, 1981).
2. Mai V, Flood A, Peters U, et al. Dietary fibre and risk of colorectal cancer in the Breast Cancer, Detection Demonstration Project (BCDDP) follow-up cohort. *Int. J. Epidemiol* 2003; 32:234-38.
3. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 82:561-5.
4. Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiological evidence. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 850:650-6.
5. Botterweck AA, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Vitamins, carotenoids, dietary fiber and the risk of gastric carcinomas: results from a

CÁTEDRA 2006-2007

INSTITUTO CIENTÍFICO PFIZER-PROGRAMA UNIVERSITARIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD EN EL ÁREA DE CÁNCER



El objetivo de la Cátedra será divulgar el conocimiento de frontera en el área oncológica entre la comunidad estudiantil y científica de la República Mexicana, para lo cual se seleccionará a un profesional cuyos méritos académicos lo hagan merecedor de esta Cátedra.

CONVOCATORIA

una de las dos becas otorgadas a los alumnos participantes en el proyecto de investigación. Se destinará un apoyo total de **\$600,000.00 M.N.** para la realización del proyecto de investigación asociado a la Cátedra; este recurso se otorgará en tres partes semestrales de **\$200,000.00 M.N.** cada una.

REQUISITOS:

1. Podrán concursar únicamente profesionales asociados a la UNAM, que estén dedicados al estudio del cáncer en áreas que pueden ser: clínica, social, epidemiológica y/o investigación básica.
2. Los candidatos deberán enviar su *curriculum vitae* completo (en versión español e inglés), que incluya fotocopia de sus trabajos publicados o proyectos de investigación aprobados, una breve descripción de sus logros en esta área y una carta de apoyo de la institución a la que pertenecen.
3. Y presentar, en español e inglés, una programación detallada de las actividades a desarrollar durante el periodo que sustente la Cátedra. La cual deberá cubrir los siguientes aspectos mínimos:

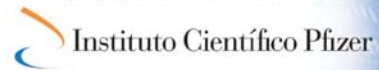
- a) Un proyecto de investigación donde participen al menos un alumno de pregrado y uno de posgrado.
- b) Impartir un curso de pregrado como responsable.
- c) Impartir un curso de posgrado como responsable.
- d) Participar en dos cursos de educación continua.
- e) Dictar tres Conferencias Magistrales organizadas por el Instituto Científico Pfizer y el Programa Universitario de Investigación en Salud, dos de estas Conferencias deberán ser impartidas en el interior de la república, con el fin de divulgar el conocimiento de frontera de su área de investigación.
- f) Escribir un libro de divulgación sobre su área de trabajo el cual será publicado por el Programa Universitario de Investigación en Salud en colaboración con una casa editorial mexicana.

5. La vigencia de la Cátedra será de 18 meses y no será prorrogable para quien la sustente.
6. El titular de la Cátedra se compromete a presentar dos informes escritos semestrales y uno final. Estos informes tanto financieros como académicos deberán ser avalados por la dependencia de adscripción. Mediante estos informes, la Comisión Técnica evaluará el cumplimiento del plan de trabajo y dictaminará la entrega de los recursos económicos subsecuentes.
7. La integración del Jurado Internacional será responsabilidad del Programa Universitario de Investigación en Salud y participarán cuatro profesionales de reconocido prestigio en esta área. La decisión del Jurado será inapelable, y en caso de que este considere que ningún candidato reúne los requisitos de excelencia requeridos, podrá declararse desierta la Cátedra en ese año y volver a convocarse al siguiente.
8. La Cátedra podrá suspenderse ante alguna de las siguientes circunstancias.
 - a) Dedicarse a otra actividad en donde no realice investigación oncológica.
 - b) Falta de presentación de informes semestrales o evaluación insatisfactoria.
 - c) Renuncia voluntaria, muerte o cualquier otra causa de fuerza mayor.
9. La fecha límite para la entrega de los documentos será el 8 de septiembre de 2006.

PREMIO:

4. El monto mensual asignado para el sustentante de la Cátedra será de **\$45,000.00**, se aplicará **\$25,000.00 M.N.** para honorarios del Catedrático y **\$10,000.00 M.N.** para cada

INFORMES: Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS) Edificio de Programas Universitarios Ubicado a un lado del Conjunto "D" de la Facultad de Química, Circuito de la Investigación Científica, 04510, Ciudad Universitaria. Tels. (01) (55) 5 616-27-36 y 5 622-52-20. Fax: (01) (55) 5 622-52-05 Correo electrónico: gamba@servidor.unam.mx <http://www.puis.unam.mx>



prospective study after 6.3 years of follow-up. *Cancer* 2000; 88:737-41.

6. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physician Network. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342:1156-60.
7. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, *Food, Nutrition And Prevention Of Cancer: A Global Perspective*. Washington American Institute for Cancer Research, 1997:216-225.

Las células madre embrionarias totipotenciales

Fernando Flores Guzmán & Jorge Paniagua Solís. Dirección de Investigación en Inmunotecnología, Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

La comunidad científica internacional ha manifestado recientemente reacciones encontradas tras el anuncio a mediados de julio del presidente de Estados Unidos, George Bush, que prohíbe el financiamiento federal destinado a la investigación científica de células madre embrionarias. Se dice que se interpusieron ideas religiosas o morales por encima de las necesidades científicas y de salud de ese país, provocando que investigadores estadounidenses criticaran duramente esta decisión, pues advirtieron que significará un retroceso biomédico para ese país, y además representará una desventaja competitiva con otros países. En contraste, en Bruselas, en el mismo mes de julio, la Unión Europea (UE) aprobó prorrogar el financiamiento con fondos públicos, de proyectos dedicados a la investigación con células madre embrionarias en países europeos autorizados para estas prácticas. De esta forma, los científicos europeos contarán con un presupuesto superior a 50 mil millones de euros para el periodo 2007-2013. Al mismo tiempo, la postura del presidente Bush representa una renovada oportunidad para investigadores asiáticos de Corea del Sur o China, cuyos gobiernos han decidido continuar apoyando estos proyectos de investigación, pese los recientes escándalos del científico surcoreano Woo-suk Hwang quien publicó dos artículos derivados de resultados fraudulentos en la prestigiada revista *Science* en marzo de 2004 y en junio de 2005.

La importancia de invertir en investigación de células madre embrionarias, también conocidas como células *stem* radica en que se podría encontrar cura o tratamientos mucho más eficaces a enfermedades crónicas como diabetes, cáncer, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, padecimientos cardiovasculares, o contribuir al desarrollo de la bioingeniería de la reconstrucción de tejidos afectados por quemaduras o reparación de epitelio corneal, debido a que estas células poseen la capacidad de autorrenovación, crecimiento indefinido e inducción de diferenciación celular dirigida, lo que abre la puerta para el desarrollo *in vitro* de múltiples tipos celulares y tejidos. El programa financiero de la UE excluye investigaciones sobre clonación humana con propósitos reproductivos y aquellas orientadas a modificar la herencia genética de seres humanos que “dejen huella en el ADN” hacia sus descendientes.

Es pertinente aclarar la existencia de cuatro niveles de células madre: 1^a) las células madre embrionarias totipotenciales, 2^a) las células madre pluripotenciales, 3^a) las células madre multipotenciales y 4^a) las células madre progenitoras unipotenciales. El primer nivel, corresponde a las células más primitivas, producto inmediato de la fecundación con capacidad de diferenciarse hacia todos los tejidos que forman los órganos de un organismo. Las células del segundo nivel se desarrollan aproximadamente en el cuarto día de la fertilización y pueden diferenciarse a cualquier tipo celular, excepto a células

totipotenciales y de la placenta. El tercer nivel celular se encuentra en la circulación periférica de un recién nacido y pueden ser recuperadas de sangre de la placenta colectada del cordón umbilical. El cuarto nivel celular puede originar solamente un tipo celular, por ejemplo, un célula progenitora eritroide se diferencia solamente a eritrocito, generando células terminales. Sin embargo, la reciente publicación de Larissa V. Rodríguez de la UCLA en la revista *PNAS* de los Estados Unidos de América, en la última semana de julio del presente año, describe que es posible la diferenciación de células progenitoras adiposas hacia células musculares, rompiendo el paradigma de células madre progenitoras 100 por ciento “comprometidas” a la unipotencialidad (1).

Por otro lado, también resulta importante aclarar, como ya se mencionó, que las células madre embrionarias totipotenciales, solamente se pueden obtener durante los primeros cuatro días después de la fertilización, justo en el momento en el que el cigoto se ha constituido como mórula para comenzar el proceso de segmentación de 2 hasta 32 blastómeros, y durante la posterior formación de la blástula, de 16 ó 32 blastómeros (68 h), organizándose en una capa periférica denominada trofoblasto. Los blastómeros del trofoblasto se multiplican rápidamente y se separan de las células centrales para conformar una cavidad entre el trofoblasto (futura placenta) y el embrioblasto (futuro individuo), llamado blastocele, adquiriendo el pre-embrión el nombre de blastocisto. Al efectuarse estas dos separaciones, las células de un blastocisto ya no son totipotentes, puesto que una sola de estas células ya no es capaz de generar un individuo completo. Las células de la masa celular interna del blastocisto ahora son células pluripotentes. En resumen: se inicia la gastrulación, posteriormente la organogénesis, para culminar en el feto y, al nacimiento, en el neonato.

Los avances de investigación científica enfocados a estudiar los distintos niveles de diferenciación de células madre a conducido al diagnóstico genético de preimplantación (PGD, por sus siglas en inglés) o selección embrionaria, que posibilita conocer el genotipo de los embriones obtenidos por fertilización *in vitro* y seleccionar aquellos libres de enfermedades congénitas para su implantación en el útero (2). Sin embargo, investigaciones audaces, pretenden llegar a la clonación terapéutica, la cual consiste en introducir material genético de un paciente a un óvulo para generar un pre-embrión genéticamente igual al enfermo, pero sin el padecimiento, y así obtener células madre, cultivarlas e inducir las a “la diferenciación dirigida” para poder reemplazar o restaurar el tejido requerido por el paciente afectado por alguna enfermedad susceptible de ser tratada con estas células (3 y 4). Lo anterior ha motivado que diversas instituciones públicas y privadas ofrezcan el servicio

Continúa en la página 14



H₂O + Kärcher, es la fórmula del agua potable



Limpeza y Tecnología



Unidad Potabilizadora

La avanzada tecnología alemana de la potabilizadora de agua Waterclean de Kärcher, es la más adecuada para la potabilización eficaz del agua en la industria química y biomédica. La unidad de potabilización es alimentada con agua de red, de superficie (pozos, manantiales, ríos, etc) o acuíferos. Una combinación de filtros de membrana, (Ósmosis Inversa) arena y carbón activo garantizan la purificación eficaz del agua.

01 800 024 1313

www.karcher.com.mx

Viene de la página 13

Las células madre embrionarias...

de bancos de células madre de cordón umbilical para criopreservarlas por tiempo indefinido (5). Una vez culminado el trabajo de parto se colecta sangre de cordón umbilical, de la cual es posible obtener cultivos ricos en células progenitoras hematopoyéticas con capacidad de diferenciarse a células mieloides y linfoides. Para inducir la “diferenciación dirigida” hacia otros tipos celulares, las células de cordón umbilical se exponen en presencia diferencial de un “cóctel” de factores de crecimiento, como hormonas y citocinas acompañadas de células “nodriza” para generar el microambiente acorde al tipo celular deseado (6). La colecta de sangre de cordón umbilical, abre un panorama alentador a los padres de niños que desean atender enfermedades futuras, sobre todo de tipo hematológico, como leucemias, anemias, linfomas, y lo hace aún más el reciente descubrimiento del grupo de trabajo de Larissa V. Rodríguez, sobre la factibilidad de reprogramar la diferenciación de estas células progenitoras “comprometidas” a otro linaje unipotencial deseado para originar el fenotipo y genotipo de células constituyentes, por ejemplo: de cerebro, páncreas, hígado o corazón, que son los principales órganos blanco afectados por diversos padecimientos (1).

La actitud que ha asumido el presidente estadounidense representa una enorme oportunidad para la comunidad científica internacional, concentrados en estudiar a las células madre, que no se debe desaprovechar, Si bien es cierto que Estados Unidos

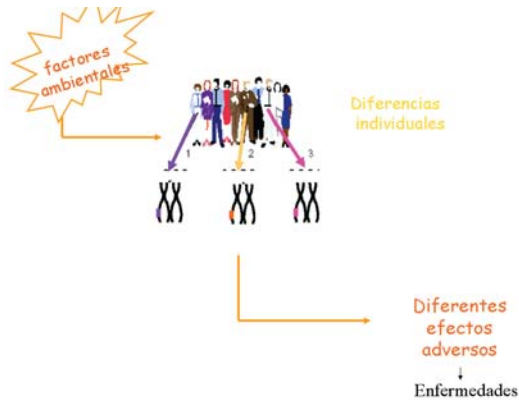
es una de las naciones que siempre se encuentra en la frontera del conocimiento y también es cierto que se ven seriamente afectados convenios y proyectos de cooperación entre científicos de ambas naciones, el potencial creativo, e innovador del científico mexicano y la capacidad de negociación para legislar en favor de este tipo de investigaciones, así como para desarrollar la capacidad de proteger intelectualmente sus invenciones, debe florecer, porque de lo contrario, veremos pasar como simples espectadores, la revolución del cultivo de células totipotenciales embrionarias sin aportar y sin aprovechar sus bondades.☘

Bibliografía.

- 1) **Rodriguez LV, Alfonso Z, Zhang R, Leung J, Wu B, Ignarro LJ.** (2006). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103: 1267-72.
- 2) **Soini S, Ibarreta D, Anastasiadou V, Ayme S, Braga S, Cornel M, Coviello DA, Evers-Kiebooms G, Geraedts J, Gianaroli L, Harper J, Kosztolanyi G, Lundin K, Rodrigues-Cerezo E, Sermon K, Sequeiros J, Tranebjaerg L, Kaariainen H; ESHG; ESHRE.** (2006). *Eur J Hum Genet.* 4:588-645.
- 3) **Cowan CA, Atienza J, Melton DA, Eggan K.** (2005). 1: *Science.* 309:1369-73
- 4) **Hochedlinger K, Jaenisch R.** (2006). *Nature.* 441:1061-7
- 5) **Cord Blood: Establishing a National Hematopoietic Stem Cell Bank Program:** <http://www.nap.edu/catalog/11269.htm>.
- 6) **Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM, Hu WS.** (2005). *J Biosci Bioeng.* 100:12-27.

Cáncer, Genes y ...
Viene de la página 4

Los genes que confieren la predisposición al cáncer modulan la susceptibilidad a la enfermedad de diferentes maneras: pueden alterar las señales que regulan el ciclo celular, los procesos de proliferación y la muerte celular; incrementar el riesgo o la



resistencia a la infección; modificar la detoxificación y la genotoxicidad de los carcinógenos o la capacidad de reparación del daño al DNA.

Los factores genéticos como factores etiológicos de cáncer están representados por un gradiente: en un extremo se encuentran las mutaciones genéticas de alta penetrancia que representan un riesgo del 100 por ciento para desarrollar cáncer, como es el caso de la mutación en el gen Rb y el desarrollo de retinoblastoma familiar, que es un cáncer infantil que se hereda en forma autosómica dominante (uno solo de los padres hereda un gen anormal en un cromosoma no

sexual y es suficiente para que el hijo padezca la enfermedad), y en el otro extremo se encuentran los polimorfismos en los genes, que son cambios que tienen poca penetrancia en la secuencia del gen y le confieren al individuo susceptibilidad de padecer la enfermedad. Por ejemplo: el poli-morfismo en el codón 72 del gen p53, que puede conferir susceptibilidad para desarrollar cáncer cérvico uterino o cáncer de piel.

Clasificación de los carcinógenos (IARC)

Grupo 1	Positivo
Grupo 2A	Probable
Grupo 2B	Posible
Grupo 3	Dudoso
Grupo 4	Negativo

Los factores ambientales causantes de cáncer pueden ser químicos, físicos

Grado de carcinogenicidad de algunos productos químicos

Grupo IARC	Producto químico o proceso industrial	Evidencia en humanos	Evidencia en animales
1	Arsénico y sus compuestos	Suficiente	Inadecuada
1	Asbesto	Suficiente	Suficiente
1	Aflatoxinas	Suficiente	Suficiente
2A	Clorambucol	Limitada	Suficiente
2A	Acetilaminada	Limitada	Suficiente
2B	Plomo	Limitada	Suficiente
2B	DDT	Inadecuada	Suficiente
3	Paracetamol	Inadecuada	Limitada

y biológicos. La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) clasifica a los carcinógenos en cuatro grupos, dependiendo del grado de evidencia existente acerca de su

Organismos causantes de infecciones Asociados con cáncer

- Virus: **Papiloma Hepatitis B y C.**
- Bacteria: **Helicobacter pylori.**
- Parásitos: **Schistosoma haematobium Opistorchis viverrini**

carcinogenicidad para el ser humano (recuadro 2). Algunos ejemplos de sustancias químicas clasificadas en los diferentes grupos se presentan en el recuadro 3. Alrededor de 40 agentes químicos están incluidos en el grupo 1, entre los que destacan los medicamentos antineoplásicos, los metales y metaloides como el níquel y el arsénico (encontrados en el suelo, aire y principalmente en el agua de bebida) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, como los producidos durante la combustión de la gasolina. También algunos virus, bacterias y



Del total de cánceres en el mundo:

- 30% se debe a tabaco.
- 20% se debe a infecciones.
- 5 % se debe al hidroarsenicismo.
- Más del 50% podría evitarse.

parásitos están incluidos en el grupo 1 por ser carcinogénicos para el ser humano (recuadro 4). Como factores físicos podemos mencionar la radiación ultravioleta y la radiación ionizante. Para terminar, me permito señalar que el tabaco contiene diversos carcinógenos y es responsable del 30 por ciento de todos los casos de cáncer en el mundo y que los fumadores pasivos, que tienen los genes de susceptibilidad, comparten el riesgo de cáncer del fumador (recuadro 5). ☞

Hacia la prevención del cáncer...

Viene de la página 1

citar que el 70 por ciento de las pacientes con diagnóstico de cáncer invasor del cuello uterino, que llega al Instituto Nacional de Cancerología en México, nunca se ha realizado un Papanicolaou. Por ende, si las mujeres no tienen acceso a estos programas, muy probablemente tampoco lo tendrán a la vacunación, por lo que la vacuna no tendría el impacto esperado en la reducción de la incidencia de cáncer en el grupo de riesgo más alto: los estratos socioeconómicos medio bajo y bajo. De este modo, es importante que los sistemas de salud den prioridad a programas que permitan el acceso de la vacuna a los diversos estratos sociales. A este respecto es positivo que el Secretario de Salud, Julio Frenk, anunciara que aunque no hay fecha prevista, la vacuna Gardasil será aplicada gratuitamente. Así mismo, es necesario instrumentar programas que generen una cultura propicia a la prevención, que permitan entender al público

La vacuna debe administrarse en tres dosis para lograr su eficacia

la importancia de la vacunación.

La situación se complica dado que la vacuna debe administrarse en tres dosis para lograr su eficacia; después de la primera se debe esperar un mes para aplicar un refuerzo y luego seis meses una tercera dosis. Las personas deberán estar conscientes de que es indispensable regresar dos veces más para recibir los refuerzos, porque de otra manera la vacuna no funciona. Por ello es necesario diseñar un modelo de difusión idóneo que permita el acceso a una vacuna de este tipo, de acuerdo a las diversas características socio-culturales de la población mexicana. En este sentido, también debe tenerse en cuenta que el hombre, aunque rara vez sufre de las secuelas por la infección de VPH, es el principal vector para su contagio y por tanto es necesario sensibilizar al público sobre los posibles beneficios de aplicar la vacuna tanto a hombres como a mujeres, si bien se encuentran en proceso los estudios de pruebas clínicas de fase II y III en este sector de la población.

Aun cuando la vacuna que se comenta muestra cierta protección para tipos virales relacionados (VPH 31, 45 y 52), debe reconocerse que no protege contra otros tipos de VPH también implicados en el desarrollo del cáncer. Por lo tanto, estas vacunas no eliminarían el riesgo al desarrollo de cáncer cérvico uterino inducido por tipos de VPH menos frecuentes, pero también de alto riesgo oncogénico. Es claro entonces que una vacuna de este tipo no reemplaza a la prueba de Papanicolaou como método de detección oportuna del cáncer cérvico uterino. Por lo mismo, los programas de detección oportuna de cáncer no deben ser reducidos sino fortalecidos después de la introducción de estas vacunas.

El impacto real de una vacuna profiláctica contra el VPH sólo se conocerá a fondo dentro de varios años, cuando la eficacia de la misma repercuta en la disminución de la incidencia del CACU en la población mexicana.☞

Desde la Dirección

Biomédicas en mente

Hace siete años la UNAM vivió un prolongado conflicto estudiantil que se resolvió apenas un poco antes de la elección presidencial. La comunidad de Biomédicas sorteó aquel trance que nos presentó el entorno universitario, con las armas de la unidad, la prudencia y la tolerancia. Al final, la difícil experiencia con toda certeza nos fortaleció. Los últimos años han estado llenos de nuevos logros para Biomédicas, que son producto del trabajo continuo, prolijo y discreto de todos los miembros de nuestra comunidad, incluyendo al personal académico, administrativo y a los estudiantes de licenciatura y posgrado.

Hoy, también en la circunstancia de una elección presidencial, el entorno nacional nos presenta una nueva situación de considerable reto. No hablar de ella, no ayuda a desaparecerla. Por ello, aunque he evitado referirme a temas político-electorales en esta columna, puesto que se trata de asuntos que caen en el ámbito de las preferencias personales, en esta ocasión, los escenarios concebibles resultantes del conflicto post-electoral nos obligan a una reflexión al respecto de nuestra labor en Biomédicas.

Primero que nada, advertiré que no intento predecir cómo se desenvolverán los acontecimientos. Se trata de una circunstancia extraordinariamente compleja, y los protagonistas parecen conducirnos a desenlaces inéditos. Sin embargo, tengo la absoluta convicción de que en cualquiera de los escenarios que nos depare el porvenir, el trabajo de Biomédicas y de la UNAM son indispensables para el país. Nuestro instituto tiene una importante labor que realizar en la formación de recursos humanos de alto nivel, en la generación de nuevos conocimientos, en la atención a problemas de salud y en la divulgación de la ciencia como parte de la cultura nacional. Nuestro instituto constituye un activo indispensable para cualquier país que nos traiga el futuro.

Por ello, podemos transitar por la incertidumbre de esta nueva situación comprometida, enarbolando como siempre, los valores de la unidad, la prudencia y la tolerancia. Mantengamos a Biomédicas en mente, con la certeza del valor de nuestro trabajo, del valor de nuestra comunidad y de nuestra institución. ☞

Juan Pedro Laclette