



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Academia Nacional de Medicina de México

“Futuro de la Oncología hoy”

Ciudad de México a 4 de septiembre del 2019

Bajo la coordinación de la Dra. Raquel Gerson Cwilich y como ponentes: Dr. Oscar Arrieta Rodríguez, Dr. Alejandro Zentella Dehesa, Dr. Álvaro Aguayo González, Dra. Patricia Ostrosky Shejet.

Dr. Oscar Arrieta Rodríguez, “Logros de la inmunoterapia”

Actualmente se están explorando una gran cantidad de *bio-marcadores*, para ver que pacientes pueden responder adecuadamente a la *inmunoterapia*, ya que la *inmunoterapia*, alrededor del 20 o 30% de los pacientes es en donde se tiene un importante efecto, por lo que estos *bio-marcadores* están basados en la generación de *neo-antígenos*, así como la *carga mutacional*, la activación del *sistema inmunológico* que son firmas genéticas asociados con interferón gamma y la detección en las células tumorales y en el tumor de infiltración del *CD8* y de *PDL1* que pudieran mejorar esto.

La expresión de *PDL1* por *inmuno-histoquímica*, está altamente relacionada con la respuesta del tumor de los pacientes, ya que a mayor expresión de *PDL1* existe mayor respuesta en los pacientes, sin embargo, hay un *bio-marcador* muy malo cuando se detecta en el tumor, debido a que depende de la hipoxia, por lo que se ve como en un solo tumor pueden haber muy altos niveles de expresión, así como bajos niveles de expresión, debido a ello se tiene una gran limitante, por otro lado al determinar la carga tumoral de mutaciones, es decir en una mutación por mega bytes, se correlaciona con la tasa de respuesta en las neoplasias, correlacionando que existe una relación entre la carga mutacional y la respuesta inmunológica.

Por lo anterior, se van a tener efectos adversos muy diferentes a la *quimioterapia*, todos estos relacionados con el *sistema endocrínológico*, con efectos graves, como: neumonitis, pancreatitis o hepatitis, mismos que pueden ocasionar la suspensión del tratamiento, estos efectos están pronunciados más con la combinación de un *PD1* con un *Anti CTLA4*, llevando una mayor frecuencia de grado de efectos tóxicos y un efecto diferente temporal en la presencia de síntomas autoinmunes que pueden presentar los pacientes, por lo que es importante poder definir como *bio-marcador* que pacientes se van a beneficiar.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

En relación a la sobrevida, los pacientes de estadio 4 antes de la inmunoterapia se percibe que la sobrevida a 4 años en *M1c* es del 0%, sin embargo, después de recibir tratamiento lo pacientes inmunoterapia en los últimos 5 años, se ve como la sobrevida puede ser tan alta como el 27% a 4 años, cuando los pacientes reciben este tratamiento de inmunoterapia en cáncer de pulmón.

Por otra parte en melanoma, se percibe como el tratamiento con la combinación de ipi nivo o nivo solo, en comparación con quimioterapia o ipilimumab mejora la sobrevida de los pacientes de manera significativa, en virtud de que se percibe curva de sobrevida que antes no se veía en melanoma, por lo que estos pacientes podrían recibir tratamientos de inmunoterapia en segunda línea, también se ven pacientes no tratados con inmunoterapia y pacientes tratados con inmunoterapia en melanoma, por lo que se ve un cambio muy drástico en la sobrevida, por tal motivo es extremadamente importante y existen muchos retos (para países en desarrollo como México), entre ellos el de evaluar los bio-marcadores y tener un acceso a estos medicamentos que son caros.

Se tienen muchos factores tumorales que van a influir en la respuesta, sin embargo, también van a ver factores en el huésped que van a influir en la respuesta de inmunoterapia y uno de los más importantes es la microbiota que se tiene en diferentes tipos de cavidades, ya que se ha demostrado que la microbiota que existe en el tubo digestivo en la cavidad oral pueden influir en la respuesta al tratamiento, cuando se analizan en animales la presencia de dar antibióticos con inhibidores de *PD1* en melanoma, se percibe como el crecimiento tumoral es muy similar al control, sin embargo, cuando se combina flora intestinal con antibiótico y el *PDL1*, se ve una respuesta tumoral muy importante.

¿Qué pasa en pacientes que reciben antibióticos previamente a la inmunoterapia?, se tiene una mayor tasa de respuesta cuando no reciben antibiótico, se reduce a la mitad cuando reciben antibiótico y la sobrevida a los pacientes se reduce de manera dramática.

El bio-marcador es muy importante, ya que en pacientes con cáncer de pulmón cuando se compara con quimioterapia vs dar quimioterapia e inmunoterapia solo, se percibe que las curvas de sobrevida se abren rápidamente y se ven curvas de sobrevida muy altas solamente cuando son tratados con inmunoterapia, por otro lado se puede combinar la inmunoterapia con: quimioterapia, radioterapia o con inhibidores de angiogénesis y dos ejemplos de esto son: como la combinación de



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

quimioterapia con inmunoterapia, mejora de manera significativa la sobrevida que solamente quimioterapia sola.

Se realizó un estudio en el “*Instituto de Cancerología*”, en base a docetaxel en segunda línea vs docetaxel pembrolizumab, con tasa de respuesta de 52 vs 28 y con una mejoría muy importante en sobrevida de 16 vs 4.1, lo que es prácticamente una reducción del 60%.

La combinación de inhibidores de anti-angiogénesis, los cuales tienen que ver mucho con la resistencia a inhibidores de inmunoterapia, en el que se ve que hay un efecto adecuado, con una sobrevida global de los pacientes con cáncer de pulmón que va de 22 meses, sin embargo, cuando se tratan con la combinación de ramucirubab más pembrolizumab, la sobrevida es de 26 meses y unas tasas de respuesta altas con un perfil de toxicidad.

También se cuentan con estudios de *medicina nuclear* que marcan el *PDL1*, mismas que permiten evaluar la *expresión del PDL1* en todo el cuerpo, con una sola imagen, teniendo una mayor captación, una respuesta parcial o completa, percibiéndose como las curvas de sobrevida cuando se analiza el *PET-CT*, son totalmente diferentes cuando hay una alta captación vs no hay.

La inmunoterapia va a tener un efecto del 30% en los pacientes, comparado con terapia blanco con la que la mayor parte de los pacientes van a progresar y la idea es que la combinación de tratamientos lleve a un control de la enfermedad en un 80%, cuando se combinan los tratamientos.

Se espera que con nuevas generaciones se pueda llegar a tener un impacto en sobrevida y una curación de la mayor parte de los pacientes.

Dr. Alejandro Zentella Dehesa, “Inflamación y cáncer”

Desde hace 10 años, se reconoció que el sistema inmune va a participar en el control de los tumores y por lo tanto su reactivación es una gran promesa.

La parte inicial de la respuesta inmune, mismo que es el sistema inmune-innato que es el responsable de la inflamación, es un sistema que responde rápidamente en cuestión de horas y que tiene una gran cantidad de componentes solubles, defensinas complemento, reconoce antígenos específicos, hay citosinas, quimiocinas, prostaglandinas y leucotrienos, se ha mencionado sobre qué pasa



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

con el sistema inmune adaptativo, aquí la manipulación ha sido sobre la respuesta de los linfocitos T.

La respuesta inflamatoria es uno de los genotipos clínicos más antiguos descritos, ya que se conocen desde el tiempo de los Griegos como, *tumefacción, rubor, calor y dolor*, en donde el primero, el tercero y el cuarto son resultados del edema, ejemplo: se tiene un vaso, la inflamación lo que va a permitir es la entrada de líquido al tercer espacio, mismo que es el líquido intersticial, el *rubor* es el resultado de la vasodilatación y entonces se tienen eritrocitos presentes en gran cantidad.

Lo que ocurre en realidad mecanísticamente en la inflamación, es que se permite el acceso de moléculas efectoras al sitio donde hay daño y en este caso sería una lesión con bacterias, también se va a promover la coagulación en caso de que haya ruptura de los vasos, pero más importante para la relación con el cáncer, es que se prepara la reparación tisular, ya que estos eventos siempre van a estar asociados a una infección o a un traumatismo, sin embargo, una vez que estos quedan resueltos, se requerirá de una reparación y esa parte es la que los tumores aprovechan y por lo cual la inflamación es un componente muy importante en el mantenimiento de las células tumorales.

Hoy en día se han estudiado nuevos reguladores y moduladores de la reacción inflamatoria, en base a una tabla de miRNAs MicroRNAs, mismas que van a controlar la expresión de una gran diversidad de genes, en la inflamación se ha reconocido el Let 7 y el mirNA 155, son elementos centrales en la regulación de la inflamación, por lo que se ha avanzado desde características clínicas muy sencillas, hasta con marcadores moleculares muy sofisticados.

En 1975 el “Dr. Mantovan”, propuso por primera vez un componente importante en el desarrollo del cáncer, mismo que es el microambiente inflamatorio, además de los que el “Dr. Weinberg” definió en el artículo de las características del cáncer. Este concepto viene acompañado de dos antecedentes históricos muy importantes, “Dr. MacFarlane”, mismo que propuso la “teoría de la inmunovigilancia” y la “teoría de la inmuoedición” propuesta por el “Dr. Schreiber”, esto quiere decir que cuando aparece un tumor el sistema inmune lo reconoce y lo destruye y con ello se tiene un efecto protector. Lo que va a ocurrir en la primera etapa es una reacción inflamatoria, lo que el “Dr. Schreiber” reconoció, es que esa reacción inflamatoria puede convertirse en un estado de equilibrio, en donde las células tumorales logran neutralizar la respuesta



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

inflamatoria primaria y después logran dominar a la respuesta adaptativa, en donde los linfocitos que llegan como los *CD8's* se encuentran un ambiente neutralizante y entonces el sistema adaptativo ahora se encuentra apagado, lo importante de esto es reconocer que la respuesta inflamatoria es la primera parte del componente y se habría que proponer que durante la reactivación con anticuerpos *anti CTLA4* o *anti PDL1* o *PDL2*, no solo va a ver un componente del sistema inmune adaptativo operando, sino también del sistema inmune innato.

Componentes solubles del sistema inmune innato asociados a la inflamación como el complemento, concretamente el *C1q*, llevan a la activación de una cascada de proteasas, mismas que en su vía clásica o en su vía asociada a lectinas o alternas, terminan en la producción de un sistema de ataque membrana y las destrucción de las células y esto es lo que va a destruir normalmente a las células tumorales.

Las células tumorales, han logrado utilizar a los componentes procesados del sistema de complemento como son: *C5A* o *C3A*, mismos que las células tumorales los usan para su beneficio, lo que permite la proliferación de las células. En el caso la melanoma, está perfectamente bien descrito que el componente *C1q*, es un componente que usa una vez procesado para su progresión tumoral y su crecimiento, por lo que el sistema inmune innato durante la reacción inflamatoria, activa componentes solubles, sin embargo, los tumores han logrado convertir estos componentes solubles, en lugar de elementos de destrucción, en elementos de apoyo hacia la tumor y génesis.

Otro elemento importante en la destrucción del tumor asociado a la reacción inflamatoria son las células NK, la célula normal es si expresa un *HL1*, este es reconocido por receptores de las células NK y no las mata, mientras que las células tumorales tras las infectadas viralmente, dejan de expresar este receptor y es esta señal la ausencia del *HL1*, lo que induce la activación de la célula NK hacia la muerte.

La células NK, mismas que tiene receptores de activación que reconocen al *HL1*, también tienen receptores negativos o de apagamiento, en este caso una célula normal expresa receptores de *HL1*, misma que no es reconocida y no se destruye, sin embargo las células tumorales lo que debieran de expresar es menos *HL1*, pero al mismo tiempo deberían de expresar receptores de activación de muerte y esto permitiría que las células NK las eliminara.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Los estudios moleculares en las poblaciones de células NK y en las diversas subpoblaciones que se tienen representadas, dan una idea del avance que ha habido del sistema inmune. (Ver diapositiva)

Otro componente importante en la respuesta inmune en la reacción inflamatoria, es el reconocimiento de moléculas de agentes infecciosos OPAMSS, reconocido por la clínica como el TLR4 que es el receptor de LPS, mismo que va a activar una vía de transducción asociada a NF-kB que activa una serie de respuestas protectoras contra las células.

Se ha encontrado que la expresión de TLRs está asociada en formas específicas de cáncer humano, por ejemplo: hepato-carcinoma o cáncer cervicouterino, con un efecto pro-tumoral, esto es cuando las células sobre expresan estos receptores, reciben mensajes que fortalecen la proliferación y la resistencia de las células tumorales, de manera que la expresión de estos receptores le ayuda a la célula tumoral a progresar.

Cuando la células reciben quimioterapia, las células tumorales mueren y liberan proteínas asociadas a la cromatina como HMGB1 que es una alarmina que puede ser reconocida por: TLR2, TLR4 o por sRAGE y lo que va a despertar en las células es una respuesta de fortalecimiento, lo que quiere decir es que cuando una célula muere y libera este material asociado a la cromatina, las vecinas se alertan y se preparan, sin embargo, lo que va a hacer en el caso del tratamiento con quimioterapia es darle cierta resistencia a la célula contra los tratamientos que se aplican.

En la reacción inflamatoria, lo que se tiene es que en la célula tumoral se reclutan células, como pueden ser los macrófagos asociados al tumor o células mieloides supresoras, mismas que van a promover la creación de un ambiente supresor, hasta ahora se había concentrado en la creación de un ambiente supresor dirigido hacia el sistema inmune adaptativo y hoy lo que se tiene que reconocer, es que en realidad se empieza desde mucho antes, ya que es un sistema inmune innato y de hecho éste es el primero que participa en esta inmunosupresión.

Dr. Álvaro Aguayo González, “La participación de la ingeniería genética en el cáncer”

Se ha tratado de atacar a las células cancerosas, con muchas estrategias, cirugía, la más radical desde el inicio del tiempo, quimioterapia y a partir de ésta, se ha explorado una serie interminable de posibles vías, sin embargo, probablemente lo



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

que esté de moda sea el ataque o el reclutamiento del sistema inmunológico, sobre todo apoyándose en la células T nativas y se dice de moda, porque esto fue el motivo de los estudios que han llevada a este conocimiento, mismo que fue el motivo del “*premio nobel de química*” el año pasado y por supuesto el “premio nobel de medicina”.

La reingeniería de las células T, inicialmente los estudios pioneros en un antígeno que se presenta en la célula tumoral y que es el CD19, esto se ha estudiado mucho más en neoplasias hematológicas, el ataque de estas células para reconocer esta molécula y con ello favorecer el ataque de las células T nativas del organismo.

Se ha escogido en neoplasias hematológicas el CD19, debido a que es altamente prevalente en la célula B normal, tanto en su inicio como en su ontogenia y en la contraparte maligna, se expresa en leucemia linfoblástica hasta en el 100% de las células malignas y originarias de una célula B normal, no solo en las células leucémicas, también en las células del linfoma es altamente prevalente esta antígeno, lo que lo hace un blanco muy interesante para estudiar la relación que existe entre este reconocimiento y el ataque de las células T.

Una situación intermedia en la ingeniería de estas células malignas, es la fabricación de anticuerpos T específicos, mismos que son pedazos de las regiones variables de dos tipos de anticuerpos, como son: 1) los dominios variables, en donde se fabrica y reconoce al antígeno CD19 y 2) reconoce a CD3 de la célula T ayudadora, por medio de ingeniería genética se pueden aislar, separar y unir estos dos pedazos de las regiones variables reconocedoras y a través de esto, es posible que la célula T nativa entre en contacto con la célula tumoral y eso favorezca el ataque inmunológico a través de lo que ya se conoce, como perforinas, etc.

En la clínica esto ha sido exitoso, esto en base a un grupo de pacientes enfermos de leucemia, que han recibido todo tipo de tratamiento, que han fallado o han recaído, incluso son refractarios, debido a que no responden a tratamientos y si se observa, con este tipo de estrategias las respuestas completas en un grupo que no llegaba al 10%, ahora se habla del 70% de respuestas completas y no solo eso, sino que las respuestas son profundas y la enfermedad residual mínima, una vez que el paciente llega a una respuesta hematológica completa puede llegar hasta el 88%, esto es importante, porque la enfermedad residual mínima tiene que ver con el pronóstico de los pacientes, mismos que se quedan sin enfermedad



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

residual mínima y tienen mejor supervivencia, además de tener el 70% de ventaja contra aquellos pacientes que nunca alcanzaron una respuesta a este tipo de estrategias o no alcanzaron una enfermedad residual mínima, por lo que esta estrategia es importante para los pacientes.

Otra estrategia en la cual se entrena y se reaprende a la célula T, es a través de lo que se llama receptores quiméricos asociados a la célula T efectora, en donde se obtienen y se separan una serie de linfocitos T efectores, con ayuda de vectores virales que se tiene en el ADN y con ello se puedan transcribir factores de reconocimiento, el cual entra en el núcleo de células T, se expresa el antígeno quimérico y una vez entrenadas estas células ex vivo, se reproducen cientos de miles de millones de estas células y se reinyectan al paciente y entonces esta célula es capaz de reconocer a esta célula que en principio había sido escurridiza contra esta célula T, misma que normalmente debe de hacer ese trabajo, sin embargo, queda expuesta o cuando menos la célula reinventada es capaz de reconocer esta célula y destruirla.

Múltiples estudios se están corriendo, ya es una terapia aprobada por la FDA, dirigida a pacientes que han fallado a trasplante de médula ósea y lo que se resalta de esto, es que todos estos antígenos quiméricos, reconocen a CD19, mismo que se ha establecido que es un antígeno que cuenta con todo para poderlo explotar en el laboratorio.

El rol que tiene la “tecnología CRISPR”, se refiere a repeticiones palindrómicas cortas regularmente agrupadas y otra forma de verlo es que son pequeñas secuencias que se repiten en el ADN, son tripletes de ADN que se encuentran en ADN codificante, al cual se le llama espaciadores, esta tecnología se conoce desde hace mucho tiempo, a través del estudio del sistema inmunológico de la bacteria, las bacterias se pueden infectar por un virus y lo que hace éste es: entra en la bacteria y una parte de su ADN pretende integrarlo al ADN de la bacteria, esto ocurre con los plásmidos, sin embargo, lo que hace la bacteria inteligentemente a través de su evolución, es poner todos los potro-espaciadores en su memoria y los coloca en los tripletes o secuencias inter-espaciadoras, poniendo entre ellas pequeñas secuencias, que después a través de esa capacidad de memoria puede reconocer y puede fabricar señales de memoria, para que cuando el mismo virus vuelva a atacar esa célula, esta sea capaz de reconocerla y apagar ese gen de ADN, para que la célula pueda sobrevivir.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

El *complejo Cas9*, es importante porque se puede usar de muchas formas y una de las formas es dándole una *RNA* de una secuencia que ya se conoce y lo que va a hacer esa secuencia ya conocida, es buscar o rastrear en todo el *ADN* estas secuencias potro-espaciadoras que generalmente son tripletes con dos genes en el caso de los virus, una vez que lo encuentra hace que se desdoble la cadena de *ADN* en la secuencia, exactamente donde se le indicó que buscara, una vez que la encuentra y la desdobra las endonucleasas van a cortar la doble cadena de *ADN* y es cuando van a poder separar fácilmente ese pedazo de *ADN* que no se quiere, normalmente la célula va a buscar la forma de reparar esa ruptura pero en general a la hora de reparar dicha ruptura se pueden accidentalmente introducir errores que apagan todo el gen y esto es lo que hace una bacteria con ese gen viral que no quiere, pero la bacteria necesita seguir viviendo, sin embargo, esto se puede hacer ya en el laboratorio y prácticamente se pueden apagar los genes que se quieran.

Conclusiones:

La ingeniería genética, está experimentando un avance sin precedentes en la historia de la biotecnología de la humanidad, con un impacto indiscutible en la medicina.

Programar, entrenar y optimizar la función de las células del sistema inmune, no es la nueva frontera terapéutica en hematología maligna, Aguayo ANMM 2018, es ya una realidad cotidiana.

La programación del código genético en seres humanos ya no es ciencia ficción, pero cada quien tendrá su perspectiva en esta situación.

Aprender a utilizar esta tecnología, es el reto real que tienen actualmente los oncólogos.

Dra. Patricia Ostrosky Shejet, “¿Se trata de una enfermedad genética?”

El cáncer es una enfermedad genética, porque es producto de variante en el DNA y cambios epigenéticos.

Los mecanismos epigenéticos, mismos que se están descubriendo todos los días, lo que hacen es alterar toda la expresión de los genes y como ya se había



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

mencionado, cuando se habla de las características distintivas de las células transformadas, se tiene claro que una de ellas es la inestabilidad del genoma.

Cuando se habla de cáncer, cuesta mucho trabajo entender que solo el 10% de todos los cánceres son hereditarios, son productos de las mutaciones que se originan en las células germinales, mientras que el 90% son inducidos por la interacción entre factores ambientales y variantes genéticas de susceptibilidad, por lo que son mutaciones que ocurren en células somáticas.

En cuanto a cáncer hereditario, representa el 10% de los cánceres, aunque en algunos casos como es de cáncer de ovario puede ser el 20%, son familias en las que se observa un patrón de herencia mendeliano generalmente autosómico dominante producto de una mutación germinal de alta penetrancia, los pacientes son de alto riesgo y pueden desarrollar segundos y terceros tumores primarios, dado que con los familiares se comparte el 50% de los genes, si se presenta una mutación estos también compartirán el riesgo elevado de presentar cáncer.

Los criterios para sospechar un cáncer hereditario, son: el diagnóstico de cáncer en edad temprana, 2 o más tumores primarios, tumores bilaterales, multifocales o multicéntricos, tumores poco frecuentes, grupos étnicos con riesgo, tener un diagnóstico histológico.

Existen ya varios paneles para la detección de mutaciones germinales, como es en: cáncer hereditario de mama y ovario, síndrome de Lynch, síndrome de Poliposis Intestinal, poliposis adenomatosa familiar.

En muchos de estos casos es necesario ya, la asesoría de un “oncogenetista”, sobre todo cuando se presentan casos en edades más tempranas de las esperadas, este factor se asocia a la presencia de mutaciones germinales, presentación de varios tumores malignos de un síndrome particular, como ejemplo el síndrome de Lynch o el Li-Fraumeni.

¿Cuánto se conoce del cáncer producto de exposición a factores ambientales?, las diferencias individuales en la sensibilidad a factores ambientales son los responsables de la susceptibilidad al cáncer, de hecho desde 1775 “Percivall Pott” descubrió que los tumores escrotales en los deshollinadores, eran producidos por la mezcla de alquitranes e hidrocarburos policíclicos, se sabe que en los ambientes laborales, el “asbesto” produce mesotelioma pleural en los trabajadores involucrados en su producción y en su uso, así como el “cloruro de vinilo” que se



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

asocia con angiosarcoma hepático y tumores cerebrales en los trabajadores de la industria del plástico.

El descubrir cuando una sustancia es carcinogénica, no es fácil, ya que es muy difícil hacer estudios en humanos evidentemente, a menos que estén en un ambiente laboral y estén expuestos, por tal motivo se ha creado una asociación, la cual ya tiene muchos años y que es la “*Agencia Internacional para el estudio del Cáncer (IARC)*” y ésta en base a evidencias lo que ha hecho es dividir a los agentes en agentes grupo 1, en los que la evidencia para los seres humanos es evidente y son a los que se consideran como carcinógenos, sin embargo, en el grupo 2, en la que la evidencia es suficiente en animales, pero no en los humanos, entonces se considera que es un probable carcinógeno, en el grupo 3, en la que hay evidencia limitada y en el grupo 4, en el que la evidencia es que no es un carcinógeno para el humano.

Cuando se habla de carcinógenos, se piensa que todo es carcinógeno y no es así, ya que se tienen identificados por la “*IARC*” 120 factores que son los que producen cáncer y entre ellos están las infecciones, las radiaciones y sustancias químicas entre ellas muchas que se utilizan hoy en día en la quimioterapia.

Los organismos causantes de infecciones asociados con cáncer, son agentes virales, como el papiloma humano, el Epstein Bar y la Hepatitis B y C y de bacterias solo se reconoce como carcinogénica a la *Helicobacter pylori* y también se tienen dos parásitos, el *Schistosoma Haematobium* y el *Ophistorchis viverrini*, sin embargo, hay muchos datos que están hablando de que las bacterias en el colon podrían ser a parte de los genes hereditarios que se conocen, también podrían estar induciendo factores que pudieran inducir cáncer en los individuos, también hay datos de que la *neurocisticercosis* se asocia a *glioblastoma* y con cánceres hematológicos.

Se sabe que hay sustancias como el *arsénico* que ha sido estudiado y en lo que la evidencia en humanos es suficiente para afirmar que éste es un carcinógeno en humanos, mismo que está en el agua de bebida y más de 16 millones de personas en México, toman agua con *arsénico*, también se tiene que el *asbesto* y las *aflatoxinas*, si son cancerosos en animales y la evidencia también es evidente en humanos, sin embargo, la *acrilamida* que es un producto que se produce cuando se fríen ciertos aminoácidos, por lo que en las papas fritas hay *acrilamida*, de la que se ha demostrado que es un carcinógeno para animales, sin embargo, en



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

humanos no se ha podido demostrar, esto debido a que todo el mundo consume papas fritas.

Sin lugar a dudas y como todos saben el responsable del 30% de todos los casos de cáncer, es el *cigarro*, ya que del 80 al 90% representan los cánceres pulmonares, con alta frecuencia el 75% en bucales, laringe y esofágicos, del 30 al 40% en cánceres de vejiga y renales y del 15 al 30% en leucemia y casos de mieloma, sin embargo, no todas las personas expuestas al humo de tabaco desarrollan *cáncer de pulmón* y esto se debe a que los efectos mutagénicos de los carcinógenos, son modificados por variantes genéticas o polimorfismos, como en la *monooxigenasa*, en las enzimas *metabilizadoras*, en el *CYP 450*, en *promotores de apoptosis*, como la *caspara 8* y en genes de reparación como *XRCC1*.

Es importante pensar en el *sinergismo* en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, ya que como se había dicho un trabajador expuesto a *asbesto*, tiene un riesgo de cáncer de 3 veces, mientras que el fumador a 14 veces, sin embargo, el trabajador que está expuesto a asbesto y que fuma se expone 42 veces.

Existen *bio-marcadores* de sensibilidad a *efectos genotóxicos* y se ha planteado a través de la literatura, que la sensibilidad a los *efectos genotóxicos*, puede predecir la susceptibilidad al cáncer y en un trabajo que se realizó, se estudió el *paratión* y éste es uno de los insecticidas más utilizados en el mundo y específicamente en México, ya que hay más de 71 productos agrícolas con *paratión*, el metabolismo del *paratión*, es que se activa por *citocromo P450* y se produce el *paraoxón* y éste se metaboliza por la *paraoxonasa*.

La *paraoxonasa (PON1)*, es una enzima que está empezando a encontrarse relacionada con muchas cosas, como: infartos y diferentes tipos de cáncer, la *paraoxonasa* tiene actividad de *esterasa* e *hidroliza* insecticidas organofosforados, la *enzima paraoxonasa* o *PON1* como se conoce, se encuentra en el suero y en el hígado y en su capacidad de hidrólisis se han observado diferencias individuales de 10 y 40 veces, esto es importante, porque es lo que hace que ciertos individuos sean más sensibles que otros.

Se hizo el *polimorfismo por PCR* y se evaluó la genotoxicidad, por algo que se conoce como *micro núcleos*, estos micro núcleos se han asociado a un aumento en la frecuencia de *micro núcleos en linfocitos de sangre periférica*, reduce el riesgo de cáncer para las personas y esto se ha hecho en base a estudios con datos de 6,718 sujetos de diferentes países.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

En realidad lo que está sucediendo, es que cuando los individuos se están exponiendo a *paratión*, los individuos que tienen *daño al DNA* que son los *PON1QQ* y que son los trabajadores que están expuestos y que van a tener más riesgo de desarrollar cáncer, los individuos que tienen *PON1RR*, tienen menor sensibilidad.

De acuerdo a los epidemiólogos, uno de cada 3 individuos sufrirá de cáncer, es relevante que se busquen medidas para identificar a los individuos sensibles y evitar la exposición, así como la identificación de factores protectores.

Dra. Raquel Gerson Cwilich, “Alcanzar o prevenirlo”

La *supervivencia por cáncer*, se ha duplicado en estos últimos 40 años, la mitad de los pacientes con cáncer, viven a veces hasta 10 años y esta duplicación para algunos va a llegar a ser hasta un 70 %, sin embargo, la incidencia en algunos casos y desafortunadamente en los jóvenes ha aumentado.

Los *avances prometedores frente al cáncer*, son: la *inmunoterapia*, misma que prácticamente es el avance del siglo y la *terapia con las células T*, entre otros.

En la *medicina personalizada*, se aborda al *cáncer a nivel molecular*, en virtud de que se ha logrado tener una foto en relación a los cambios genéticos proteómicos y conocer lo que ha alterado a la célula para causar el cáncer y llegar a abordarla con diferentes moléculas específicas sobre estas mutaciones, en sí, el tratamiento debe ser personalizado a base de este perfil genómico.

La *medicina de precisión*, descubre la vulnerabilidad de tumores, las alteraciones y cuales se pueden tratar, así como buscar medicamentos accionables a ellos, se habló de la *microbiota intestinal*, que sin duda es muy interesante en el aspecto inmunológico en los efectos secundarios de los tratamientos sistémicos, por lo que la tendencia ahora, es prolongar inclusive la lactancia, como un factor de protección, tanto para el niño como para la madre, la *medicina de precisión* ha hecho un cambio sin retorno y desafía realmente ahora al camino que el cáncer toma, existen los esfuerzos para tratar la enfermedad, ahora ya aceptados en medicamentos y en agencias de salud.

Un esquema de un ensayo de *medicina de precisión*, se está acostumbrado al *diagnóstico histológico*, al *origen tisular* y ahora es el *perfil molecular*, mismo que



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

es el perfil genómico de base, inicialmente los que fallaban un tratamiento básico, sin embargo, se percibe que la calificación de un paciente con cáncer debe ser a base del perfil molecular genético durante toda la enfermedad y las recaídas.

¿El genoma ya ha concedido nuestro deseo?, no es una esperanza, es una realidad, ya que el futuro debería de ser que un paciente pueda proporcionar al médico su secuencia genética y obtener medicamento a su medida.

Existen varias mutaciones intensas a nivel de los diferentes tumores, más en: melanoma, en vejiga y menos en otros tumores, sin embargo, el conocerlo lleva a la prevención, a la terapia y a los resultados de la supervivencia, mediante un diagrama se percibe que desde el inicio, la primera, la segunda y la tercera terapia, deben ser reestructurados nuevamente con una biopsia, que en este caso puede ser la biopsia líquida para seguir la enfermedad todo el tiempo con nuevos accesos de medicamento.

Lo que se ha publicado es que el beneficio de la terapia personalizada, es tanto en la respuesta, en la sobrevida y en la sobrevida libre de enfermedad, esto se ve en meta-análisis y en análisis combinados.

El proyecto del genoma humano, llegó a la medicina personificada, a la medicina de precisión y a intervenciones que pueden lograr tener un beneficio máximo y conducir a un paciente a vivir, no se habla de mortalidad, se habla de vivir y vivir más tiempo.

La medicina de precisión es una promesa, pero es tan individualizada, como diferentes momentos del mismo tumor, sin embargo lo ideal, es que debe ser administrado y estudiado al paciente correcto, en el momento correcto y con el medicamento correcto.

La biopsia líquida, que es una ventana con una fotografía continua del tumor, permite tanto saber: que cambia, que accesar y que cambiar de medicamentos, por lo que realmente es un tratamiento a la medida continua y rápido, se analiza el DNA, el RNA, proteínas o exosomas y en general detecta hasta en un 80% en la sangre las células de los tumores, sus alcances son importantes, ya que monitoriza la respuesta, la recurrencia y se pueden utilizar otros líquidos, como: la sangre, el líquido cefalorraquídeo y a veces algunos derrames.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

El reto en este caso, es obtener un tejido tumoral adecuado y esta es una alternativa viable que puede ser duplicada o combinada a ambos, ya que como se visualiza, a nivel internacional 40 mdd, se han invertido en la biopsia líquida, sin duda las diferencias entre lo que no duele, en lo que no es invasivo y lo que se puede obtener continuamente, es importante.

La biopsia líquida, permite, la *detección temprana*, el *pronóstico de la enfermedad*, la *guía del tratamiento* e informa de la *evolución de la enfermedad*.

En el cáncer de mama, es importante en relación al manejo, ya que como se sabe a partir del 2000 el tratamiento biológico y el tratamiento personificado, ha cambiado la faz del cáncer de mama, desde la clasificación molecular y esto es el HER2, mismo que hace un tratamiento dirigido específico.

No todas las mutaciones se comportan igual, por ejemplo: el FOXA1, que es un oncogén que se encuentra en el cáncer de próstata y en el cáncer de mama, el cual tiene tres tipos de mutaciones: clase 1 “veloz” se mueve veloz en el núcleo Ca metastásico, clase 2 “furiosa”, se mueve furiosamente a la cromatina Ca metastásico y una clase 3 “dudosa”, porque se amplía en forma ruidosa, se comportan diferente, se manifiestan diferente, la terapia es diferente y se entiende la agresividad mayor o menor.

La metástasis hepáticas, también tienen un patrón especial y se correlacionan con el crecimiento de ellos en el tejido, de igual manera tienen diferentes patrones, lo hay también en metástasis pulmonares, esto implica también la prevención, en relación a lo que se había dicho, en cuanto a que es parte importante la medicina molecular personificada.

Conclusiones:

Perspectiva “tratamiento cáncer desafiante”, con *nuevos medicamentos*, *investigación y práctica clínica*, la *consideración del paciente* dentro de todo en forma positiva, el *mapeo*, da oportunidad con esta infraestructura, de crear recursos humanos, para establecer colaboración y estudios de colaboración y *programas de alianzas*.

“*El secreto de la creatividad, es no dejar nunca de hacerse preguntas*”



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

El Dr. José Halabe Cherem, en representación de la **Dra. Teresita Corona Vázquez**, agradece la presencia de la Dra. Raquel Gerson Cwilich, Dr. Oscar Arrieta Rodríguez, Dr. Alejandro Zentella Dehesa, Dr. Álvaro Aguayo González, Dra. Patricia Ostrosky Shejet e informa que el próximo miércoles 11 de septiembre se llevarán a cabo dos sesiones una a las 5:00pm que se refiere al “**dolor neuropático periférico localizado**” y después a las 19:00 hrs el **simposio**, con el tema “**Encuentros y desencuentros de la educación médica y el sistema nacional de salud**”

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Secretaria Adjunta

Para visualizar la sesión completa con su discusión favor de acceder al sitio www.anmm.org.mx