



## **PROGRAMA**

Miércoles 22 de octubre de 2014  
19:00 horas

Auditorio de la Academia Nacional de Medicina

### **SIMPOSIO**

#### **ESTADO DEL ARTE DEL CONOCIMIENTO EN GENÉTICA EN 2014**

##### **Coordinadora**

Patricia Ostrosky Wegman

##### **Introducción**

Patricia Ostrosky Wegman

##### **Cromosomas y cáncer**

Fabio Salamanca Gómez

##### **Mecanismos aneuploidógenos**

Luis Alonso Herrera Montalvo

##### **Genes y ambiente en la enfermedad**

Patricia Ostrosky Wegman

##### **Discusión**

Inicia la sesión en punto de las 19:00 hrs. con la presentación del video de Protección Civil. Posteriormente el Dr. Enrique Ruelas presidente de nuestra corporación comenta que sobre las actas que se levantan en todas las sesiones ordinarias de la ANM mencionando que serán históricas donde se verá el cambio constante que ha tenido la medicina en el tiempo así la genética en nuestro país, y por ello se organizó este simposio sobre "Estado del arte del conocimiento en genética en 2014" y para ello coordinará este simposio la Dra. Patricia Ostrosky quien comienza agradeciendo a la ANM y presentando a los ponentes y sus temas. Posteriormente señala que en 1982 William Osler padre de la medicina interna comentó que si no fuera por la variabilidad de los seres humanos la medicina no sería una ciencia sino un arte. Comenta que

cuando se publicó, en el 2003, el genoma humano se desarrollaron grandes avances, y comenzó también la caracterización del genoma al pollo, vaca, etc. Muestra como en los primeros años se intentó entender la estructura de los genomas, posteriormente la función y hoy comienza a entenderse la biología de la enfermedad y se está avanzando en la ciencia y se espera que para el 2020 ayudará en el tratamiento como se visto en el cáncer cuyos avances en los cambios en los cromosomas y en los genes tienen un papel muy relevante tanto para su desarrollo, como para su tratamiento. Las aneuploidías son la causa principal de mortalidad perinatal y de la discapacidad del recién nacido y las enfermedades crónicas no transmisibles son multifactoriales y son producto de la interacción de genes con el ambiente.

En el uso de la palabra el Dr. Fabio Salamanca Gómez presenta el tema “Cromosomas y cáncer” mencionando que los padecimientos genéticos están relacionados a tres grandes grupos que son las alteraciones en las células gaméticas por herencia mendeliana por aberraciones cromosómicas y herencia poligénica; las alteraciones en las células somáticas que ocasionan neoplasias, enfermedades autoinmunes y el envejecimiento; la mutación germinal y mutación somática, donde se encuentran las neoplasias embrionarias, síndromes mendelianos con predisposición al cáncer y neoplasias familiares. Con respecto a los padecimientos mendelianos con predisposición al cáncer son los siguientes: autosómicos dominantes, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, poliposis múltiple de colon, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jegher, nevus de células basales, adenomatosis endocrina múltiple y queratoacantoma. Entre las enfermedades autosómicos recesivos se encuentra la anemia de Fanconi, ataxia teleangiectásica, xeroderma pigmentosum y síndrome de Bloom. Entre las Inmunodeficiencias primarias se encuentra la agamaglobulinemia tipo Bruton (ligada al cromosoma X), el síndrome de Chediak-Higashi, inmunodeficiencia severa combinada, síndrome de Wiskott-Aldrich. Las neoplasias embrionarias tenemos el retinoblastoma, nefroblastoma (tumor de Wilms), neuroblastoma. Las características del síndrome del cáncer familiar son la edad de aparición mas temprana, un tumor multicéntrico y bilateral, múltiples tumores primario. El tipo de neoplasias: mama, ovario, endometrio, colon, estómago, piel. Presenta fotografías del estudio del cariotipo de las células tumorales, mostrando todas las alteraciones y problemas de funcionamiento de los cromosomas, así como de la estructura denominados marcadores, y que hoy se pueden identificar con las nuevas técnicas. El primer nexa específico con la leucemia fue el cromosoma 21 y 22 como una translocación entre el 22 y el 9. Continúa presentando este diagnóstico cromosómico (Filadelfia) y presenta más fotografías del cariotipo donde se observa todo ello. Resume los hallazgos de pacientes con leucemia aguda no linfocítica dando la frecuencia y que alteración se encuentra. Las nuevas técnicas de diagnóstico como de citogenética es fácilmente identificar los segmentos recíprocos de translocación. El estudio citogenética en linfomas malignos es muy útil y presenta ejemplos de ellos así como para establecer el pronóstico de los linfomas malignos. Continúa presentando diferentes diapositivas de los rearrreglos de los cromosomas y sus mecanismos.

Comenta sobre los factores pronósticos de los tumores sólidos (donde el estudio citogenético sigue siendo muy útil), el tipo de alteración cromosómica, la evolución de las alteraciones, cromosomas marcadores y amplificación de Oncogenes. Menciona el patrón hereditario dando como ejemplo alguno de estos tumores como el retinoblastoma, donde el patrón autosómico dominante es cuando es bilateral ya que el unilateral no tiene este patrón. Continúa mencionando el patrón en una familia. Finaliza con los posibles riesgos de sujetos portadores de rearrreglos desbalanceados y comenta que cualquier ser el riesgo es de 1 en mil y aumenta la edad. Hoy día se puede establecer mejores pronósticos y presenta la funcionalidad de los genes para clasificar mucho mejor cuando están amplificados o subexpresados. Termina con el trabajo de la localización cromosómica de 114 genes relacionados con el cáncer y en 468 genes con mutaciones somáticas, 419 no se sobreponen con los relacionados con mutaciones germinales y 49 se sobrelapan y de allí vendrá la investigación pues estos pueden estar orientando la terapéutica y pronóstico de los pacientes.

Continúa el Dr. Luis Alonso Herrera Montalvo para presentar el tema Mecanismos aneuploidógenos. Señala que la aneuploidía es la ganancia o pérdida de cromosomas que genera un número cromosómico diferente al número normal ( $2n$ ) y que no es un múltiplo exacto del número haploide. La ganancia o pérdida de cromosomas es capaz de generar cambios en la expresión génica y por ende un cambio en el fenotipo celular. Desde 1902 el Dr. Boveri señaló la historia de cómo fueron estudiados estos cambios y posteriormente los dejó bien establecidos desde 1902 quien más adelante basado en sus estudios se pregunta si la aneuploidía es una causa o una consecuencia de la transformación maligna. Las consecuencias genotípicas depende de las células afectadas como las germinales que son causa de la mayoría de abortos espontáneos o de algunos síndromes cromosómicos como el de Down, pero cuando ocurre en células somáticas adultas las consecuencias están asociadas al cáncer. Los mecanismos que pueden genera aneuploidia pueden ser defectos en la cohesión de las cromátides, defectos en la regulación del ciclo celular, defectos en el punto de monitoreo de mitosis, dinámica de unión entre microtúbulos y conectores o centrosomas supernumerarios. La explicación de cómo se producen estos fenómenos es lo que está estudiando su grupo pues además existen mecanismos de cambios genéticos y modificaciones epigenéticas influenciadas por el ambiente que lleva a inestabilidad cromosómica. Continúa presentando un análisis de micronúcleos mediante citocinesis bloqueada, presentando la técnica de como se lleva a cabo donde también se utiliza microcopia de luz y de fluorescencia especificando en cada detalle como se observa las alteraciones cromosómicas y el efecto que tienen durante la mitosis. Uno de los fenómenos que estudiaron fue cual puede ser la asociación entre donadores universales de grupos metilo en una célula (SAM) y si se ve comprometido como la metilación del DNA, y uno de los estudios que realizaron fue el dar un tratamiento como el arsenito de sodio y observar cómo se inducen los cambios, mostrando que este arsenito induce en frecuencia parecida a los que provienen de procesos oncogénicos, y cómo impacta en el número de células con micronúcleos; lo

que da una idea de que la disponibilidad de grupos metilo puede estar asociada con la inducción de cáncer. Continúa explicando con detalle el trabajo que ha realizado sobre los cambios en la disponibilidad de grupos metilo se asocian con la inducción de errores en la segregación cromosómica, las regiones pericentroméricas presentan una intensa metilación y la pérdida de la metilación se asocia con la generación de células con errores en la segregación cromosómica. Dichos errores involucraron únicamente a los cromosomas con satélite 2 (una secuencia repetida metilable) en sus regiones pericentroméricas. Concluye que La variante polimórfica del gen *MAD1* está representada ampliamente en la población mexicana sana, encontrándose también en condición homocigotaa, por lo tanto, no es resultado del proceso de transformación maligna como se había propuesto. Esta variante de *MAD1* tiene una influencia en la respuesta celular al tratamiento con agentes que alteran la segregación cromosómica, ocasionando un deficiente arresto del ciclo celular en metafase cuando está presente en ambos alelos y como consecuencia, en los individuos portadores de la variante AA, se incrementa la posibilidad de presentar errores en el mecanismo de segregación, teniendo como consecuencia la generación de aneuploidías. Termina comentando que La generación de aneuploidías en células somáticas está asociada con enfermedades como el cáncer que los mecanismos involucrados en la inducción de aneuploidías involucran modificaciones genéticas y epigenéticas. Algunos cambios epigenéticos asociados con la inducción de aneuploidías se originan a partir de deficiencias en la biodisponibilidad de grupos metilo y las alteraciones genéticas y epigenéticas que inducen aneuploidías están asociadas con cambios en el comportamiento biológico de tumores malignos.

Continúa la Dra. Paricia Ostrosky Wegman con el tema de “Genes y ambiente en la enfermedad”, comenta que la secuencia del genoma no es la única responsable de nuestro fenotipo ni de la salud, que existe una relación entre genes, ambiente, edad y tiempo de exposición. En 1894 se hizo un estudio donde incubaron conejos a 20 o menos grados centígrados y otros a más de 21°C y ambos fueron diferentes. En el estudio con tortugas también existió diferencia donde manifestándose en solo machos o hembras. Con relación a fenotipos complejos habla de enfermedades crónicas pues algunos genes y factores ambientales contribuyen con un gran riesgo y otros con pequeño riesgo. Cuando hay interacciones con sustancias químicas, el riesgo de cáncer se incrementa 14 veces por fumar, 3 por asbesto y si se combinan las dos entonces es 42 veces más para canecer de pulmón. Posteriormente presenta los estudios de susceptibilidad a la enfermedad estudiando nutrientes, mutaciones, polimorfismos, epigenoma, microbioma, edad, etc. En general cuando se habla de mutaciones solo un 5 a 10 % son hereditarias y el resto son por factores ambientales y genes de susceptibilidad. Menciona que el 5% de los canceres de mama son por BRCA1 Y BRC2, y que se incrementa el riesgo hasta del 90% cuando existen antecedentes familiares. Continúa mencionando otros síndromes como de Li Fraumeni. Comenta que parte del ambiente y genes el 95% de las enfermedades crónicas son producto de esta interacción. Con relación a la susceptibilidad individual

la respuesta al ambiente varía por cada individuo mencionando que cuando hay polimorfismos, puede existir una susceptibilidad al cáncer de pulmón. Da ejemplos de interacciones de otras enfermedades como la resistencia al HIV por la variante en el receptor CCR5, la intolerancia al alcohol y a la aldehído deshidrogenasa, el fumar y riesgo de cáncer de vejiga, y da un ejemplo del uso frecuente de consumidores y no de marihuana y su inducción en episodios de esquizofrenia por la interacción con el genotipo de los catecolaminas transferasas y de la interacción cuando se libera bisfenol y lo que se ha visto que en ratones se produce hiperinsulinemia y resistencia a la insulina y el receptor de estrógenos. Presenta los dos ratones con la misma edad que se les dio a las madres este producto y la madre que recibió la dieta normal el ratón creció bien, gordo, obeso y el que tuvo un suplemento de B12 y colina y ácido fólico fue un ratón normal. También menciona sobre el cadmio, níquel, mercurio y arsénico y como son disruptores hormonales. Presenta datos epidemiológicos donde hay hidroarsenismo con incremento en la proporción de diabetes. Pues se ha estudiado arsénico y muestra que la secreción de insulina se disminuye cuando hay más concentración de arsénico, así como la expresión del RNAm de insulina y de calcio intercelular libre y lo que no permite la secreción de insulina. Menciona sobre clapaina 10 que hay polimorfismos asociados a la diabetes, y que esta aumenta cuando se expone al arsénico. Presenta también resultados de población expuesta a dosis baja de arsénico y muestra que los individuos excretan menos arsénico en la orina metabolizándolo de forma distinta. En los diabéticos su concentración de arsénico es menor en la orina durante la excreción. Concluye con relación a la influencia del microbioma, pues se habla que tenemos 100 millones de microorganismos que nos acompañan lo que nos hace ser un ecosistema muy complejo de interactuar con nosotros o viceversa, pero el microbioma altera el metabolismo de los endocolorantes, lo que nos lleva a que muchos de ellos suben nuestros niveles de glucosa en la sangre. Concluye que la manera en que nuestros genes interactúan con el ambiente, dependerá de la historia de exposiciones de nosotros, nuestras madres y abuelas y la respuesta de todo nuestro sistema ecológico ante ellas.

Comienza la sesión de preguntas y discusión. La Dra. Gloria Soberón pregunta sobre estudios de los compuestos que están asociados a los micro túbulos y si se han realizado estudios para revertir el efecto de cáncer, respondiendo que no. El Dr. Garcia pregunta sobre el riesgo de la contaminación ambiental, y se contesta que si existe este riesgo. La Dra. Patricia Ostrosky pregunta sobre los cambios citogénéticos que además de decirnos el pronóstico si existe algún tratamiento al respecto. El Dr. Salamanca contesta que las leucemias fueron las pioneras para la terapia molecular y ha sido exitoso. La Dra. Ostrosky pregunta al Dr. Herrera sobre SAM y si ha tenido relevancia en estudios de laboratorio y que efectos hay con los seres humanos y que puede tener con la epigenética y da como ejemplo el ácido fólico que su deficiencia puede estar asociado con cáncer. El Dr. Herrera contesta que es un campo muy complejo de estudiar por lo complicado del metabolismo, y no hay datos muy



contundentes para encontrar esta asociación de deficiencia de ácido fólico y un cáncer no específico y que muchos estudios de cambios de dieta no ha demostrado ello en humanos aunque se han observado en ratones por las modificaciones epigenéticas que si se pueden heredar de una generación a otra. El Dr. Mancilla, felicita la sesión y sobre el proyecto del microbioma humano que comenzó recientemente, menciona sobre el mapeo en hombres y mujeres y su comportamiento. Comenta que todos los factores ambientales como la dieta y exposición a tóxicos y moléculas tienen que ver mucho con la modificación del microbioma y que recientemente se ha publicado sobre el microbioma de la placenta que genera una avenida enorme de futura investigación y conocimiento.

Acto seguido el Dr. Enrique Ruelas felicita la sesión y agradece a los ponentes por su participación y a la Dra. Ostrosky por su coordinación y da por concluida la sesión a las 20:14 hrs.

Atentamente:

Dra. Elsa Sarti.  
Secretaria Adjunta de la ANM.

*"Mientras que los seres humanos adquieren conocimiento principalmente a través del uso individual o colectivo de su cerebro, en los otros animales la herencia genética es responsable de una fracción mucho mayor de la información necesaria para la supervivencia." Murray Gell-Mann (1929) Físico estadounidense premio Nobel de Física*