



médico moderno®



Cardiología

Oncología



Actualizando

De México para el mundo: Medicina de Vanguardia EDICIÓN ESPECIAL



Robótica



Biología



Ortopedia

Actualizando

Visítenos en:



Alfredo Hidalgo Miranda

Hacia una revolución contra el cáncer





El moño rosa se ha convertido en el símbolo internacional de la lucha contra el cáncer de mama.

Por Leonardo **Bastida Aguilar**

Jamás imaginó que su inquietud por desentrañar los componentes del gen humano lo llevaría a encontrar una clave para solucionar uno de los problemas más graves de salud femenina en la actualidad, la alta cifra de defunciones por cáncer de mama.

Asombrado por la posibilidad de aislar fragmentos específicos del ácido desoxirribonucleico (ADN) mediante la técnica del ADN recombinante y realizar manipulaciones genéticas, Alfredo Hidalgo Miranda, decidió estudiar biología cuando cursaba la preparatoria, más tarde se especializó en genética molecular y en el estudio de las bases genéticas del cáncer.

Nacido en la Ciudad de México en 1973, su ímpetu por el estudio de los genes lo llevó a cursar la licenciatura en biología en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la UNAM, con el objetivo de poder acercarse lo más rápido posible a la genética molecular y desentrañar las causas de algunas enfermedades. Esta curiosidad lo llevó a realizar su servicio social en el análisis de tumores de tiroides y, posteriormente, a la elaboración de su tesis de licenciatura.

Sus inquietudes no quedaron disipadas y se trasladó por dos años al laboratorio de Oncología Molecular del Instituto de Patología Von Virchow, en la Universidad Von Humboldt de Berlín, Alemania. Allí realizó estudios de hibridación genómica comparativa, sobre metafases para el análisis de los patrones de alteración en el número de copias de ADN, en tumores de cáncer cérvico-uterino y en metástasis cerebrales de tumores sólidos.

A su regreso a México, la experiencia adquirida la trasladó al Laboratorio de Oncología Genómica de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas del Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS, donde investigó alteraciones en los cromosomas de tumores de cáncer cérvico uterino.

Estas indagaciones le permitieron obtener el doctorado en Ciencias Biomédicas en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México en 2005, e incorporarse al Consorcio Promotor del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), que en 2004 sería creado por decreto presidencial y en el cual encabezaría el Laboratorio de Oncogenómica.



Hacia la innovación

En 2008, en colaboración con el Instituto de Enfermedades de la Mama-FUCAM se inició un proyecto en el INMEGEN, encabezado por

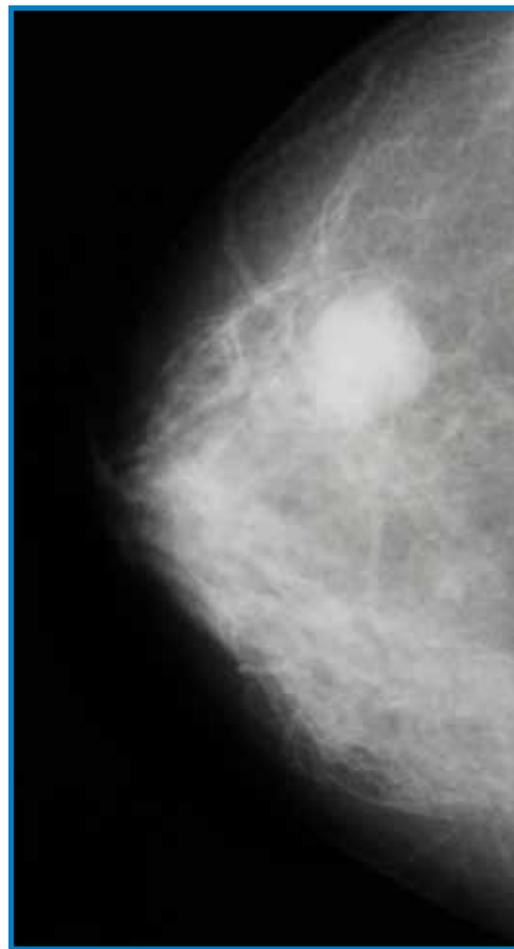
Considerado por el especialista como uno de los proyectos más vastos de secuenciación de genoma de tumores de mama realizado en el mundo, este análisis

Tras varios meses de trabajo de laboratorio con el Instituto Broad logró obtener la secuencia de 103 tumores de las pacientes con el fin de identificar todas las alteraciones presentes en el ADN de éstos y compararlos con el tejido normal

Hidalgo Miranda, para llevar a cabo una caracterización de las alteraciones genómicas que pudieran presentarse en los tumores de mama de las mexicanas, para lo cual se requería juntar un número considerable de muestras de tumores del padecimiento que provoca 64 muertes por cada 100 mil habitantes en México.

Posteriormente, gracias a un acuerdo con el Instituto Carlos Slim de Salud y el Instituto Broad de Boston, se aprovechó el trabajo realizado en el INMEGEN y se seleccionaron las muestras necesarias con la finalidad de llevar a cabo una caracterización más profunda de las alteraciones en el ADN de este tipo de tumores, a través de la secuenciación de su genoma.

Tras varios meses de trabajo en colaboración con el Instituto Broad, se hizo la secuenciación del genoma completo y del exoma (fracción del genoma que codifica para proteínas) de los tumores de mama, para después compararlo con el ADN normal de cada una de las pacientes. De esta manera se logró obtener la secuencia de 103 tumores de las pacientes con el fin de identificar todas las alteraciones presentes en el ADN de éstos y compararlas con el tejido normal.



Tumor de mama. En México, este tipo de cáncer representa la principal causa de muerte en mujeres, según datos del Instituto Nacional de Cancerología.

Científicos del Instituto Nacional de Medicina Genómica preparan muestras de genes para analizar su estructura, función e interacción.

permitió identificar alteraciones en genes cuyo papel específico en la formación de tumores de mama se desconocía.

Al respecto, Hidalgo Miranda explicó a **Médico Moderno** que el análisis y comparación del ADN de los tumores permitió encontrar mutaciones en un gen denominado CBFβ que funciona como un factor de transcripción, es decir “prende y apaga” otros genes para que la célula funcione de manera normal.

El descubrimiento, publicado en la revista *Nature* el pasado 21 de junio, resultó muy importante, pues no se sabía que el gen CBFβ tuviera mutaciones significativas en tumores de mama.

Además, la investigación mostró la existencia de alteraciones que generan genes de fusión, los cuales son producto del rompimiento de la secuencia de un gen normal y la conjunción de éste y otro de forma in-

adecuada. El resultado de este proceso es la generación de una proteína que no existiría en condiciones normales.

Los genes involucrados son los MAGI3 y AKT3, que al unirse generan una proteína encargada de enviar un mensaje a las células para que éstas a su vez se dividan y produzcan nuevas.

La proteína es producida en condiciones normales por el gen AKT3, en cuyo caso tiene un mecanismo que permite controlar la división celular. Sin embargo, al generarse la translocación —es decir, el rompimiento de un cromosoma y su alineación con otro— pierde este mecanismo y se mantiene activa, por lo que se ‘prende’ de manera constitutiva, lo que trae como consecuencia una proliferación constante de la célula y un crecimiento tumoral.

El gen AKT3 había sido relacionado con la activación de diferentes tipos de tumores, pero no se sabía que tuviera un papel tan relevante en el



Las investigaciones de Hidalgo Miranda mostraron la existencia de alteraciones que generan genes de fusión que producen una proteína que no existiría en condiciones normales

caso del cáncer de mama. Sólo se conocía que esta alteración hacía que la célula se dividiera en forma desordenada.

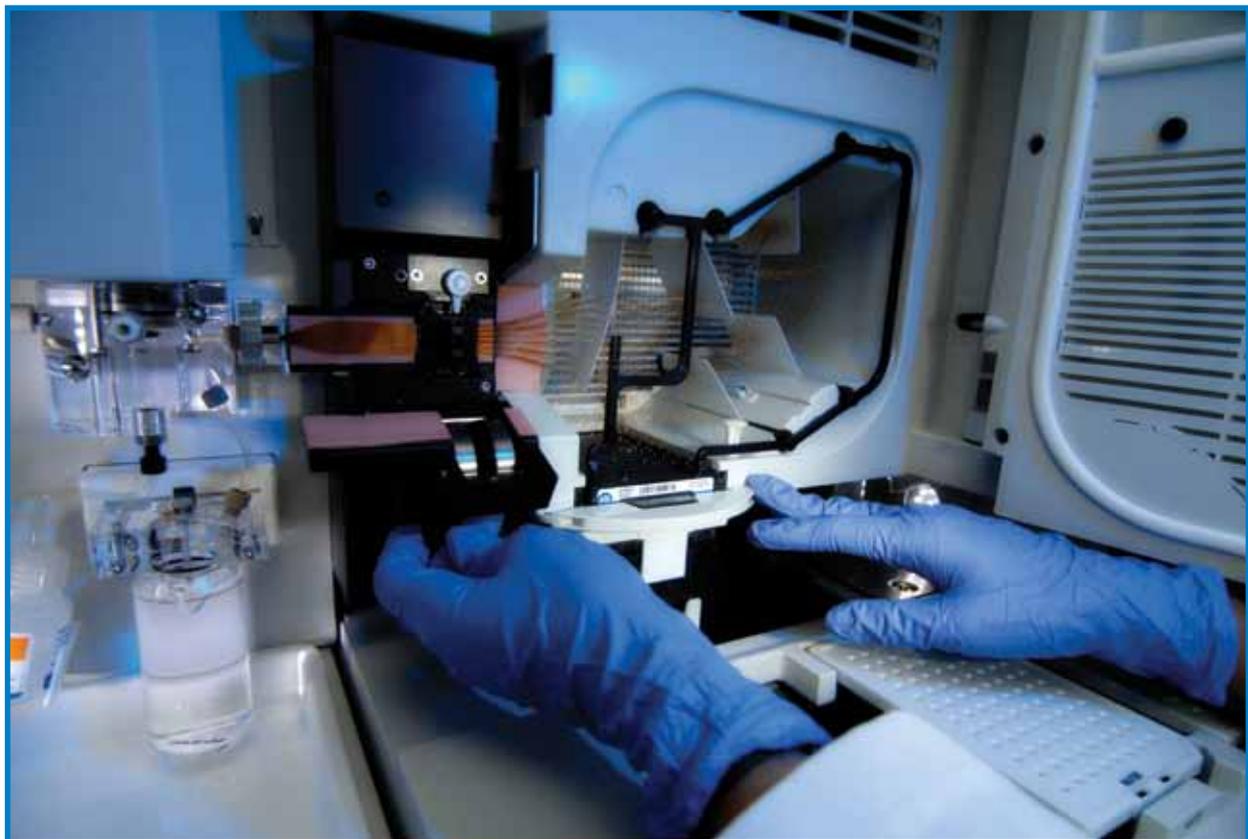
Los factores

Este hallazgo se complementa con otros avances científicos, ya que en la actualidad hay proyectos de investigación en fase clínica III que buscan comprobar la efectividad de los inhibidores del gen AKT3 en los tumores cancerosos.

El doctor Hidalgo señaló que tras descubrir las alteraciones se probaron estos inhibidores en células que presentaban la translocación y se observó que inhibían el crecimiento descontrolado de las células que presentaban esta modificación.

De esta manera, no sólo se identificaron nuevas alteraciones que ayudan a la comprensión de la patogenésis de esta enfermedad, también se encontró una mutación que de manera potencial puede funcionar

Laboratorio de Oncogenómica, donde se analizan las alteraciones en el genoma y transcrito de los tumores de mama.



como un blanco terapéutico para pacientes con tumores triple negativo, los cuales no expresan receptores de estrógeno, progesterona ni la proteína codificada por el gen ERBB2 y presentan un comportamiento clínico agresivo. La única opción de tratamiento para pacientes con esta clase de tumores es la quimioterapia tradicional.

El hallazgo de la translocación en el gen AKT3, podría servir para ayudar a entre el tres y el siete por ciento de las pacientes con tumores de mama, en particular a las que presentan aquellos de tipo triple negativo.

Si bien no se evitará la quimioterapia, explicó, con el descubrimiento pueden surgir tratamientos más específicos para atacar estas alteraciones particulares.

El futuro

Actualmente el inhibidor de AKT3 se prueba en otro tipo de tumores; sin embargo, se está planeando un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama, a fin de comprobar los resultados obtenidos en el marco de esta investigación.

Además, el proyecto tratará de identificar variables genéticas comunes que se asocien en la población latina con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama, a fin de encontrar marcadores que ayuden a prevenirlo, lo que permitirá dar un seguimiento clínico mucho más específico a pacientes con posibles riesgos.

Estos datos aún son necesarios, advirtió el investigador, ya que en las publicaciones científicas internacionales, es escasa la información sobre la estructura genómica de tumores de mama en la poblaciones de América Latina.

Para el actual integrante del INMEGEN, lo más importante es que estos hallazgos puedan convertirse en cinco o seis años en nuevos medicamentos, los cuales probablemente no sean una cura, pero sí podrían ampliar la gama de herramientas terapéuticas que se tendrán para hacer a enfermedades como el cáncer de mama mucho más tratables de lo que son en la actualidad.

