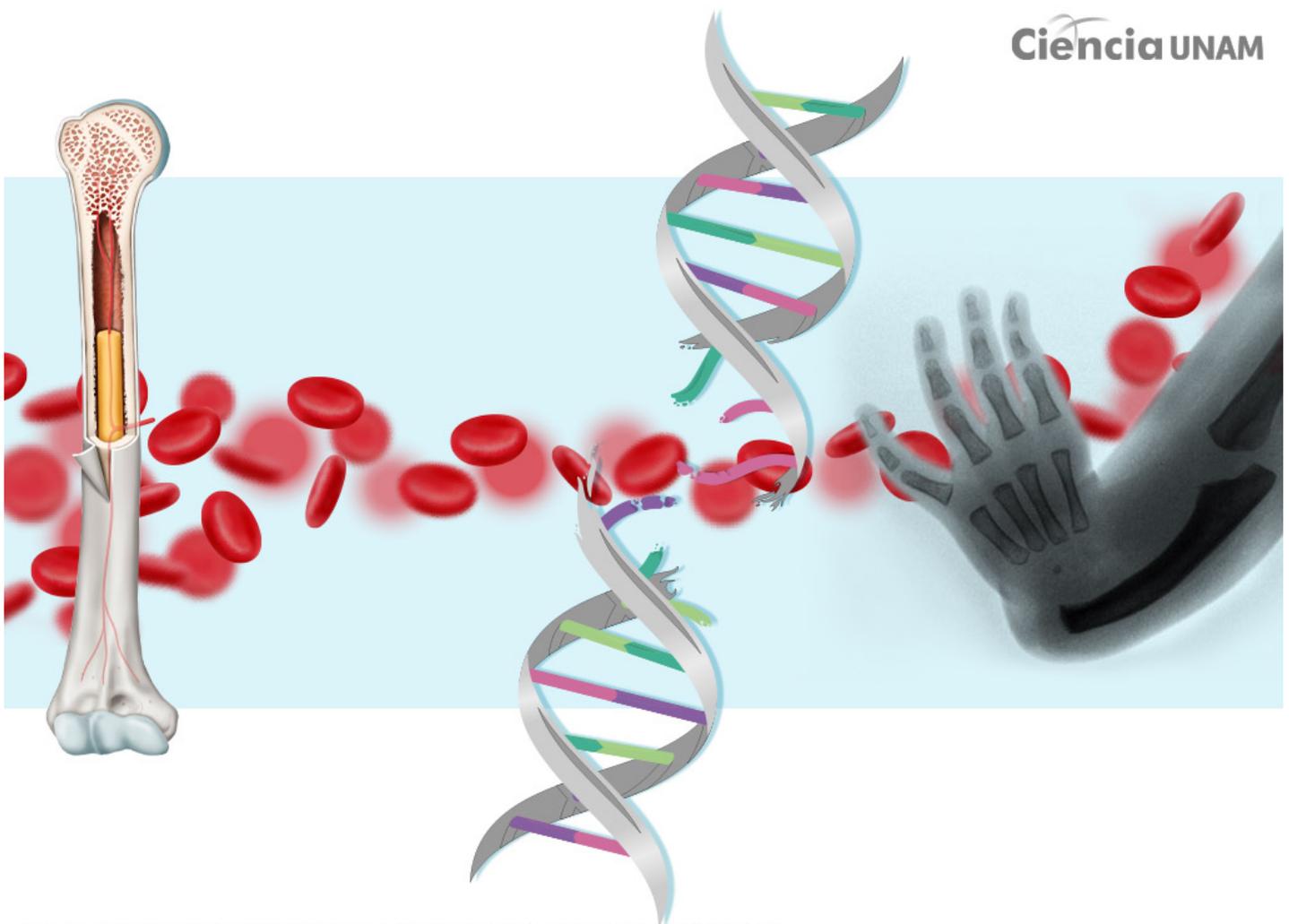


Anemia de Fanconi. Cuando los mecanismos de reparación de las células fallan



Imágenes: Shutterstock y CDC, Estados Unidos. Diseño: Bárbara Castrejón, DGDC-UNAM

La anemia de Fanconi se puede detectar en varios momentos de la vida de una persona

24-01-2025

Por María Luisa Santillán, Ciencia UNAM-DGDC



(mailto:?subject=8Conoce Ciencia UNAM)

Compartir 2

Me gusta 2



(JavaScript:void(0);)



(JavaScript:void(0);)



La anemia de Fanconi es una enfermedad rara que afecta entre 400 a 600 personas en México. Es un síndrome de falla medular hereditario, cuya característica inicial es que las células troncales hematopoyéticas de la sangre (<https://ciencia.unam.mx/leer/724/-por-que-tenemos-diferentes-tipos-sanguineos->) no toleran la acumulación de daño en su genoma y mueren rápido.

Es decir, sus cromosomas acumulan rupturas debido a la herencia de mutaciones en genes importantes para una vía de reparación del DNA, conocida como la vía FA/BRCA.

Las células que son particularmente sensibles son las troncales de la sangre, por lo que el paciente no tiene una producción eficiente de ésta y desarrolla anemia, explica el doctor Alfredo Rodríguez (<https://www.biomedicas.unam.mx/personal-academico/alfredo-de-jesus-rodriguez-gomez/>), investigador del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.

La anemia de Fanconi se puede detectar en varios momentos de la vida de una persona. Uno, es al nacimiento, si un bebé nace con ausencia del dedo pulgar de la mano, ausencia del hueso radial en el brazo, defectos en el corazón o incluso la falta de un riñón, en estos casos se le realizan pruebas diagnósticas para confirmar si padece esta enfermedad.

Otro momento de detección durante la infancia ocurre aproximadamente a los 6 o 7 años, cuando los padres notan que el hijo tiene un crecimiento menor que el de sus hermanos, su tono de piel es más pigmentado, se cansa mucho, le salen moretones o sangra por la nariz, lo cual indica anemia.

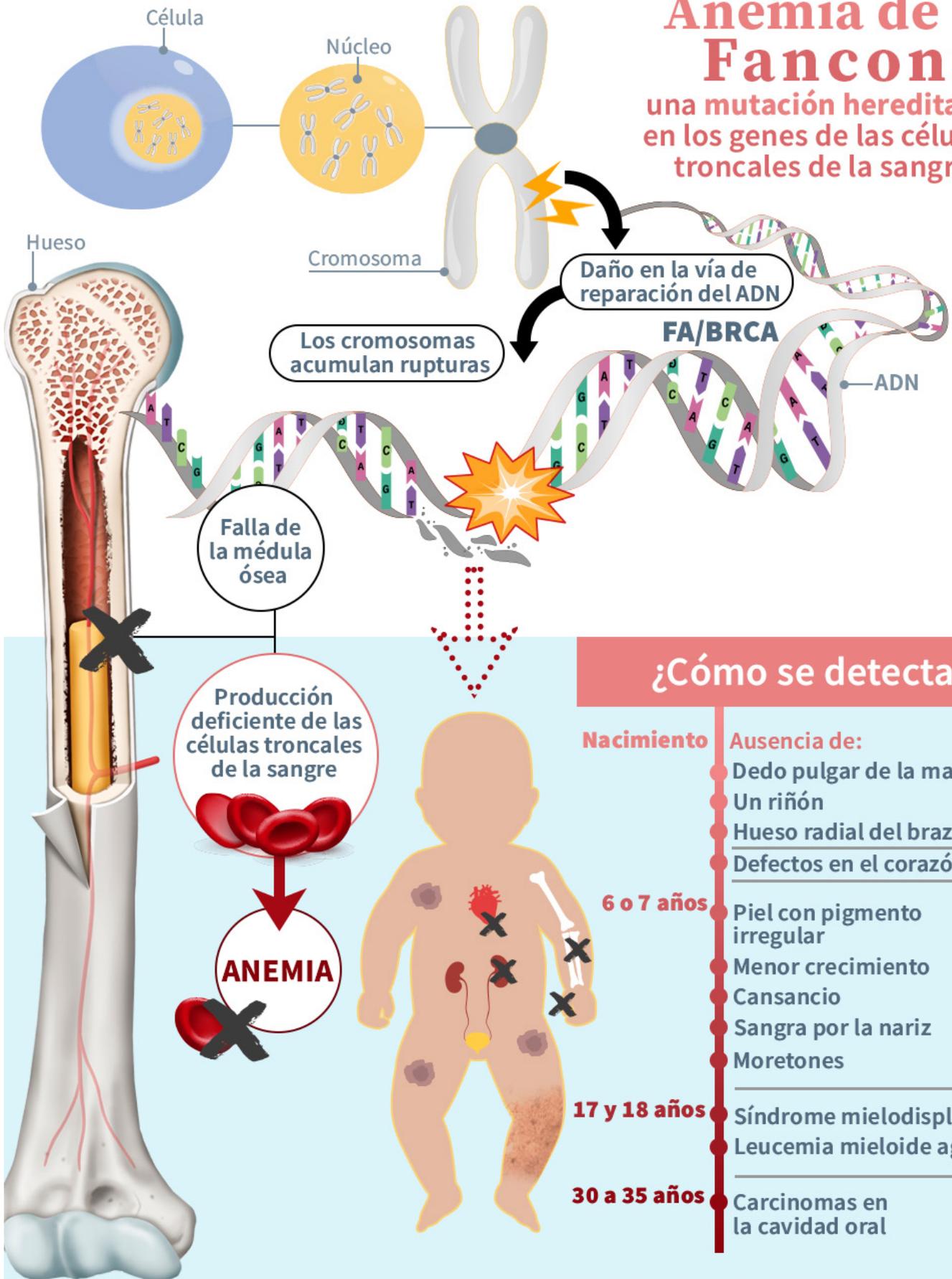
Un tercer momento de detección es entre los 17 y 18 años, cuando desarrollan síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda, los cuales son más comunes en personas mayores, pero si se presentan en jóvenes o niños, puede sospecharse la presencia de anemia de Fanconi.

También es posible detectarla en la edad adulta, cuando alrededor de los 30 a 35 años aparecen carcinomas de células escamosas en la cavidad oral, en la lengua y las encías. En estos casos, se sospecha que puede ser anemia de Fanconi porque estos tumores también suelen ser propios de adultos mayores o de personas que han fumado o bebido durante toda su vida.

“Es una enfermedad con un espectro de manifestaciones muy amplio, pero todos los pacientes con anemia de Fanconi tienen en común la deficiencia en la vía de reparación FA/BRCA y las rupturas cromosómicas, las cuales pueden ser diagnosticadas con el mismo ensayo de fragilidad cromosómica”, puntualiza el investigador.

Anemia de Fanconi

una mutación hereditaria en los genes de las células troncales de la sangre



Cambio demográfico

Como uno de los especialistas que trabaja con esta enfermedad rara (<https://ciencia.unam.mx/leer/842/hoy-en-el-dia-de-las-enfermedades-raras-mi-hija-tiene-una-enfermedad-rara>) en nuestro país, el doctor Alfredo Rodríguez narra que desde que era estudiante de maestría se interesó por el análisis de los cromosomas de pacientes con anemia de Fanconi. Los proyectos en los que participó en ese momento y durante los estudios de doctorado se enfocaron en el diagnóstico y el modelado matemático y computacional de esta enfermedad.

Posteriormente, realizó una estancia posdoctoral en el Dana-Farber Cancer Institute y la Escuela de Medicina de Harvard, donde su trabajo estuvo enfocado en buscar posibles terapias para tratar a estos pacientes.

El doctor explica que en pacientes con este síndrome el tratamiento principal es el trasplante de médula ósea, pero se ha visto que, aunque con éste puede prevenir la aparición de leucemia mieloide, hay un riesgo muy alto de que en un futuro estos pacientes presenten cáncer de boca.

“Los pacientes antes tenían una esperanza de vida muy corta y muchos fallecían durante la infancia, pues no había trasplantes, ahora con los trasplantes podemos ver que viven más tiempo, ya están llegando a los 30, 40 años, de hecho, hay un cambio demográfico muy notorio, antes casi todos los pacientes eran niños y ahora poco a poco estamos teniendo más adultos. Entonces, al permitir que vivan más tiempo están apareciendo otras complicaciones propias del síndrome”.

Este cambio en la demografía de los pacientes motivó que la Fanconi Anemia Research Fund (una de las instituciones más importantes en el mundo en investigación, tratamientos y acompañamiento de pacientes con anemia de Fanconi) cambiara su nombre por el de Fanconi Cancer Foundation.

Obtención de imágenes

Recientemente, el trabajo en anemia de Fanconi que realiza el doctor Rodríguez desde la Unidad Periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas, con sede en el Instituto Nacional de Pediatría, fue reconocido como uno de los únicos dos proyectos innovadores de investigación elegidos en 2024 para recibir un apoyo económico durante dos años por la Fanconi Cancer Foundation.

Este trabajo consiste en el análisis de muestras de tumores de pacientes, a través de imágenes obtenidas con la técnica de inmunofluorescencia cíclica múltiple (CyCIF). Para preparar las muestras, primero embeben el tumor en parafina, una vez que ésta se endurece, le hacen cortes de 4 micras, con lo cual generan placas muy delgadas que posteriormente son observadas en microscopio de alta resolución y obtienen la imagen con la que trabajarán.

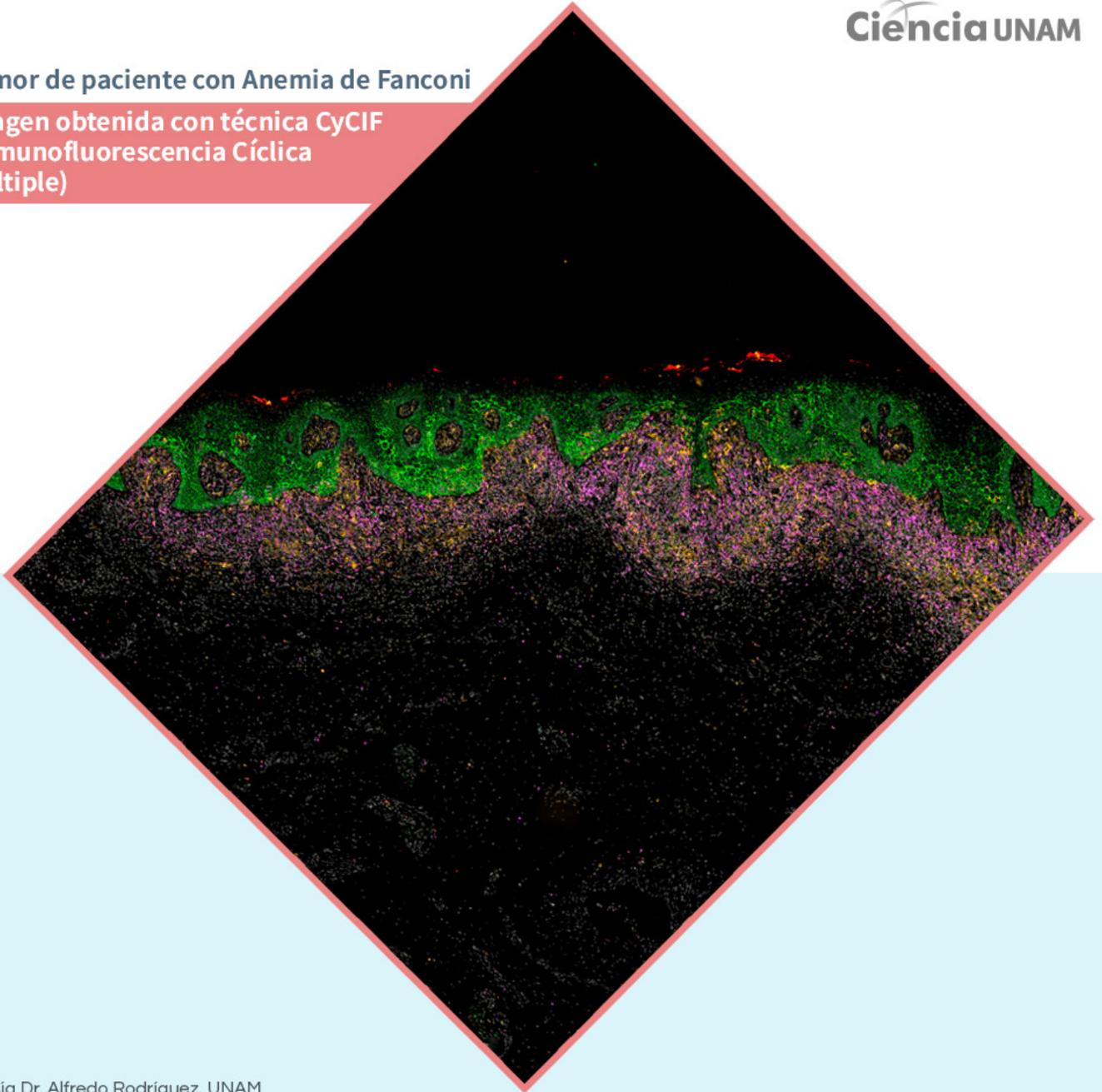
Gracias a esta técnica, las imágenes muestran un nivel de detalle muy alto de los tumores, es decir, permiten ver célula por célula, tanto las tumorales como las inmunes, cuál es la relación entre ambas, su comportamiento y evolución. Además, al obtenerlas de manera cíclica, es posible generar varias de la misma sección del tumor y para analizarlas se necesita una gran capacidad computacional.

El investigador explica que en México no hay muchas muestras de pacientes con anemia de Fanconi, por lo que trabaja en colaboración con investigadores de otras partes del mundo. En la actualidad, el mayor número de muestras recolectadas fueron proporcionadas por la doctora Eunike Velleuer, de la

Universidad de Dusseldorf en Alemania, quien ha seguido a pacientes con esta enfermedad durante años.

Tumor de paciente con Anemia de Fanconi

Imagen obtenida con técnica CyCIF
(Inmunofluorescencia Cíclica
Múltiple)



Cortesía Dr. Alfredo Rodríguez, UNAM

Análisis de las imágenes

El doctor Rodríguez explica que su alumno de doctorado Pablo Siliceo analiza las imágenes en las que se pueden marcar con distintos colores los tipos celulares y sus interacciones. Hasta el momento se han logrado marcajes hasta con 24 colores diferentes. Pero ¿qué información proporciona una de estas imágenes? ¿Qué les dice cada color?

Con la técnica CyCIF se tiñe cíclicamente una muestra, es decir, con un color se pinta el DNA, con otro los marcadores que reconocen el tumor, con otro las células inmunes, con otro es posible identificar cuáles células están juntas recurrentemente cuando hay progresión del cáncer, con otro más se

muestra en qué parte del tumor se está dando esta interacción y con otro color se identifica cuáles células tienen la función de regular a las demás.

Siliceo explica que para obtener estos datos utilizan un programa que detecta cada una de las células y les asigna un *sticker*.

“Éste delimita el área donde se encuentra la célula en la imagen y luego nosotros podemos cuantificar la intensidad de cada marcador dentro de esa área para poder delimitar si la célula es positiva o negativa para esos marcadores y con base en eso las clasificamos en tumoral, inmune u otro tipo celular”, explica Siliceo.

Uno de los objetivos que tienen como grupo al analizar estos marcadores es detectar células inmunes dentro de esos tumores y cuál es su estado fisiológico, es decir, si están activadas, apagadas o agotadas.

“Lo que se ha descubierto es que los tumores están súper infiltrados por células inmunes, que están ahí metidas tratando de eliminar el tumor, pero no pueden, porque están agotadas, es decir, el tumor de alguna manera las apaga, las inhibe, las congela, están ahí al lado de la célula tumoral, pero no lo están eliminando y el tumor sigue creciendo”.

Por ello, parte de su interés es estudiar cuál es el estatus de las células inmunes que se encuentran en el tumor y cuál es el mecanismo que no permite que lo eliminen.

“Lo que tratamos de hacer en este proyecto es detectar todo el panorama inmunológico que tienen estos tumores para poder detectar potenciales blancos terapéuticos, basado en imagen, porque necesitamos ver por qué la célula tumoral es capaz de inhibir de manera directa a la célula inmune y si somos capaces de romper esa interacción, entonces la célula inmune despierta y va a ser capaz de atacar al tumor”, explica el doctor Rodríguez.

Otro aspecto que han observado en las imágenes analizadas es que las células tumorales pueden poner de su lado a algunos macrófagos (células capaces de detectar y destruir a organismos dañinos), entonces dichos macrófagos ayudan al tumor a inhibir a otras células inmunes como las células T CD-8+, que al llegar al tumor quedan inactivadas y no pueden cumplir su función.

Explica que actualmente se conocen algunos mecanismos de inhibición inmunológica que se dan en la célula tumoral, y con el análisis de estas imágenes quieren detectar la mayor cantidad de eventos de inhibición inmunológica posibles, porque no hay solo uno.

“Si logramos detectar desde qué momento comienzan a aparecer –porque en los tumores hay pasos, tenemos displasias de bajo grado, de alto grado, después carcinoma invasivo y luego la metástasis– y de qué tipo son, se podrían proponer medicamentos”.

Detalla que detrás de cada imagen hay varios cálculos y operaciones, y también integran las anotaciones hechas por los patólogos en los tejidos, información que les permite saber qué células tienen, qué están expresando y en dónde se ubican.

Este proyecto es liderado desde México y se realiza en colaboración con la Universidad de Helsinki en Finlandia, la Universidad de Rockefeller de Nueva York, Alemania y el CIEMAT en España, estos últimos incluso han proporcionado muestras de tumores de anemia de Fanconi de ratón.

“Tenemos muestras derivadas de humano y de ratón que estamos procesando con la misma tecnología y es importante verlo en el ratón porque si encontramos similitudes con los tumores que aparecen en los pacientes con anemia de Fanconi podríamos explorar en el roedor potenciales tratamientos y tener respuestas un poco más rápido”, concluye el doctor Rodríguez.



(<https://boletos.universum.unam.mx>)