



UNIVERSIDAD DE
GUADALAJARA

Red Universitaria e Institución Benemérita de Jalisco



La genética en el estudio del cáncer

De la biología al tratamiento

Alfredo Corona Rivera
Lucina Bobadilla Morales
Jorge Román Corona Rivera
coordinadores



La genética en el estudio del cáncer

**De la biología
al tratamiento**



Rectora General

Karla Alejandrina Planter Pérez

Vicerrector Ejecutivo

Héctor Raúl Solís Gadea

Secretario General

César Antonio Barba Delgadillo

**Coordinadora General Académica
y de Innovación**

María del Socorro Pérez Alcalá



**Rector del Centro Universitario
de Ciencias de la Salud**

Eduardo Gómez Sánchez

Secretaria Académica

Beatríz Verónica Panduro Espinoza

Secretaria Administrativa

Lorena López Calderón

**Directora de la División de Disciplinas
Básicas para la Salud**

Norma Alicia Ruvalcaba Romero

Director de la División de Disciplinas Clínicas

Héctor Giancarlo Torres Nuño

**Directora de la División de Disciplinas
para el Desarrollo, Promoción
y Preservación de la Salud**

Gabriela Macedo Ojeda

Coordinador de Innovación Educativa y Calidad

Juan Francisco Flores Bravo

COMITÉ EDITORIAL CUCS

Presidente

Eduardo Gómez Sánchez

Secretaria

Edith Oregon Romero

Secretarios Técnicos

Alexis Missael Vizcaíno Quirarte

Érika Paola Pereyra Vidrio

**Directora de la Colección
de Publicaciones Científicas**

Juliana Marisol Godínez Rubí

Directora de la Colección de Difusión

Georgina Vega Fregoso

**Directora de la Colección
de Libros de Texto**

Alma Marina Sánchez Sánchez

Director de la Colección de Divulgación

Francisco Javier Turrubiates Hernández

**Directora de Comisión de Análisis,
Impacto y Relevancia Científica,
Curricular, Social e Institucional**
Beatríz Verónica Panduro Espinoza

Profesor Dictaminador Invitado Externo

Iván Manuel Girón Pérez

La genética en el estudio del cáncer

**De la biología
al tratamiento**

**Alfredo Corona Rivera
Lucina Bobadilla Morales
Jorge Román Corona Rivera**
coordinadores



**UNIVERSIDAD DE
GUADALAJARA**

Red Universitaria e Institución Benemérita de Jalisco



La presente obra cuenta con el dictamen
No. CUCS/CE/0009/25 del Comité Editorial del
Centro Universitario de Ciencias de la Salud

D.R. © 2025, Universidad de Guadalajara,
Centro Universitario de Ciencias de la Salud.
Sierra Mojada 950 Colonia Independencia Oriente.
C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México

Primera edición, 2025

ISBN 978-607-581-979-2

Coordinadores

- › Alfredo Corona Rivera
- › Lucina Bobadilla Morales
- › Jorge Román Corona Rivera

Autores

- › María Concepción Almodovar Cuevas
- › Luis Eduardo Antolín Orozco
- › Víctor Rodolfo Arroyo Saucedo
- › Lucina Bobadilla Morales
- › Julio César Bustos Gómez
- › Felipe de Jesús Bustos Rodríguez
- › Sinhue Alejandro Brukman Jiménez
- › Alfredo Corona Rivera
- › Jorge Román Corona Rivera
- › Idalid Cuero Quezada
- › José Alfredo Domínguez Rosales
- › David Fernández Sánchez
- › Fernando Alexis Flores Leura
- › Emilio González Murillo
- › María del Rocío González Gutiérrez
- › Ricardo Iván González Vega
- › Zamira Helena Hernández Nazarà
- › Leonardo Juarez Zucco
- › José Macías Barragán
- › Graciela Macías Salcedo
- › Julio Maciel Mercado
- › Felipe de Jesús Martínez Limón
- › Ana Fátima Martínez Torres
- › Aurea Márquez Mora
- › Francisco Antonio Guillermo Mateos Ramírez
- › Olga Lidia Navarro Barba
- › Citlalli Ortega de la Torre
- › Arturo Orozco Barocio
- › Mireya Orozco Vela
- › José de Jesús Pérez Becerra
- › Juan Antonio Ramírez Corona
- › Izabel Maryalexandra Rios Flores
- › Renée Ximena Rivera Urrutia
- › Roberto Rodríguez Bautista
- › Víctor Ulises Rodríguez Machuca
- › Sergio Yair Rodríguez Preciado
- › Adriana María Salazar Montes
- › Uriel Francisco Santana Bejarano
- › Graciela Serafín Saucedo
- › Marco Antonio Silva-Camarena
- › María Eduwíges Velázquez Rivera
- › Héctor Velázquez Santana

Noviembre de 2025

Versión digital hecha en México / *Digital version made in Mexico*



Este trabajo está autorizado bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercialSinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND) lo que significa que el texto puede ser compartido y redistribuido, siempre que el crédito sea otorgado al autor, pero no puede ser mezclado, transformado, construir sobre él ni utilizado con propósitos comerciales. Para más detalles consúltese <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

Índice

Prólogo	13
Prefacio	15
 PRIMERA SECCIÓN	
Fundamentos biológicos de la genética del cáncer	
 CAPÍTULO 1	
Historia del cáncer contada por la genética	18
 CAPÍTULO 2	
La genética y el cáncer, conceptos fundamentales	28
 CAPÍTULO 3	
Tipos de cambios genéticos que originan cáncer	39
 CAPÍTULO 4	
¿Cuándo un cambio genético puede ser usado como un biomarcador de cáncer?	51
 CAPÍTULO 5	
Origen clonal del cáncer y utilidad en la clínica	57

CAPÍTULO 6

Contribución de la bioinformática y de la inteligencia artificial al estudio del cáncer	65
--	----

CAPÍTULO 7

Cómo se estudia de manera integrada el cáncer: modelo de las leucemias agudas	74
--	----

CAPÍTULO 8

El proceso de la biopsia: de la clínica al microscopio	95
--	----

CAPÍTULO 9

Semiología radiológica en cáncer	102
----------------------------------	-----

CAPÍTULO 10

Biomarcadores accionables de cáncer en patología clínica	109
--	-----

SEGUNDA SECCIÓN

Utilidad clínica del estudio genético en el tumor (tejido somático) y tejido stano (tejido germinal)

CAPÍTULO 11

Reduciendo la confusión: diferencias genéticas entre el tejido somático y el germinal desde la óptica del cáncer	114
---	-----

CAPÍTULO 12

Variantes genéticas de utilidad clínica	119
---	-----

CAPÍTULO 13

Genética y tratamiento en cáncer: el gran reto de las terapias blanco, cómo vencer a la evolución clonal	126
---	-----

CAPÍTULO 14

Síndromes genéticos con riesgo de presentar cáncer	132
--	-----

CAPÍTULO 15

Farmacogenómica y cáncer	139
--------------------------	-----

TERCERA SECCIÓN

**Utilidad clínica del estudio genético en la familia
con un miembro afectado de cáncer**

CAPÍTULO 16

El cáncer es multifactorial, ¿es el componente genético el factor más importante?	154
--	-----

CAPÍTULO 17

Principios mendelianos en el estudio del riesgo de cáncer familiar a partir de uno o más afectados de cáncer	163
---	-----

CAPÍTULO 18

Asesoramiento genético y riesgo de cáncer en familiares de individuos con cáncer	175
---	-----

CAPÍTULO 19

Aportaciones de los abordajes de análisis masivo de genes al estudio del cáncer familiar	188
---	-----

CUARTA SECCIÓN

Abordaje genético integrado de neoplasias comunes pediátricas

CAPÍTULO 20

Diferencias entre cáncer pediátrico y de adultos	200
--	-----

CAPÍTULO 21	
La leucemia aguda como modelo de tumores tempranos	205
CAPÍTULO 22	
Retinoblastoma y los genes supresores de tumores	216
CAPÍTULO 23	
¿Qué aporta el estudio del meduloblastoma pediátrico a la comprensión del cáncer?	223
QUINTA SECCIÓN	
Abordaje genético integrado de neoplasias comunes del adulto	
CAPÍTULO 24	
Cánceres de adulto comunes en el mundo, una introducción al contenido de la sección	232
CAPÍTULO 25	
Lecciones sobre los astrocitomas de alto grado: la importancia del vínculo genético y clínico en la práctica	234
CAPÍTULO 26	
Cáncer colorrectal e inestabilidad cromosómica, genética y genómica: contribución al cáncer y síndromes o tipos de neoplasias	244
CAPÍTULO 27	
Biomarcadores en cáncer pulmonar: fundamentos y aplicaciones clínicas	254
CAPÍTULO 28	
El cáncer de mama como modelo de genes accionables de impacto clínico	260

CAPÍTULO 29

TSNC: caracterización integral de los tumores para el manejo neuroquirúrgico	264
---	-----

SEXTA SECCIÓN

Genes, ambiente y cáncer

CAPÍTULO 30

Cómo los factores ambientales modifican la expresión de los genes y el origen del cáncer	276
---	-----

CAPÍTULO 31

Cáncer y ambiente: papel de los hábitos	282
---	-----

CAPÍTULO 32

El cáncer cérvico uterino y la importancia del ambiente	292
---	-----

CAPÍTULO 33

Factores biológicos asociados a la ocurrencia del cáncer	296
--	-----

CAPÍTULO 34

Metagenómica ambiental y salud: ¿qué es y cómo contribuye al cáncer?	308
---	-----

CAPÍTULO 35

La epigenética y el origen del cáncer	326
---------------------------------------	-----

CAPÍTULO 36

Pasado, presente y tendencias en cáncer	330
---	-----

Semblanzas	333
------------	-----

*A quienes convalecen esta enfermedad,
están a su alrededor,
intentan aliviarla desde una trinchera asistencial,
de investigación o sociopolítica.*

A Ere, Samuel, Nidia, Alfredo y Lucina.

A los estudiantes y profesionistas de nuestro grupo académico.

A Dios.

Prólogo

Hablar del cáncer es adentrarse en un territorio sumamente complejo que conlleva un contexto humano, científico y emocional. En el entorno hospitalario, esta enfermedad representa una de las mayores preocupaciones médicas, éticas y sociales de nuestro tiempo. No se trata únicamente de una patología más, sino de una entidad multifacética que desafía constantemente los límites del conocimiento médico y la resiliencia de las personas.

Este libro nace de la necesidad de integrar las múltiples dimensiones que confluyen en el abordaje hospitalario del cáncer. Con una visión transversal, se presenta una aproximación que va más allá del diagnóstico y tratamiento tradicional, incorporando una mirada integral que articula aspectos clínicos, patológicos, radiológicos y genéticos, pilares fundamentales en la comprensión y atención del paciente oncológico moderno.

Desde el punto de vista clínico, el cáncer se manifiesta con una amplia diversidad de síntomas, dependiendo de su localización, estadio y tipo histológico. La observación detallada, la historia clínica exhaustiva y el examen físico minucioso siguen siendo herramientas insustituibles para el médico. Sin embargo, el avance tecnológico y científico nos obliga a complementar esta visión clásica con herramientas cada vez más precisas, que nos permiten anticipar la progresión de la enfermedad y personalizar los tratamientos con una eficacia antes impensable.

En el campo de la patología, el estudio morfológico de los tejidos continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico definitivo del cáncer. La biopsia, bajo sus múltiples modalidades, no solo confirma la presencia de células malignas, sino que también orienta sobre su grado de agresividad, características moleculares y comportamiento esperado. En las últimas décadas, la patología

se ha transformado gracias a la inmunohistoquímica y las técnicas de hibridación *in situ*, herramientas que permiten una clasificación más refinada de los tumores y que abren la puerta a terapias dirigidas.

La radiología, por su parte, ha evolucionado hacia una medicina de precisión. Las imágenes médicas ya no se limitan a detectar masas sospechosas o evaluar metástasis. Con la irrupción de tecnologías como la tomografía computarizada multidetector, la resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones (PET), es posible no solo identificar el cáncer, sino también monitorear su respuesta al tratamiento, planear cirugías y evaluar la recurrencia con una exactitud sin precedentes. En este contexto, el radiólogo se convierte en un actor clave del equipo multidisciplinario oncológico.

Finalmente, la genética ha irrumpido con fuerza como una revolución silenciosa pero transformadora. Hoy sabemos que detrás de cada célula tumoral existe un patrón genético que explica su origen, su evolución y su resistencia a ciertos tratamientos. La secuenciación del genoma tumoral, el estudio de biomarcadores y las pruebas de susceptibilidad genética permiten no solo diagnosticar con mayor precisión, sino también seleccionar terapias específicas, evitar efectos adversos y, en algunos casos, prevenir el desarrollo del cáncer en individuos con alto riesgo. La oncología personalizada ya no es una promesa: es una realidad en muchos centros hospitalarios.

Este libro es una invitación al lector —ya sea estudiante, profesional de la salud o investigador— a explorar el cáncer desde una perspectiva holística. Cada capítulo ha sido concebido para reflejar el dinamismo del conocimiento médico y el compromiso humano con el paciente oncológico. Porque detrás de cada diagnóstico, imagen, estudio histológico o secuenciación genética, hay una vida que espera ser comprendida, acompañada y, en la medida de lo posible, curada.

El grupo académico a cargo de la presente obra cuenta con décadas de experiencia en genética y cáncer desde el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, así como de los hospitales escuela, OPD Hospitales Civiles de Guadalajara.

Felipe de Jesús Bustos Rodríguez

Prefacio

Cuando pensamos en cáncer, este pensamiento nos evoca fuertes emociones. Es una materia sujeta a múltiples perspectivas. Forma parte de la lista de amenazas a la salud en donde la cultura y conocimiento humanos no siempre son suficientes para vencer. Biológicamente no es esperado que desaparezca.

Conforme aumenta nuestra comprensión sobre el cáncer, resulta más claro que existe una base genética en su biología presente tanto en individuos como en familias. En la práctica pueden ser biomarcadores morfológicos y funcionales por tipo de cáncer para el diagnóstico, pronóstico, o tratamiento. El ambiente participa, tanto aquello en nuestras vidas que podemos controlar, como los hábitos alimenticios, de ejercicio, de sueño o de estrés; como aquello que está fuera de nuestro control, puede ser estar expuestos a inductores de cáncer o infecciones.

La importancia del componente genético queda demostrada al incorporarse como criterios a considerar en las nuevas clasificaciones de los diferentes tipos de cáncer de la Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*), o como etiología fundamental de toda neoplasia, su evolución y finalmente en sus aplicaciones clínicas. Estas aseveraciones tienen sustento, en principio, en la presente obra, de allí el título elegido, *La genética en el estudio del cáncer. De la biología al tratamiento*. Con frecuencia hemos identificado la gran diversidad de conceptos de genética y cáncer útiles en las diferentes especialidades y campos biomédicos, pero estos pueden resultar confusos; por eso la presente obra pretende contribuir a su comprensión así como al impacto que la medicina personalizada, que en buena medida se basa en los avances de la genética. Avances tanto en fundamentos biológicos como con implicaciones clínicas.

El estudio del cáncer es multidisciplinar, labor natural del genetista así como de un equipo biomédico afín. Para la caracterización clínica, identificación e interpretación de estudios moleculares y citogenómicos, o asesoramiento genético, entre otros: tanto de tejido tumoral como sano de un paciente o familia con cáncer. Transferir esta información de forma comprensible es uno de los objetivos de la presente obra. Aquí se busca presentar a profesionales de la salud que quieran adquirir conocimientos básicos y aplicados, o que lidian con pacientes con cáncer; así como estudiantes de licenciatura, especialidad o posgrado. Se trata de un trabajo de difusión, por lo que para una mayor profundidad en los conceptos vertidos, o técnicas y procedimientos, es mejor indagar en libros especializados o fuentes primarias de información.

Esperemos que lo disfruten, ya sea abordado como tópicos aislados, como recurso de apoyo al aprendizaje o de corrido y que les sea de utilidad. Es producto, desde nuestras trincheras disciplinares en genética humana, en la prestación de servicios especializados, formación de recursos humanos especializados e investigación, en nuestra Universidad de Guadalajara y Hospitales Escuela, mediante el híbrido poderoso de la ciencia básica biomédica con su aplicación clínica.

Alfredo Corona Rivera

Primera sección.

Fundamentos biológicos de la genética del cáncer*

.....

* El cáncer es una enfermedad de inicio clonal y de base genética, por lo que es fundamental conocer qué cambios subyacen, cómo se originan, cómo afectan las funciones celulares que desordenan la proliferación, diferenciación y muerte de las células, así como la reparación del DNA y su interacción con el ambiente. Los métodos de estudio provienen de la biología molecular y celular. Es relevante identificar cómo todo este conocimiento fundamental se convierte en información útil para enfrentar la enfermedad: como biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos, para caracterizarla, monitorearla o curarla, entre otros. Este es el afán de los capítulos en el presente apartado. Sección coordinada por Alfredo Corona Rivera.

Historia del cáncer contada por la genética

| Zamira Nazará Hernández

En los anales de la historia, el cáncer ha estado presente en numerosas y valiosas crónicas; sin embargo, desde nuestra perspectiva resulta esencial incorporar en este libro el enfoque especializado de la genética. Para ello, realizaremos un recorrido histórico del conocimiento sobre el cáncer desde la antigüedad hasta la era genómica. En los primeros párrafos incluimos la historia de la delimitación del cáncer como entidad nosológica y las limitaciones del conocimiento médico de cada época respecto a su agresividad y tratamiento de una entidad que de alcanzar fases avanzadas se consideraba incurable.

El cáncer en sus inicios

Es en las obras del antiguo Egipto donde encontramos la descripción más antigua que conservamos de un proceso tumoral cancerígeno; está presente en unos de los primeros documentos sobre medicina el llamado *Papiro Edwin Smith* escrito de forma hierática a principios de la dinastía XVII (1540 a. C.), atribuido al sabio Imhotep. Aquí se mencionan casos clínicos, entre ellos descripciones anatómicas patológicas de tumores de mama, descritos como tumores abultados sólidos —fríos o calientes— que pueden estar abscedados, en los que el paciente presentaba fiebre, con presencia de dolor a la palpación. También refiere medidas terapéuticas como la cauterización. Estas descripciones son sumamente similares a una descripción típica de las lesiones cancerosas ulceradas de difícil curación de los tumores sólidos.

Es importante señalar que los términos cáncer y tumor no son sinónimos. El vocablo del latín *tumor*, significa “hinchazón” y se refiere específicamente a la presencia de una masa de células transformadas —con crecimiento y multiplicación anormales— que pueden desarrollarse en cualquier tejido y pueden tener diferentes características y comportamientos. Se les llama benignos o malignos según su naturaleza, son los últimos los característicos del cáncer. El término *cancer* en latín fue traducido por el médico Aulus Cornelius Celsus (25 a.C.-50 d.C.) del griego *karkinos*, que significa “cangrejo” vocablo proveniente de escritos hipocráticos en los que se describen lesiones malignas ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas, que se desarrollan progresivamente, sin control y que invaden de forma semejante a las patas de cangrejo la carne circundante, el término carcinoma incluye a la lesión con la formación de un tumor.

El primer tratado de oncología se atribuye a Claudio Galeno Nicon de Pérgamo (129-157 d.C.), está dedicado a describir la naturaleza de los tumores *De peri ton para physim onkom*. La oncología (*ónkos*: masa o tumor y *logos*: estudio), es la especialidad médica sobre el estudio, diagnóstico y tratamiento del cáncer. Incluye la oncología médica con el uso de quimioterapia, terapia con hormonas y otros tratamientos como la radioncología y la oncología quirúrgica en la que se utilizan procedimientos quirúrgicos para tratar el cáncer.

La teoría celular del cáncer

A partir del siglo XIX, se comenzaron a reconocer las primeras conexiones entre tumores, crecimiento celular y propagación. Gracias al uso del microscopio; Rudolf Carl Virchow (1821-1902), médico polaco y humanista, fue pionero en la práctica de disecciones en cadáveres. Se le considera padre de la patología celular y la bioética. Virchow sentó las bases de una teoría inflamatoria para un gran número de patologías, incluido el cáncer, al observar el infiltrado leucocitario. Acuñó el término *leucemia*. Así que fue el comienzo de la descripción y la clasificación de tumores cancerígenos por el tipo celular hasta entonces caracterizados macroscópicamente.

Las sustancias carcinogénicas en la transformación maligna celular

Aunque de etiología incierta, se contaba con evidencias como los casos de cáncer ocupacional documentados en limpiadores de chimeneas por el inglés Percival Pott (1714-1788) y en obreros destiladores de alquitrán en Alemania, reportados por el cirujano Richard von Volkmann (1830-1889). A los japoneses Katsusaburo Yamagiwa (1803-1930) y Koichi Ichikawa (1888-1948), seguidores de las teorías de Virchow; a ellos se les atribuyen los primeros estudios experimentales sobre el cáncer. Durante cuatro años, indujeron el cáncer en conejos mediante la exposición diaria al alquitrán de hulla, aplicándolo en la cara interna de sus orejas. Su trabajo de 1915, es pionero, al observar por primera vez el desarrollo de un tumor benigno que evoluciona a carcinoma *in situ* y posteriormente a un cáncer invasivo con metástasis.

Otro carcinógeno químico reconocido fue el tabaco. Samuel Thomas von Sömmerring (1755-1830), describió por primera vez la asociación entre fumar tabaco en pipa y el cáncer bucal. En 1985 Dietrich Hoffmann (1924-2011) y sus colaboradores, como Stephen S. Hecht, determinaron cómo los químicos y metabolitos generados por el tabaco podrían generar lesiones en los nucleótidos de adenina y timina. Se generó la llama *Lista de Hoffman*, que hace una relación de los agentes químicos y factores físicos asociados al cáncer, retomados por la agencia internacional del estudio del cáncer (IARC) de la Organización de las Naciones Unidas en 1965. A la fecha, se reconoce al tabaco como un carcinógeno poderoso, Fumar tabaco aumenta los riesgos de padecer muchos tipos de cáncer en humanos, incluidos de pulmón, laringe, esófago, cavidad oral, faringe, vejiga, hígado, cuello uterino, riñón, estómago, colorrectal, páncreas y leucemia mieloide. De los 9500 compuestos descritos del tabaco, 79 son carcinógenos. En México, el tabaco se regula desde apenas hace 25 años, se evita la venta a menores de edad (2000) y se promueven los espacios públicos libres de tabaco (2008).

Las estadísticas globales del cáncer, estimaciones actualizadas sobre la incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer en todo el mundo, se concentran en GLOBOCAN del IARC desde 1998 y en una plataforma derivada, el Global Cancer Observatory (CGO), desde el 2016 y se actualizan cada 5 años.

El origen del cáncer por agentes infecciosos

La hipótesis sobre el origen del cáncer a través de agentes infecciosos fue propuesta por Johannes Fibiger (1867-1928). Fibiger investigó el cáncer digestivo de estómago y esófago, que podría ser inducido mediante la introducción del nematodo *Spiroptera carcinoma*. Sin embargo, sus hallazgos no se reprodujeron de manera consistente.

Otro agente infeccioso asociado fueron los virus. Vilhelm Ellerman (1871-1924) y Oluf Bang (1881-1937), descubrieron el virus de la leucosis aviar (ALV) en 1908 y Fancis Peyton Rous (1879-1970), la transmisión de un tumor sólido por el virus del sarcoma de Rous (RSV) en 1911. Ambos retrovirus fueron identificados en la transmisión por inoculación de la leucemia y sarcoma respectivamente en aves. Así fue como, Michael Anthony Epstein (1921-2024) e Yvonne Barr (1932-2016) publicaron por primera vez evidencia del virus tumoral de linfoblastos en humanos, nombrado virus de Epstein-Barr en 1964. Este virus es causante de mononucleosis y asociado a varios tipos de cáncer como el linfoma de Burkitt. En 1958, Howard Martin Temin (1934-1994) y Harry Rubin (1926-2020), experimentaron con transfecciones del RSV en fibroblastos de embriones de pollo en cultivo causando transformación oncogénica proporcional al inóculo viral y la formación de células transformadas, siendo un modelo cuantitativo de tumorigenicidad. En 1975, Temin fue acreedor del premio nobel en coautoría por el descubrimiento de la retrotranscriptasa y el establecimiento de la interacción entre los virus tumorales y el material genético de la célula hospedera. En la década de 1970 John Michael Bishop (1936) y Harold Elliot Varmus (1939) determinaron cómo un gen celular con función normal *protooncogén* (c-src), puede transformarse en un *oncogén* retroviral (v-src). Estas secuencias, presentes en el RSV, resultan en mutaciones provocadas por inserciones, identificadas por cambios en la longitud del genoma viral, lo que provoca alteración en la transducción de señales en las células hospedadoras con una ganancia de la función, específicamente mitogénicas; por ejemplo, sobre expresión y de factores involucrados en acelerar la proliferación celular, y oncogenicidad. Desde entonces mutaciones en genes clave con propiedades oncogénicas han sido descritos como c-Myc, BCR-ABL1, BRAF, KRAS o HER2/ERBB2.

El nobel de medicina y fisiología del año 2008 fue para los descubridores de virus asociados a tumores, uno de ellos, el virus del papiloma humano (VPH), causante del cáncer cervicouterino el descubridor fue Harald zur Hausen (1936-2023), una de las principales causas mundiales de muerte en mujeres y que propició el desarrollo de vacunas que ahora son de uso extendido. Françoise Barré-Sinoussi (1947) y Luc Montagnier (1932) comparten el mismo premio por su descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) asociado al sarcoma de Kaposi. Hoy, se considera que 20 % de todos los cánceres están relacionados con la participación de microorganismos.

El cáncer es una enfermedad genética

El cáncer es una entidad genética porque se presenta por mutaciones del DNA y expresión anormal, que interaccionan con carcinógenos químicos, físicos e infecciosos. La perspectiva genética nos permite entender los procesos moleculares. La identificación de oncogenes y genes supresores de tumores ha sido fundamental para delinear los mecanismos subyacentes del cáncer.

La genética como disciplina científica surge en las primeras décadas del siglo XX. Previamente, Gregor Johann Mendel (1822-1884), dedujo las leyes de la transmisión de los rasgos de una generación a la siguiente o herencia genética, posteriormente los científicos empezaron a entender que los trastornos hereditarios pueden influir en el desarrollo de enfermedades incluyendo el cáncer.

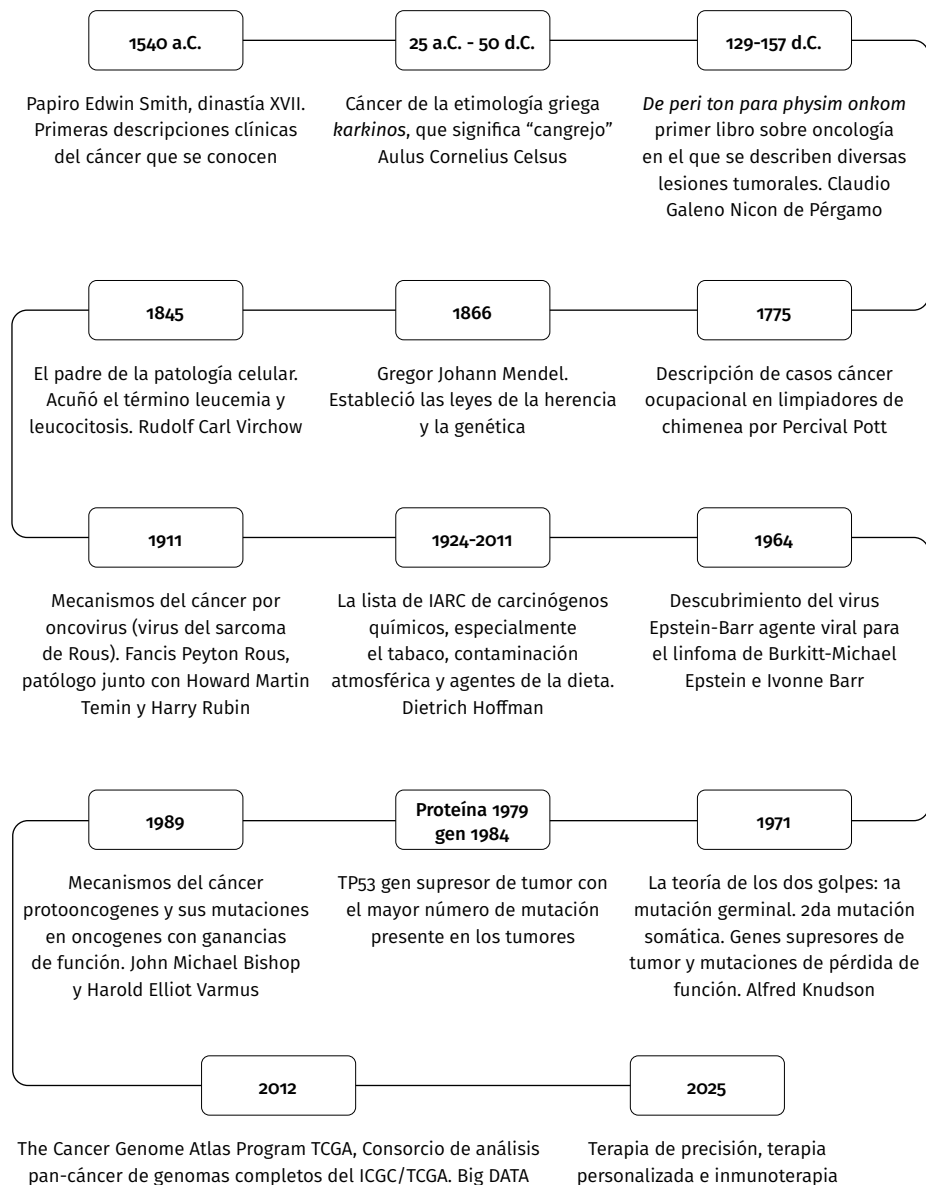
Además de los oncogenes, han sido descritos los mecanismos de los genes supresores de tumor que funcionan como desaceleradores del ciclo celular, los cuales son susceptibles a mutaciones; por ejemplo, codones de paro prematuro como el gen de susceptibilidad al retinoblastoma o RB1, descrito por Alfred Knudson (1922-2016), mediante la hipótesis de dos golpes: el primer golpe incluye la generación de mutaciones en líneas germinales por lo que posee características heredables de la susceptibilidad al cáncer. La segunda mutación, habitualmente de inicio temprano, ocasiona silenciamiento del gen supresor en la célula somática iniciadora del tumor, con un patrón de expresión de herencia recesiva y pérdida de la función. Desde entonces otros supresores de tumores descritos son *p53*, PTEN y BRCA1/2.

Consideramos relevante mencionar al gen guardián del genoma, p53 nombrado así en 1983, cuya mutación ocasiona al síndrome de Li-Fraumeni que se caracteriza por una alta predisposición a varios tipos de cáncer de alto riesgo y de aparición temprana. La proteína mutada fue descubierta en la transformación maligna de células por el *virus vacuolizante de simio 40* (SV40). Al principio de la década de 1980, se establece como un gen supresor de tumor. Los estudios genéticos han apoyado desde entonces al descubrimiento de genes asociados a cáncer. En la década de 1990 se descubrieron los genes BRCA-1/2 en estudios de familias con cáncer de mama, mutaciones de estos genes están presentes también en otros tumores como son los de ovario, próstata y páncreas.

La aparición de plataformas del análisis genómico como es la The Cancer Genome Atlas (TCGA) o el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC) y la clasificación molecular de los tumores, define más de 30 perfiles moleculares de marcadores genéticos y sus mutaciones.

El estadiaje, la fenotipificación y la genotipificación precisas de los tumores y tejidos, mediante las nuevas herramientas de tecnología molecular, permiten realizar un tratamiento médico personalizado y preciso a través de pruebas de biomarcadores que orientan la elección de terapias dirigidas. Entre ellos destacan el diagnóstico mediante secuenciación de siguiente generación (NGS) y los sistemas de bioinformática de análisis de grandes datos (*big data*), como son los Análisis Pan-Cáncer de Genomas Completos (PCAWG). Lo anterior ha permitido no solo un avance en el diagnóstico y pronóstico con mayor precisión sino también en la terapia, principalmente la inmunoterapia. La aplicación de la terapia Receptor de antígeno quimérico (CAR)-célula T o las quimio e inmuno terapias combinadas dirigidas a la presencia de antígenos en células tumorales, como PDL-1 en estadios tempranos. Recientemente el premio nobel de Medicina del 2023 otorgado a Katalin Karikó (1955) y Drew Weissman (1959) por su tecnología de RNA mensajero usado en vacunas, abrió la puerta para su aplicación terapéutica contra tumores.

FIGURA 1. HISTORIA DEL CÁNCER CONTADA POR LA GENÉTICA



Aquí se muestran los conceptos paradigmáticos sobre el estudio del cáncer y sus autores a lo largo del tiempo. Fuente: elaboración propia.

En conclusión, el abordaje genético del cáncer ofrece oportunidades valiosas para la detección temprana del riesgo y su prevención. En el ámbito del diagnóstico, el uso de marcadores genéticos y moleculares permite una tipificación más precisa del tumor, facilitando su clasificación adecuada. Además, la medicina personalizada ha avanzado significativamente gracias a estas herramientas, al permitir la selección de terapias dirigidas, como en los casos de tumores con sobreexpresión del marcador HER2 o mutaciones en el gen BRAF, lo que posibilita predecir mejor la respuesta a determinados tratamientos. Así mismo, las tecnologías emergentes, como la secuenciación en tiempo real y la biopsia líquida, están revolucionando el diagnóstico oncológico al permitir una detección más temprana y precisa. A nivel terapéutico, la edición genética con CRISPR-Cas9 abre paso a tratamientos altamente personalizados. Además, los estudios del transcriptoma, metaboloma y microbioma ofrecen una visión integral del entorno tumoral, revelando nuevas dianas terapéuticas.

Referencias

- Ağagündüz, D., Coccozza, E., Cemali, Ö., Bayazit, A. D., Nani, M. F., Cerqua, I., Morgillo, F., Saygılı, S. K., Berni Canani, R., Amero, P., y Capasso, R. (2023). Understanding the role of the gut microbiome in gastrointestinal cancer: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1130562. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1130562>
- Bansal, A. (2023). From rejection to the Nobel Prize: Karikó and Weissman's pioneering work on mRNA vaccines, and the need for diversity and inclusion in translational immunology. *Frontiers in Immunology*, 14, 1306025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1306025>
- Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). (1998). *GLOBOCAN 1: Cancer incidence and mortality worldwide (IARC CancerBase No. 3)*. <https://publications.iarc.fr>
- Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). (2016, 12 de mayo). *Global Cancer Observatory*. <https://gco.iarc.fr>
- Fu, Q., Zhao, X., Hu, J., Yan, Y., Jiao, F., Jiao, Y., Pan, X., y Wang, X. (2025). mRNA vaccines in the context of cancer treatment: From concept to application. *Journal of Translational Medicine*, 23(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-06033-6>

- Gargallo, P., Yáñez, Y., Segura, V., Juan, A., Torres, B., Balaguer, J., Oltra, S., Castel, V., Cañete, A. (2020). Li-Fraumeni syndrome heterogeneity. *Clinical & Translational Oncology*, 22(7), 978–988. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02236-2>
- Geurts, V., y Kok, M. (2023). Immunotherapy for metastatic triple negative breast cancer: Current paradigm and future approaches. *Current Treatment Options in Oncology*, 24(6), 628–643. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01069-0>
- Gristwood, A. (2023). Getting the message right: An interview with mRNA vaccine pioneer Katalin Karikó. *EMBO Reports*, 24(11), e58261. <https://doi.org/10.15252/embr.202358261>
- Hajdu, S. I. (2011). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 2. *Cancer*, 117(12), 2811–2820. <https://doi.org/10.1002/cncr.25825>
- ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. (2020). Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*, 578(7793), 82–93. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6>
- Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H., y Weissman, D. (2005). Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 23(2), 165–175. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008>
- Li, Y., y Hecht, S. S. (2022). Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: a 2022 update. *Food and Chemical Toxicology*, 165, 113179. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113179>
- Lipsick, J. (2020). A history of cancer research: Tumor suppressor genes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 12(2), a035907. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035907>
- Lipsick, J. (2021). A history of cancer research: Carcinogens and mutagens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 11(3), a035857. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035857>
- Lipsick, J. (2021). A history of cancer research: Tumor viruses. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(6), a035774. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035774>
- Lipsick, J. (2025). A history of cancer research: The p53 pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 15(2), a035931. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035931>
- López-López, Á., López-Gonzálvez, Á., y Barbas, C. (2024). Metabolomics for searching validated biomarkers in cancer studies: A decade in review. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 24(7), 601–626. <https://doi.org/10.1080/14737159.2024.2368603>

- Nasmyth, K. (2022). The magic and meaning of Mendel's miracle. *Nature Reviews Genetics*, 23(7), 447–452. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00497-2>
- Rahimi-Farsi, N., Bostanian, F., Shahbazi, T., Shamsinejad, F. S., Bolideei, M., Mohseni, P., Zangooie, A., Boustani, F., y Shoorei, H. (2025). Novel oncogenes and tumor suppressor genes in hepatocellular carcinoma: Carcinogenesis, progression, and therapeutic targets. *Gene*, 941, 149229. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2025.149229>
- Raudenska, M., Vicar, T., Gumulec, J., y Masarik, M. (2023). Johann Gregor Mendel: The victory of statistics over human imagination. *European Journal of Human Genetics*, 31(7), 744–748. <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01303-1>
- Sterner, R. C., y Sterner, R. M. (2021). CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*, 11(4), 69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
- Tanriverdi, O., Tasar, M., Yilmaz, M., Durak, M. F., Sezer, S. B., Demir, H., y Ozcan, M. (2020). Important milestones for cancer at the Nobel Prize. *Indian Journal of Cancer*, 57(4), 370–375. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_983_19
- Tawde, P. P., Choudhari, S. G., Quazi Syed, Z., y Gaidhane, A. (2024). Rudolf Virchow: Integrating medicine and social reform for public health. *Cureus*, 16(8), e68161. <https://doi.org/10.7759/cureus.68161>

La genética y el cáncer, conceptos fundamentales

Alfredo Corona Rivera

El cáncer es una enfermedad que consiste en el crecimiento celular descontrolado y está sujeta a factores intrínsecos (principalmente genéticos y, entre otros, hormonales, inflamación o infecciones) o extrínsecos (exposición a carcinógenos como la luz UV, radiación ionizante, exposición solar o humo de tabaco; los hábitos como son dieta, ejercicio o estrés). Su origen habitualmente es clonal, es decir a partir de una célula que subsecuentemente forma subclonas. A continuación abordaremos algunos conceptos fundamentales.

¿Qué distingue a una célula normal de una cancerosa?

En principio, el evento clonal inicial del cáncer puede suceder en cualquier célula del cuerpo, pero no todas las células tienen la misma probabilidad de transformarse. Los principales factores que incrementan la probabilidad de daño o transformación celular, incluyen tanto la tasa de proliferación como la longevidad celular, en particular aquellas de la médula ósea, la piel y los epitelios. En contraste, en ciertos linajes celulares el desarrollo de cáncer es extremadamente infrecuente. Tal es el caso de las células del músculo cardíaco o de las fibras del cristalino ocular, que presentan un metabolismo muy bajo. Aunque el epitelio anterior del cristalino conserva cierta capacidad de división, estas células son en gran medida metabólicamente inactivas y muestran escasa proliferación, lo que se traduce en un riesgo oncogénico mínimo (Bassnett et al., 2011). Conocer las diferencias entre una célula cancerosa y otra normal,

contribuye a conocer la compleja biología del cáncer, además pueden ser usadas como biomarcadores diagnósticos, pronósticos, predictivos o biomonitores, dependiendo el cáncer, así como la búsqueda de terapias blanco. De particular interés es el microambiente tumoral, consiste en una red de células endoteliales, fibroblastos y del sistema inmunológico, que interactúan secretando diversas moléculas que gradualmente benefician a la célula tumoral (Nakajima et al., 2017; Han et al., 2019). Una síntesis se presenta en la tabla 1.

TABLA 1. DIFERENCIAS ENTRE LAS CÉLULAS CANCEROSAS Y NO CANCEROSAS

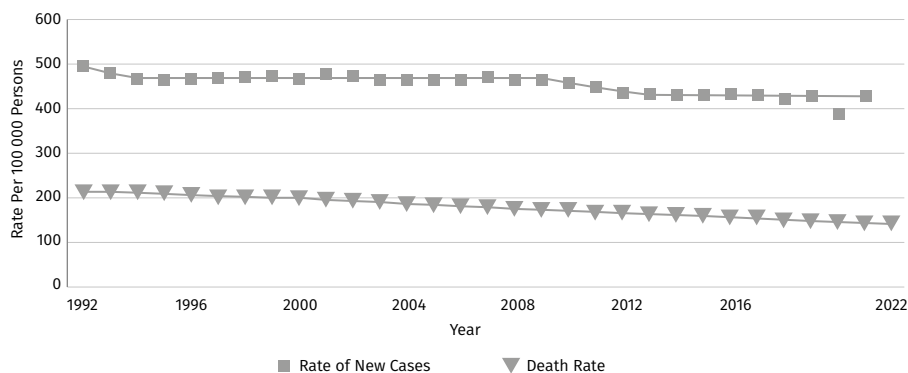
FUNCIÓN	CÉLULA CANCEROSA	CÉLULA NORMAL
Crecimiento y proliferación	Descontrolados por mutaciones en genes que regulan la división.	Ciclo celular fuertemente controlado.
Apoptosis	Evasión de la muerte celular programada por mutaciones en genes para vías apoptóticas.	Regula la eliminación de células en la diferenciación y modelado tisular.
Metabolismo	Alterado, ejemplo mayor consumo de glucosa y glucólisis anaerobia aun en presencia de oxígeno.	Vías metabólicas no alteradas.
Cambios genéticos y epigenéticos	Ocurren mutaciones y alteraciones cromosómicas diversas en tejido tumoral (somáticas) “conductoras” de crecimiento y proliferación en genes (oncogenes, supresor de tumores y de reparación de DNA).	Ocurren mutaciones germinales, heredadas o <i>de novo</i> habitualmente no asociadas a cáncer.
Evasión inmune	Evaden el sistema inmune y en consecuencia su destrucción.	Sujeto a regulación.
Microambiente tumoral	Aprovechan su microentorno para favorecer su propio crecimiento, angiogénesis y metástasis.	Existe la interacción sana intercelular.

Fuente: Christodoulou et al., 2018; Grewal et al., 2019.

¿Qué nos enseñan los distintos tipos de cáncer?

Si consideramos en conjunto los más de 100 tipos de cáncer que existen a nivel mundial, la prevalencia es similar en el tiempo. En 1990 era de 49 casos por cada 10 000 habitantes; mientras que en 2022 disminuyó a 42. De forma similar, la mortalidad por cáncer ha mostrado solo una ligera reducción en más de tres décadas, pasando de 21 a 17 muertes por cada 10 000 habitantes. Por otro lado, la supervivencia global a cinco años ha mejorado, alcanzando un 69 % entre 2014 y 2020 (ver figura 1). En 2024, los cánceres del mundo más frecuentes son (de mayor a menor frecuencia): mama, próstata, pulmón, colorrectal, melanoma de piel, vejiga, riñón, linfoma no-Hodgkin, uterino y pancreático. Principalmente es un fenómeno de la vida adulta, la edad promedio de aparición es a los 67 años. Esto significa que esta enfermedad persiste no obstante los esfuerzos que hemos realizado por conocer y enfrentar esta enfermedad y en consecuencia la causa que la origina.

FIGURA 1. TODOS LOS CÁNCERES DEL MUNDO



El cáncer persiste en el tiempo no obstante los esfuerzos por erradicarlo, como se puede observar en décadas los nuevos casos y fallecimientos. Fuente: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>

Atributos de los genes asociados a cáncer

En ocasiones resulta confuso referirnos a un gen a partir de sus diferentes atributos. Un atributo es una característica o propiedad que define un concepto,

en este caso el concepto de gen. Para definir dichos atributos de acuerdo a la sistemática, debemos definir qué criterio usamos, tales como: por su localización, capacidad de ser heredados, naturaleza bioquímica, función o grado de participación. Abordemos a continuación cada una de ellos, para definir atributos del concepto gen:

- ♦ Localización: los cambios genéticos primarios y secundarios asociados a cáncer ocurren en el tejido tumoral (somáticos) o en tejido sano del cuerpo. Por ejemplo, en el tejido neoplásico de retinoblastoma el gen Rb obligadamente está mutado (somático) pero dado que requiere estar en estado homocigoto (ambos alelos de RB1 mutados), en algunos pacientes alguno de los alelos podría haber sido heredados de uno de los padres sanos (germinal). Otro ejemplo, en leucemia linfoblástica aguda que es pediátrica pacientes con mutaciones o rearrreglos involucrando a MLL, si bien podría ser somático, es más frecuente que el evento mutacional ocurre *in utero* (germinal). Las mutaciones somáticas forman parte de la secuencia de eventos mutacionales del cáncer.
- ♦ Herencia: todo cáncer implica obligadamente un evento genético, puede ser o no heredado dependiendo de cuándo ocurra con respecto a la etapa reproductiva. Si no fue heredado se denomina *de novo*.
- ♦ Por su naturaleza bioquímica: cuando nos referimos a cambios genéticos distinguimos grados de complejidad bioquímica o molecular, el nivel primarios serían cambios en las secuencias de DNA y en consecuencia de RNA y proteínas que alteran la expresión o cambios en RNA con función terminal como los RNA pequeños habitualmente con función reguladora y finalmente cambios a nivel celular, es decir cromosomas, cromatina y división celular, ampliamente conocidos como la inversión pericéntrica de cromosoma 16, la translocación t(8;21) o la t(15;17), características de los subtipos de leucemia mieloide aguda.
- ♦ Por su función: agrupa 3 tipos de genes famosos los protooncogenes (gen BCR en leucemias que induce expresión constitutiva de proliferación), los genes supresores de tumores (como el gen RB1) y los genes que participan en la reparación de DNA como son los genes de la vía de reparación por recombinación homóloga (HRR) de DNA en cáncer de próstata, incluye a los famosos BRCA1/2 de cáncer de mama.

- ♦ Por su grado de participación: conductores o *drivers*, también llamados, mayores, causantes directamente de cáncer y que contribuyen de manera relevante o los pasajeros (*passengers*), llamados menores, que contribuyen poco.

Cada atributo se asigna de manera simultánea a un gen. Por ejemplo, BRCA1 puede clasificarse según su localización (somático o germinal), su modo de aparición (*de novo* o heredado), su naturaleza bioquímica (defecto a nivel molecular con mutaciones puntuales en exones), su función biológica (participación en la reparación del DNA mediante la vía de recombinación homóloga, HRR) y su grado de relevancia clínica (gen conductor, cuya alteración confiere una probabilidad significativamente elevada de desarrollar cáncer en función de su penetrancia). En términos generales, el estudio de la biología, la clínica y los fenómenos de la carcinogénesis muestran que estos atributos coexisten e interactúan de manera constante, en un proceso continuo influenciado por múltiples factores.

Los factores genéticos: evento primario común en cáncer

Consideremos, una mutación en un gen específico puede causar cáncer, todo fenómeno biológico relacionado con cáncer inevitablemente involucra la participación primaria de genes, y la capacidad de heredar genes o variantes asociados o causantes de cáncer, son propiedades atribuibles a los factores genéticos. Su estudio ha permitido entender mejor los mecanismos moleculares del cáncer, nuevas estrategias de tratamiento y prevención, así como la utilidad de cada variante como biomarcadores de cáncer.

En individuos con cáncer, lo que importa es identificar aquellas mutaciones que participan directamente en el establecimiento o progresión tumoral, como los llamados genes conductores o biomarcadores de utilidad clínica avalados por grupos colaborativos de especialistas, guías clínicas oficiales o las publicaciones que periódicamente genera la Organización Mundial de la Salud para

los diferentes tipos de cáncer. Estas mutaciones se caracterizan por ocurrir en el tejido tumoral (somáticas) y por formar parte de la secuencia de cambios genéticos de la denominada progresión tumoral. Un ejemplo de progresión tumoral ocurre en el cáncer colorrectal esporádico en la denominada secuencia adenoma-carcinoma. En muchos casos de cáncer colorrectal esporádico se observa una progresión típica en la que mutaciones en APC son seguidas por alteraciones en KRAS y TP53, aunque existen variantes y rutas alternativas. La posibilidad de que se hereden a los hijos, es limitada dado que dichas mutaciones ocurren en el tejido tumoral en su mayoría (somáticas). Esto explica que la mayoría de los cánceres no son hereditarios (95 %). Sin embargo si observamos la figura 1, es evidente que existe una tasa de mutación *de novo* que mantiene la ocurrencia del cáncer aunado a la modesta contribución del 5 % de los cánceres heredados.

¿Cuántas mutaciones en genes conductores (*drivers*) se requieren para la aparición del cáncer?

De acuerdo a Núria López-Bigas (López-Bigas, 2024), a partir del estudio de genomas completos de más de 2500 tumores de 37 tipos diferentes de cáncer del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC), observaron 4.6 eventos genes *drivers*, con variaciones por tipo de tumor; por ejemplo, 2 eventos para leucemia mieloide aguda, o hasta 8 para vejiga, colon y pulmón (Sabarinathan, et al., 2017; Aaltonen et al., 2020).

Los genes asociados al cáncer además están sujetos a selección natural. Una definición actualizada de cáncer ha sido propuesta por Brown et al. (2023), referida textualmente como “proliferación descontrolada de células transformadas sujetas a evolución por selección natural”. La perspectiva evolutiva fue originalmente propuesta a principios del siglo pasado por Theodosius Dobzhansky, (Dobzhansky, 1937). Las clonas y subclonas de cáncer evolucionan en nuestro organismo a partir de una fuente de variabilidad genética que es sujeta a selección. La consecuencia clínica es la adquisición de capacidades.

La expresión de los genes de cáncer y oncogénesis: vías de señalización

Las células continuamente están enviando y recibiendo mensajes o señales para llevar a cabo las funciones del organismo, de manera similar a carreras de relevos. Una molécula receptora, transfiere, o transduce, la señal hasta que la célula responde. Las moléculas que participan son producto de la expresión de los genes. A cada una de estas vías se les conoce como vías de señalización o vías de transducción de señales, que en conjunto mantienen la homeostasis normal. Algunas de ellas son importantes en el origen y progresión del cáncer, las cuales indicamos en la tabla 2, identificadas del análisis de más de 9 000 muestras de 33 tumores diferentes del The Cancer Genome Atlas (Sánchez-Vega et al., 2018). Las más frecuentemente involucradas, se indican en la figura 2.

TABLA 2. LAS 10 VÍAS DE SEÑALIZACIÓN MÁS FRECUENTES INVOLUCRADAS EN CÁNCER

VÍA	GENES DE LA VÍA: ONCOGENES	GENES DE LA VÍA: SUPRESORES DE TUMORES	FUNCIÓN
RTK/RAS	EGFR IGF1R ERBB2 ERBB3 ERBB4 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 MET KIT PDGFRA NTRK1 NTRK2 NTRK3 ABL1 RET ALK ROS1 FLT3 JAK2 SOS1 PTPN11 RAC1 KRAS HRAS NRAS ARAF BRAF RAF1 MAP2K1 MAPK1 MAP2K2	CBL ERRFI1 NF1 RASA1	Proliferación Sobrevida celular
Ciclo celular	CCND1 CCNE1 CDK4 CDK6	CDKN2A RB1	Ciclo celular
PI3K	PIK3R1 PIK3CA AKT1 AKT2	PTEN AKT3	Crecimiento celular
p53	MDM2 MDM4	TP53 ATM	Senescencia apoptosis

VÍA	GENES DE LA VÍA: ONCOGENES	GENES DE LA VÍA: SUPRESORES DE TUMORES	FUNCIÓN
<i>Notch</i>	-	CREBBP, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, FBXW7, NCOR	Crecimiento celular apoptosis
<i>Myc</i>	MYC	MAX MGA	Crecimiento celular proliferación apoptosis
<i>Hippo</i>	YAP1	LATS1 LATS2, NF2, FAT1	Proliferación celular diferenciación
<i>Wn</i>	CTNNB1	APC, TCF7	Proliferación celular
<i>TGFBeta</i>	-	TGFB1, TGFB2, SMAD2, SMAD3, SMAD4	Proliferación fenotipo progenitor / Stem cell
<i>Nrf2</i>	NFE2L2	KEAP1 CUL3	Respuesta a estrés oxidativo

Aquí se indican los genes involucrados y si estos son oncogenes o supresores de tumores. Fuente: Sánchez-Vega et al., 2018.

FIGURA 2. MUESTRAS REGISTRADAS POR EL ATLAS DE GENOMAS DEL CÁNCER

46	45	33	29	23	15	11	10	7	1
RTK/RAS	Cell cycle	PI3K	p53	Notch	Wnt	Myc	Hippo	TGFβ	Nrf2

Se indica de izquierda a derecha, la más frecuentemente involucrada (RTK/RAS) a la menos frecuentemente involucrada (Nrf2). Fuente: Sánchez-Vega et al., 2018.

En conclusión, el cáncer es una enfermedad compleja originada por la acumulación progresiva de alteraciones genéticas que rompen el equilibrio entre proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Su desarrollo está determinado por factores intrínsecos y extrínsecos, así como por la interacción con el microambiente tumoral, en un proceso dinámico de evolución clonal sujeto a selección natural. La identificación de mutaciones clave en genes conductores

ha permitido entender las rutas de progresión tumoral, diferenciar eventos somáticos y germinales y diseñar estrategias de diagnóstico, pronóstico y tratamiento cada vez más precisas. A pesar de los avances en supervivencia, el cáncer continúa siendo un problema de salud global, lo que resalta la importancia de integrar el conocimiento biológico y molecular en el desarrollo de terapias dirigidas y programas de prevención.

Referencias

- Aaltonen, L. A., et al. (2020) Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*, 578, 82–93.
- Bassnett, S., Shi, Y., y Vrensen G.F.J.M.. (2011). Biogenesis and maintenance of the lens fiber cell: a review. *Exp Eye Res.*, 93(4), 356–367. doi:10.1016/j.exer.2011.07.009
- Brown J.S., Amend S.R., Austin R.H., Gatenby R.A., Hammarlund E.U., y Pienta K.J. (2023) Updating the Definition of Cancer. *Mol Cancer Res*, 21(11).
- Christodoulou, I., Goulielmaki, M., Devetzi, M., Panagiotidis, M., Koliakos, G., y Zoumpourlis, V. (2018). Mesenchymal stem cells in preclinical cancer cytotherapy: A systematic review. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 336. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1078-8>
- Christodoulou I., Goulielmaki M., Devetzi M, Panagiotidis M, Koliakos G, Zoumpourlis V. (2018) Mesenchymal stem cells in preclinical cancer cytotherapy: a systematic review. *Stem cell research & therapy*, 9, 336.
- Corona, A., y Bobadilla, L. (2017). Aspectos genéticos del cáncer pediátrico. *Salud y enfermedad del niño y del adolescente*. El Manual Moderno.
- Dobzhansky, T. (1937) *Genetics and the Origin of Species*. Columbia University Press, New York.
- Genotipia. (s.f.). *Problemas de genética: Penetrancia incompleta*. <https://genotipia.com/penetrancia-incompleta/>
- Grewal, et al. (2019) Application of a Neural Network Whole Transcriptome-Based Pan-Cancer Method for Diagnosis of Primary and Metastatic Cancers. *JAMA*, 52(4), e192597. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2597.
- Han, S., Qi, Y., Luo, Y., Chen, X., y Liang, H. (2021). Exosomal long non-coding RNA: Interaction between cancer cells and non-cancer cells. *Frontiers in Oncology*, 10, 617837. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.617837>

- Han, Y., Jo, H., Cho, J. H., Dhanasekaran, D. N., y Song, Y. S. (2019). Resveratrol as a tumor-suppressive nutraceutical modulating tumor microenvironment and malignant behaviors of cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 925. <https://doi.org/10.3390/ijms20040925>
- Han, Y., Jo, H., Cho, J. H., Dhanasekaran, D. N., y Song, Y. S. (2019). Resveratrol as a tumor-suppressive nutraceutical modulating tumor microenvironment and malignant behaviors of cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 925. <https://doi.org/10.3390/ijms20040925>
- Instituto Nacional del Cáncer. (s.f.). *Cánceres infantiles*. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil>
- Instituto Oncológico de Zaragoza. (s.f.). *Tipos de cáncer más frecuentes*. <https://www.iozaragoza.es/tipos-de-cancer-mas-frecuentes/>
- López-Bigas, N. (2024) *El cáncer: un proceso de evolución darwiniana*. [Discurso leído en el acto de su recepción como académica de número en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España].
- My Cancer Genome. (s.f.). *Leukemia*. <https://www.mycancergenome.org/content/search/?query=LEUKEMIA>
- Nakajima, M., Nagahashi, M., Rashid, O. M., Takabe, K., y Wakai, T. (2017). The role of sphingosine-1-phosphate in the tumor microenvironment and its clinical implications. *Tumour Biology*, 39(4), 1010428317699133. <https://doi.org/10.1177/1010428317699133>
- National Cancer Institute. (s.f.). *Cancer stat facts: Cancer of any site*. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>
- National Cancer Institute. (s.f.). *Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®)—Health professional version*. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
- Sabarathan, R., et al. (2017) The whole-genome panorama of cancer drivers. *BioRxiv* 190330.
- Sanchez-Vega, F., Mina, M., Armenia, J., Chatila, W. K., Luna, A., La, K. C., Dimitriadou, S., Liu, D. L., Kantheti, H. S., Saghatelian, S., Chakravarty, D., Daian, F., Gao, Q., Bailey, M. H., Liang, W. W., Foltz, S. M., Shmulevich, I., Ding, L., Heins, Z. J., y Schultz, N. (2018). Oncogenic signaling pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell*, 173(2), 321–337.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.035>

Sociedad Estadounidense del Cáncer. (s.f.). *Tipos de cáncer infantil*. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-en-ninos/tipos-de-cancer-infantil.html>

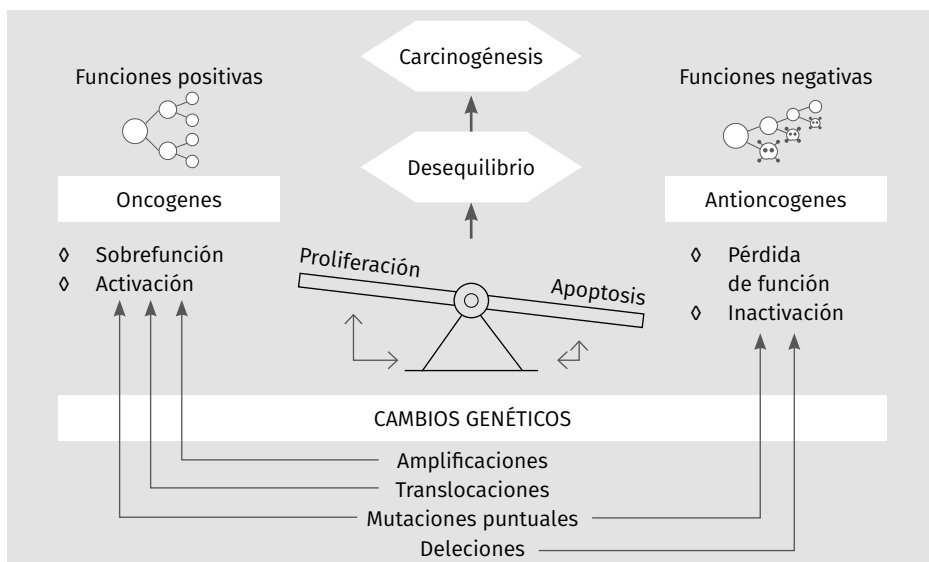
Organización Mundial de la Salud. (2025). *Cáncer en niños*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>

Tipos de cambios genéticos que originan cáncer

Alfredo Corona Rivera
Aurea Márquez Mora
Citlalli Ortega de la Torre

De los más de 20 000 genes que conforman el genoma humano alrededor de 300 se asocian a cáncer. Estos genes, conocidos como “genes del cáncer”, clásicamente se han clasificado como oncogenes (que impulsan el crecimiento celular) o genes supresores de tumores (que regulan el crecimiento celular). Una integración del papel de ambos tipos de genes se detalla en la figura 1. Como veremos más adelante, el fenómeno es más complejo.

FIGURA 1. GENES DEL CÁNCER

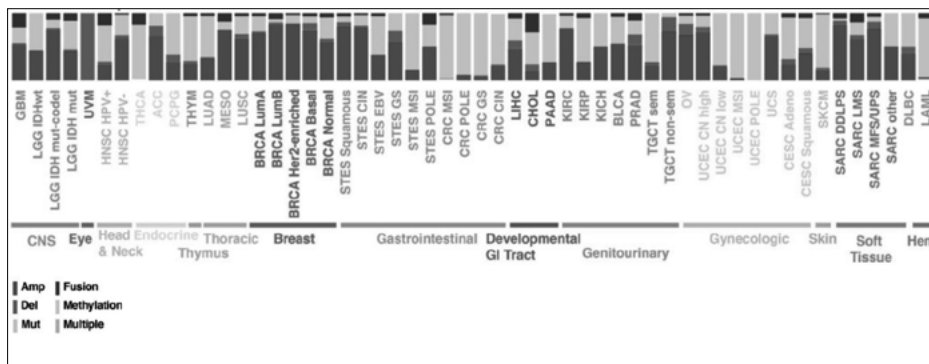


El cáncer puede iniciar a partir de un desequilibrio entre la proliferación celular mediada por oncogenes y la apoptosis mediada por antioncogenes. Dichos genes funcionan inadecuadamente por cambios genéticos diversos. Se esquematizan mutaciones puntuales para ambos, amplificaciones, translocaciones para oncogenes y deleciones e inactivación funcional en antioncogenes. Fuente: Santelices y Corvalán 2000.

Alteraciones citogenómicas frecuentes en cáncer

En cáncer las alteraciones más frecuentes son amplificaciones, mutaciones puntuales, y translocaciones (figuras 2 y 3), que a nivel celular (citogenético), se observan como translocaciones cromosómicas y a nivel molecular resultan en genes híbridos o de fusión, que habitualmente uno de ellos se expresa de manera anormal constitutivamente por la presencia del promotor del otro, ejemplos en leucemias se muestran en la figura 4.

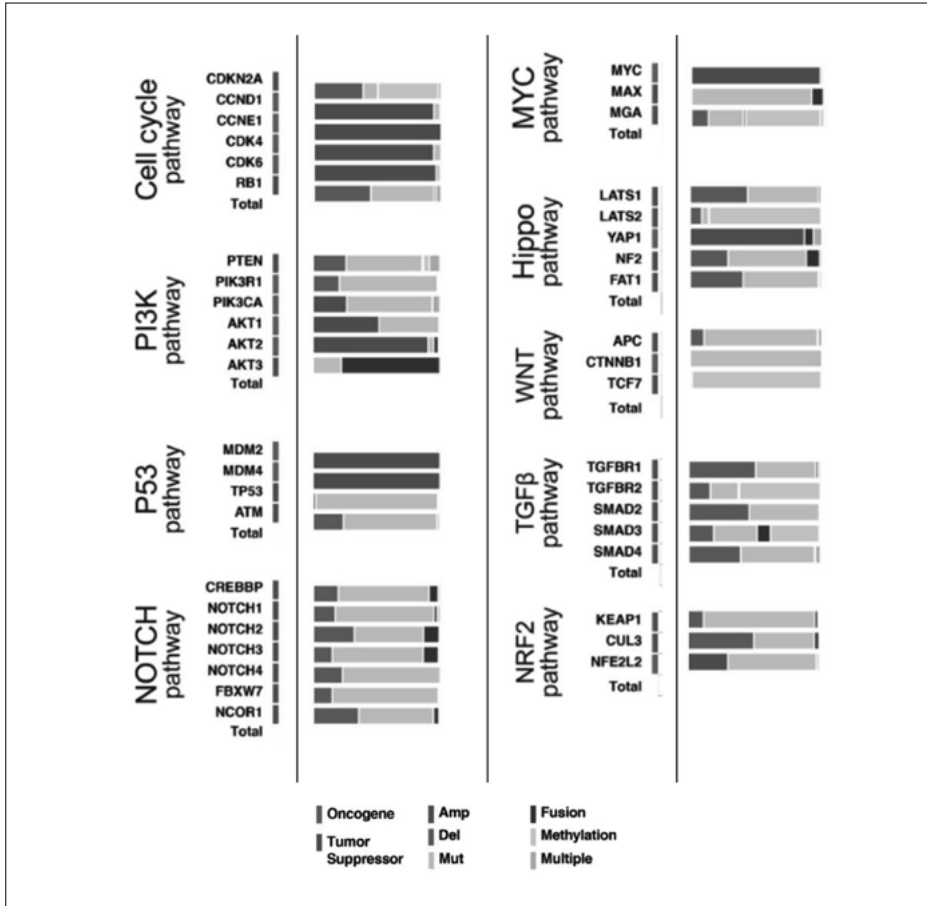
FIGURA 2. TIPOS DE CAMBIOS GENÉTICOS MÁS COMUNES POR TIPO DE CÁNCER



Lo más frecuente global es amplificaciones y mutaciones puntuales seguido de fusiones (genes híbridos) y delecciones. Las metilaciones son poco frecuentes. Por ejemplo, en el cáncer de mama lo más frecuente son las amplificaciones (Amp= amplificaciones génicas. De l= delecciones. Mut = mutaciones puntuales). Fuente: Sánchez et al. 2018.

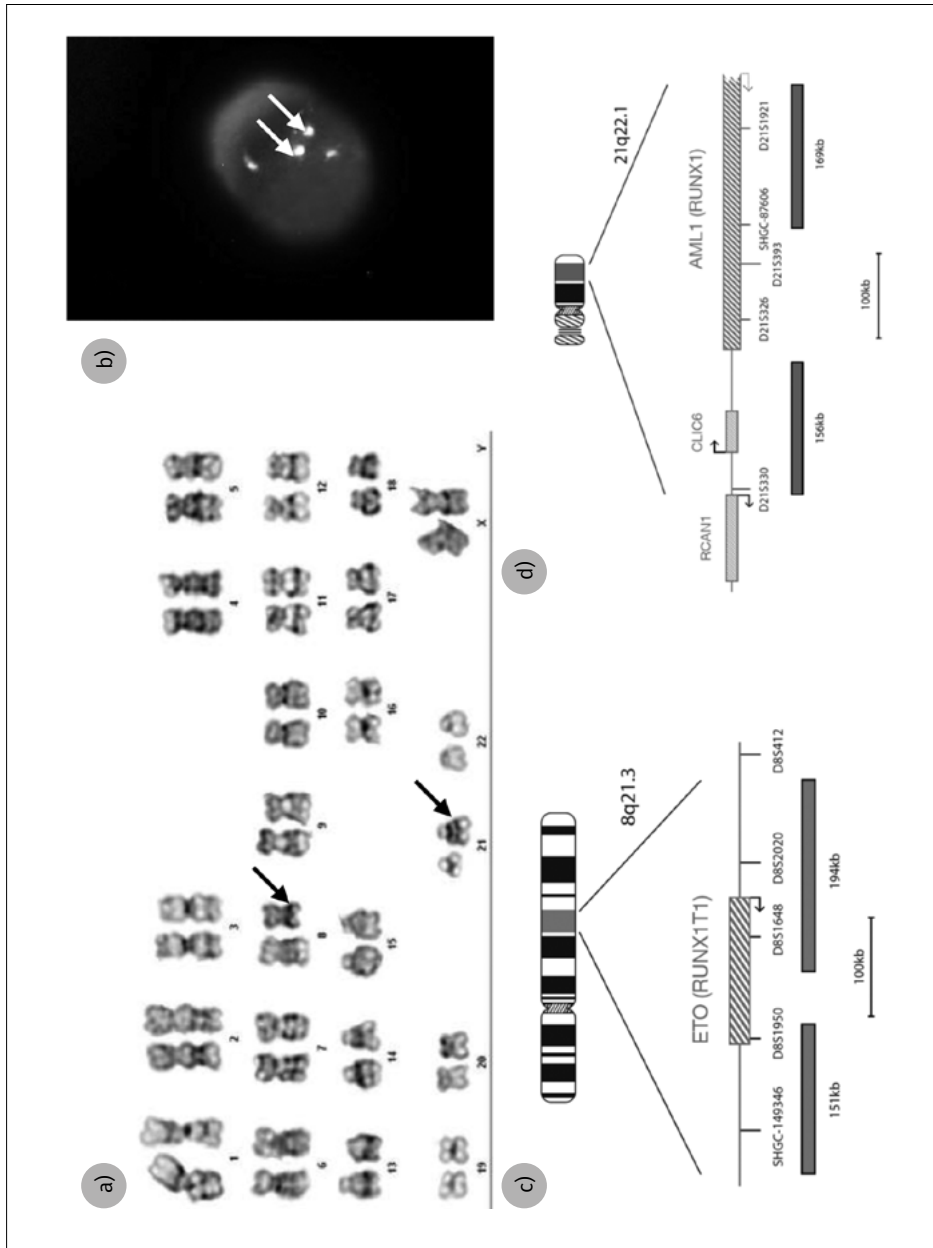
Otro tipo de mutación muy frecuente en cáncer es la amplificación, es decir ganancia de copias de genes adicionales a la cantidad normal que es de dos, si no excede de 6 se denomina ganancia y si excede hasta cientos de copias, se denomina amplificación, la figura 5 muestra un ejemplo. Finalmente en tercer lugar se observan mutaciones puntuales que se analizarán más adelante, dichos cambios incluyen además rearrreglos o delecciones de genes como el observado en la figura 6. Se pueden detectar por citogenética, FISH o por métodos moleculares como MLPA y secuenciación.

FIGURA 3. TIPOS DE MUTACIONES MÁS FRECUENTES EN CÁNCER



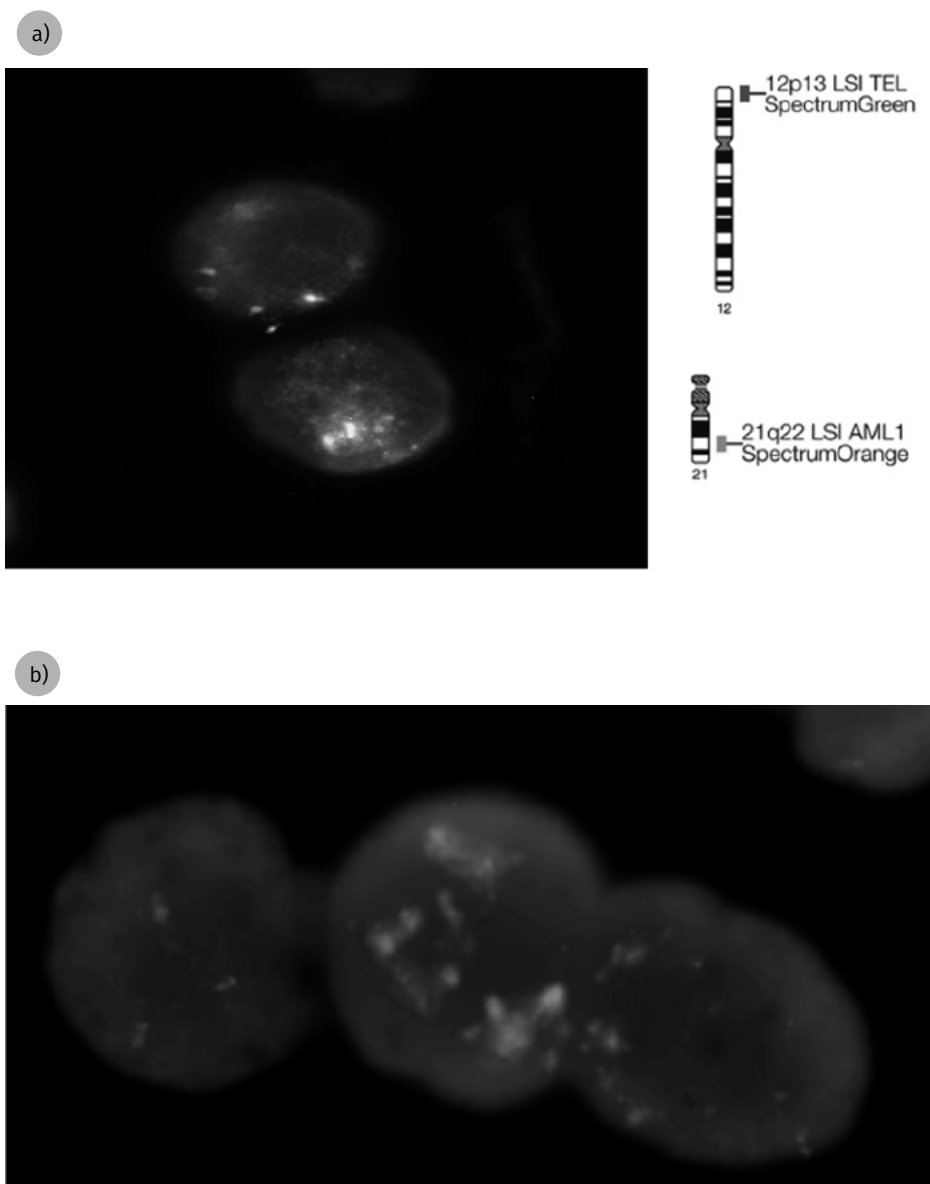
Se presentan distribuidas por vía de señalización más frecuentemente involucradas en cáncer (Amp= amplificaciones génicas, Del= deleciones, Mut = mutaciones puntuales). Fuente: Sánchez et al., 2018.

FIGURA 4. TRANSLOCACIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

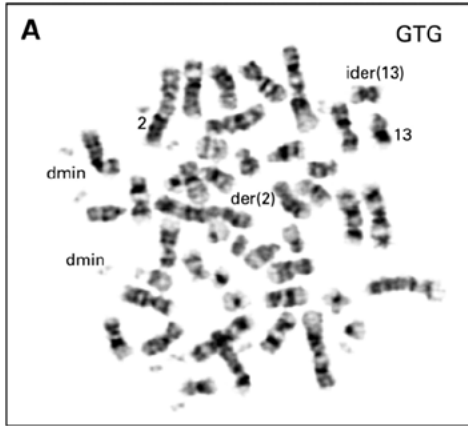


Se muestra a) Cariotipo con translocación t(8;21)(q22;q22.1). Los cromosomas anormales del par 8 y el par 21 se muestran a la derecha de cada par. b) Confirmación con FISH por señales roja y verde fusionadas (flechas). c) y d) Mapa de la sondas AML1/ETO (RUNX1/RUNX1T1). Fuente: Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

FIGURA 5. EJEMPLOS DE AMPLIFICACIÓN GÉNICA



c)



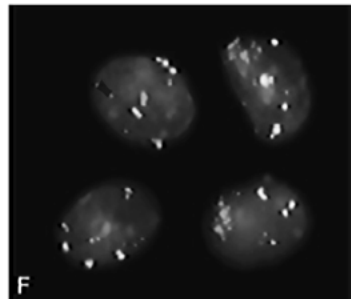
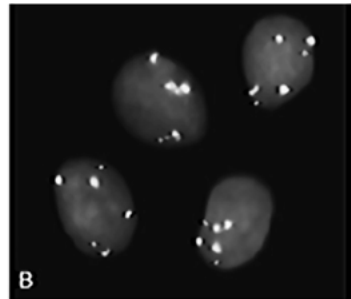
DMS



HSRs

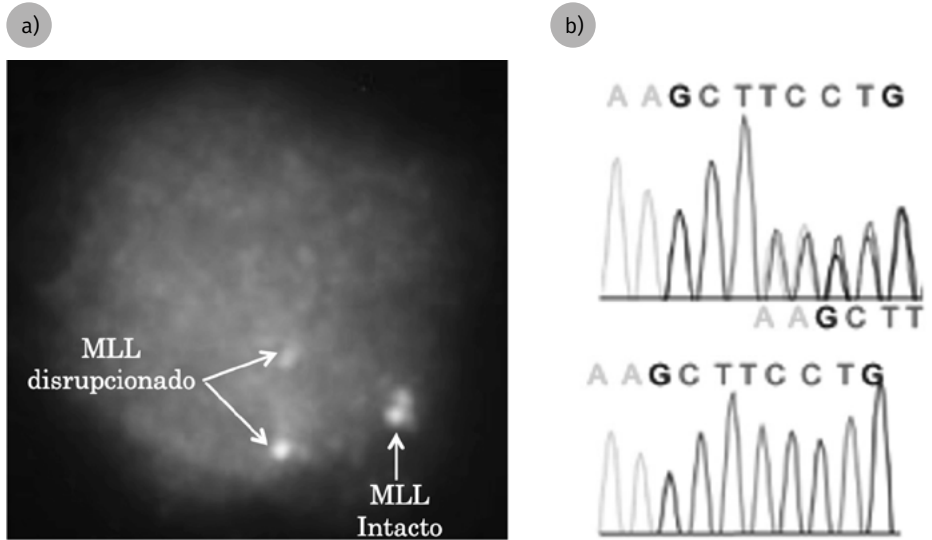
d)

Amplificación de gen TERC en CA cérvico uterino



(a)- Ganancia de AML1 (patrón normal: dos señales verdes y dos señales rojas), de LLA con amplificación de AML1. (b)- Amplificación de cientos de copias en neuroblastoma, confiere mal pronóstico. (c)- En el cariotipo la amplificación se manifiesta como cromosomas dobles diminutas a la izquierda o regiones homogéneamente teñidas, a la derecha. (d)- En cáncer cérvico uterino, la amplificación de TERC (señales rojas), observada en la parte inferior derecha, indica mal pronóstico. Fuente: (a) y (b) Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, (c) Balaban y Gilbert 1982 y (d) Jani y Ye 2008.

FIGURA 6. MUTACIONES PUNTUALES QUE INCLUYEN DELECCIONES O REARREGLOS



Se observa la delección del gen MLL(KMT2A), que es diagnóstica para la leucemia linfoblástica aguda de inicio temprano y confiere un mal pronóstico. Recordemos que cada gen lo tenemos representado dos veces. La señal roja y verde unidas (fusión), indican un gen MLL intacto (una sonda con cada fluorocromo unidas en cada extremo del gen), mientras que la separación de rojo y verde indica disrupción del gen. (b)- Mutación puntual. En la parte inferior octava posición un individuo normal tiene una C pero como tenemos dos alelos, en realidad es homocigoto CC silvestre. En la parte superior misma posición se observa que el genotipo es mutante CG (la G substituye a una C, purina por purina se denomina transición). Fuente: Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

El evento primario que origina el cáncer es genético, habitualmente involucra un conjunto de genes que mutan en el tejido tumoral, es decir en el tejido somático y así distinguirlo del tejido sano o de la línea germinal. Los genes de la carcinogénesis habitualmente codifican para proteínas que regulan proliferación, diferenciación y muerte celular, así como genes de reparación celular que contribuyen a generar más mutaciones en el tejido somático (tumoral). En la tabla 1 resalta qué los caracteriza.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS GENES DE CÁNCER

Son eventos primarios en la carcinogénesis, por ello son llamados además genes conductores (<i>drivers</i>).
90 % presentan mutaciones somáticas, 20 % de la línea germinal y 10 % ambas.
La alteración genética más común es la translocación cromosómica que genera molecularmente genes de fusión que alteran la regulación de otros genes.

Aunque solo el 10% de los cánceres son leucemias, linfomas y sarcomas, es en éstas neoplasias, donde se observa la mayoría de los genes de cáncer.

Las proteínas más comunes de estos genes son las proteínas kinasas, seguidas por las de regulación transcripcional. En su mayoría derivadas de mutaciones somáticas y de expresión dominante.

Fuente: Futreal et al., 2004.

Genes de cáncer de relevancia menor

Aunque de manera individual podrían no tener una influencia fundamental en cáncer, existen excepciones. Por otro lado, el análisis masivo de genes les da un lugar a considerar como partes de las llamadas firmas mutacionales o carga genética de un tumor.

- ♦ Metilados sin mutación: Modificados en su expresión por metilación de dinucleótidos o de islas CpG pero sin mutación: excepción CDKN2A o MLH 199, que sí causan transformación neoplásica.
- ♦ Genes pasajero o *passengers*: genes que presentan mutaciones somáticas pero poco reportadas, se les considera pasajeros, en analogía a los conductores o eventos primarios de cáncer.
- ♦ Genes de baja penetrancia: son considerados variantes de bajo riesgo de cáncer, la mayoría corresponde a variantes encontradas en tejido de la línea germinal.

La genómica identifica patrones mutacionales complejos

Los conceptos clásicos definidos como evento primario en cáncer (por ejemplo RB1 para retinoblastoma o BRCA1 y BRCA2 para cáncer de mama), y el de *secuencia mutacional* en la progresión tumoral, se han fortalecido por la genómica. El análisis de información generada por métodos de secuenciación masiva, ha permitido identificar *firmas mutacionales*, las cuales consisten en conjuntos de

mutaciones en múltiples genes que presentan patrones únicos y distintivos por tipo de cáncer. Las firmas mutacionales contribuyen a la comprensión de la compleja biología del cáncer y sus aplicaciones clínicas como el diseño de paneles, que contienen una selección de genes relevantes para el diagnóstico, pronóstico o predictivos de respuesta personalizada a tratamiento.

Para acceder a información actualizada de los genes del cáncer puedes acceder a la página del Wellcome Sanger Institute de Inglaterra y el Catálogo de Mutaciones Somáticas en Cáncer (COSMIC).¹ Además existe el *Censo de Genes del Cáncer* de la red Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) (Alexandrov et al., 2020), donde actualizan evidencia substancial de los principales eventos mutacionales observados por tipo de cáncer a partir de más de 23 000 muestras registradas. En cáncer entonces, es posible distinguir 6 diferentes grupos de firmas mutacionales (ver tabla 2), usando como criterio de clasificación los diferentes tipos de mutaciones o variantes génicas.

TABLA 2. FIRMAS MUTACIONALES BASADAS EN TIPOS DE MUTACIONES POSIBLES

Firmas SBS Sustituciones de una base (SNV*) -0- Sólo existen 6 posibles: C>A, C>G, C>T, T>A, T>C, and T>G.	Firmas DBS Sustituciones de doble base -0- sustituciones de dos bases de nucleótidos consecutivos (78 diferentes posibles)	Firmas ID Inserciones pequeñas (INDELS**) -0- Incorporación o pérdida de fragmentos de 1-50 pares de bases
Firmas CN Variaciones en el número de copias -0- 48 posibles incluyendo pérdida de heterocigosidad y número total de copias	Firmas SV Variaciones estructurales -0- Grandes cambios genómicos de >1 kb de largos que impactan en el rearreglo del genoma: deleciones largas, duplicaciones en tándem, inversiones y translocaciones	Firmas RNA SBS Sustituciones de una base (SNV) en el RNA -0- 192 posibles de moléculas de RNA (una sola hebra)

*= variantes de un solo nucleótido

** = inserciones/deleciones

Estas generan 6 diferentes perfiles mutacionales de acuerdo a la genómica. Fuente: Alexandrov, L.B. et al., 2020.

¹ <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/login>

Cada firma mutacional reconocida es un patrón único de cambios genéticos de uno o más tipos de cáncer. Como ejemplo describiremos una firma mutacional del tipo SBS (como se ve en la tabla 2), denominada SBS3, propia de cáncer de mama, ovario y páncreas.

Un ejemplo de una firma mutacional de tipo SBS: SBS3 en cáncer de mama, ovario y páncreas de la base COSMIC

La firma mutacional llamada SBS3 [Mutational Signatures (v3.4–October 2023) SBS3.GRCh37.COSMIC v101. <https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/sbs/sbs3/>], se asocia en cáncer de mama, pancreático y de ovario, a una vía específica defectuosa: de daño al DNA basado en recombinación homóloga. Es defectuosa porque presenta sustituciones de una base (SNVs), que al intentar reparar defectos de doble hebra ineficientemente, genera además a su vez pequeños INDELs (inserciones y deleciones) y rearrreglos genómicos. Además, la firma mutacional SBS3, se asocia a mutaciones somáticas y de la línea germinal de BRCA1 y BRCA2. Una implicación en el tratamiento, es que pacientes con cáncer de páncreas que presentan esta firma mutacional, son respondedores a terapia con platino.

En conclusión, el estudio de los genes del cáncer y de las alteraciones citogenómicas ha evolucionado de un enfoque centrado en genes individuales a una visión integradora basada en firmas mutacionales que reflejan la complejidad de la carcinogénesis. La identificación de patrones de mutaciones, como la firma SBS3 asociada a defectos en recombinación homóloga, ha permitido correlacionar alteraciones genéticas con la biología del tumor y con la respuesta terapéutica, abriendo el camino a tratamientos personalizados. La genómica del cáncer, apoyada en recursos como COSMIC y PCAWG, no solo fortalece el entendimiento de la progresión tumoral, sino que ofrece herramientas para el desarrollo de paneles de diagnóstico, pronóstico y predicción de respuesta que están transformando la práctica clínica oncológica.

Referencias

- Alexandrov, L. B., Kim, J., Haradhvala, N. J., Zhang, H., Wu, Y., Boot, A., Covington, K. R., Reynolds, S. M., Shlien, A., Huang, M. N., Ng, A. W. T., Li, Y., Bergstrom, E. N., Morganella, S., Shen, J. P., Ju, Y. S., Ortmann, A. C., Zou, X., Martincorena, I., y Stratton, M. R. (2020). The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature*, 578(7793), 94–101. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1943-3>
- Balaban G., y Gilbert F. (1982). Homogeneously Staining Regions in Direct Preparations from Human Neuroblastomas. *Cancer Res*, 42, 1838-1842.
- Ensembl. (s.f.). *Ensembl human genome browser*. http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/
- Futreal, P. A., Coin, L., Marshall, M., Down, T., Hubbard, T., Wooster, R., Rahman, N., y Stratton, M. R. (2004). A census of human cancer genes. *Nature Reviews Cancer*, 4(3), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nrc1299>
- Jani P., y Ye C.C. (2008) Massive bone marrow involvement by clear unusual cell variant of rhabdomyosarcoma with an histological pattern and an unknown primary site. *J Clin Pathol*, 61, 238-239 doi:10.1136/jcp.2007.048686.
- Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG). (s.f.). *Mutational signatures*. Wellcome Sanger Institute. <https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/>
- Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG). (s.f.). *Single base substitution signatures: SBS3*. Wellcome Sanger Institute. <https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/sbs/sbs3/>
- Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG). (s.f.). *Structural variant signatures*. Wellcome Sanger Institute. <https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/sv/>
- Sanchez-Vega, F., Mina, M., Armenia, J., Chatila, W. K., Luna, A., La, K. C., Dimitriadoy, S., Liu, D. L., Kantheti, H. S., Saghafeina, S., Chakravarty, D., Daian, F., Gao, Q., Bailey, M. H., Liang, W. W., Foltz, S. M., Shmulevich, I., Ding, L., Heins, Z. J., y Schultz, N. (2018). Oncogenic signaling pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell*, 173(2), 321–337.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.035>
- Santelices, J. L., y Corvalán, A. (2000). Genes y cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 11(2), 20–27. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-genes-cancer-X0716864000318806>
- Wellcome Sanger Institute. (s.f.). *Cancer gene census*. Wellcome Sanger Institute. <https://www.sanger.ac.uk/data/cancer-gene-census/>

Wellcome Sanger Institute. (s.f.). *Cancer Genome Project*. Wellcome Sanger Institute. <http://www.sanger.ac.uk/CGP/>

Wellcome Sanger Institute. (s.f.). *COSMIC: Catalogue of somatic mutations in cancer*. Wellcome Sanger Institute. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/login>

Wellcome Sanger Institute. (s.f.). *Mutational signatures introduction*. Wellcome Sanger Institute. <https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/#introduction>

Wellcome Sanger Institute. (s.f.). *Pfam*. Wellcome Sanger Institute. <http://www.sanger.ac.uk/Software/Pfam/>

¿Cuándo un cambio genético puede ser usado como un biomarcador de cáncer?

Alfredo Corona Rivera
Citlalli Ortega de la Torre
Aurea Márquez Mora
Graciela Serafín Saucedo
Víctor Rodolfo Arroyo Saucedo

Un biomarcador, de acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer (NCI), corresponde a cualquier medición de molécula biológica medida en sangre, fluidos o tejidos, que permite interpretar procesos normales o anormales de una enfermedad. Por lo tanto, toda medición de variantes genéticas, expresión o proteínas asociadas a un significado biológico, como las principales vías asociadas a cáncer (proliferación, apoptosis, reparación de DNA), podrían ser un biomarcador, existe una gran cantidad de publicaciones al respecto, el rigor es alto pero para que adquieran la categoría de biomarcadores accionables, habitualmente son producto de consensos internacionales entre grupos colaborativos que analizan miles de publicaciones y miles de casos para generar guías oficiales por tipo de cáncer, por ejemplo el Grupo Oncológico en Niños para Leucemias. Derivado de lo anterior, identificamos entonces biomarcadores (figura 1):

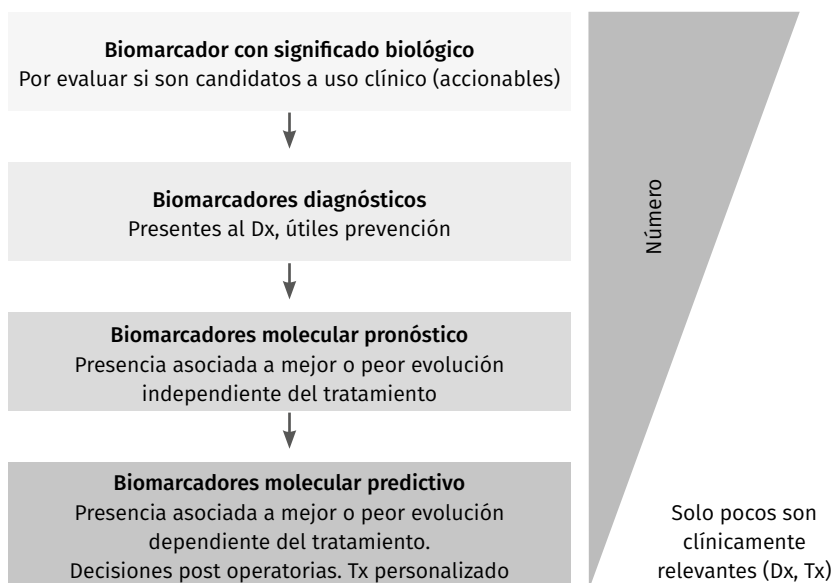
- ♦ Diagnósticos. Se trata de ejemplos en leucemia linfoblástica aguda son la disrupción de KMT2A (MLL), el gen de fusión ETV6-RUNX1 o hiperdiploidía (ver tabla 1).
- ♦ Pronósticos. El gen de fusión PML-RAR-alfa que confiere mal pronóstico en leucemia mieloide aguda promielocítica, aunque con el tratamiento con ATRA (ácido transretinoico) el pronóstico cambia a favorable por lo que además es un biomarcador predictivo. Amplificación de MYCN en neuroblastoma (ver tabla 2).

- ♦ Predictivos. Respuesta favorable a tratamiento por temozolamida si la enzima MGMT se encuentra metilada en astrocitomas de alto grado de adultos (ver figura 2).
- ♦ Otros. Biomarcadores para biomonitoreo o contaminación, entre otros.

Sin embargo existen algunos biomarcadores pueden compartir características de ser de valor diagnóstico, pronóstico o predictivo según sea el caso (tablas 1 y 2).

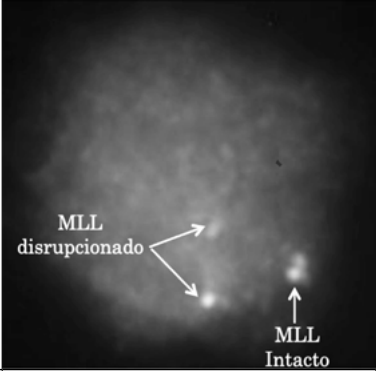
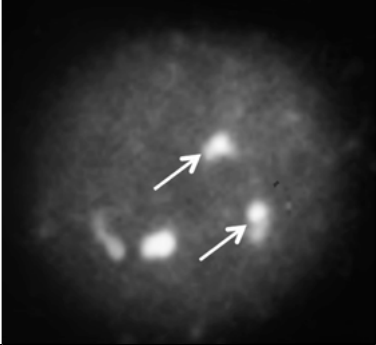
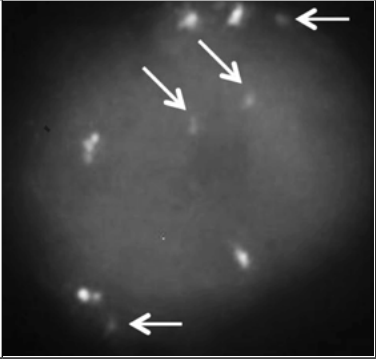
Los biomarcadores genéticos tienen un papel predominante en el cáncer. En leucemia, en la base My Cancer Genome, se tienen registrados 821 biomarcadores, Genes (261), variantes genéticas (330), de expresión proteica (89) o cromosómicos (107), en estudio por su valor clínico o tratamiento, sin embargo solo pocos adquieren esa categoría como se verá más adelante.

FIGURA 1. TIPOS DE BIOMARCADORES



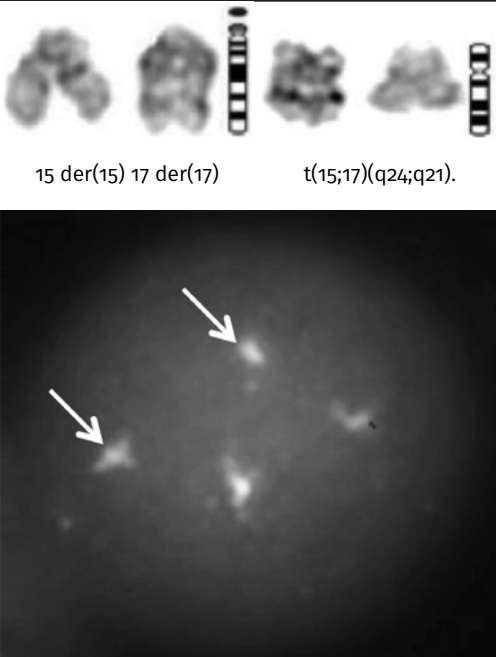
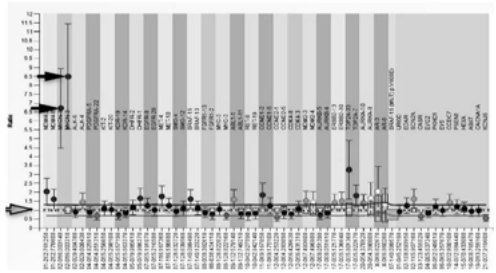
Las alteraciones citogenómicas de cáncer son biomarcadores. Fuente: Staedtke et al., 2016.

TABLA 1. EJEMPLOS DE BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS OBSERVADOS EN LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS

BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS PARA LLA	IMAGEN DE FISH, CROMOSOMAS O MLPA	DESCRIPCIÓN
Rearreglo en <i>KMT2A</i> (<i>MLL</i>)		Núcleo de FISH con disrupción del gen <i>KMT2A</i>(<i>MLL</i>) (señales verde y roja separadas: flechas). Marcador Diagnóstico y pronóstico desfavorable en LLA.
ETV6-RUNX1		Núcleo con t(12;21) (p13;q22) que forman el gen de fusión ETV6-RUNX1 (señales verdes fusionadas con las rojas: flechas). Marcador pronóstico excelente en LLA.
Hiperdiploidía		Núcleo de FISH que muestra cuatro señales correspondientes al centrómero del cromosoma 4 (rojas: flechas) y 5 señales del cromosoma 10 (verdes: sin flechas) Marcador de buen pronóstico en LLA.

FISH: Hibridación *in situ* fluorescente
 MLPA: por sus siglas en inglés: "Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification"
 LLA: Leucemia linfoblástica aguda
 Imágenes de células proporcionadas por la Unidad de Citogenética del Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca".
 Fuente: Elaboración propia con imágenes cortesía de Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

TABLA 2. EJEMPLO DE BIOMARCADORES PRONÓSTICOS

BIOMARCADORES PRONÓSTICOS	IMAGEN DE FISH, CROMOSOMAS O MLPA	DESCRIPCIÓN
PML;RAR-alfa	 15 der(15) 17 der(17) t(15;17)(q24;q21).	Cromosomas 15 y 17 normales y translocados: der 15 y der 17 de la t(15;17)(q24;q21). Núcleo de FISH muestra el gen de fusión PML; RAR-alfa (señales verdes fusionadas con las rojas)(flechas). Marcador diagnóstico y de buen pronóstico en tratamiento con ATRA en pacientes LPA.
N-MYC		Gráfica muestra la proporción normal de DNA (flecha gris) y la amplificación del gen N-MYC (flechas negras) Marcador de mal pronóstico en neuroblastoma.

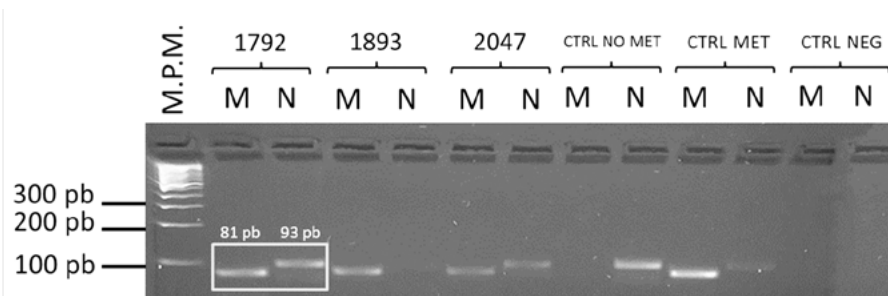
FISH: por sus siglas en inglés: Hibridación fluorescente *in situ*

MLPA: por sus siglas en inglés: "Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification"

LPA: Leucemia promielocítica aguda

Fuente: Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

FIGURA 2. EJEMPLO DE BIOMARCADOR PREDICTIVO: ESTADO DE METILACIÓN DEL PROMOTOR DE LA ENZIMA MGMT



Si un paciente con astrocitomas de alto grado se trata con el fármaco temozolamida, responderá solo si el promotor de MGMT está metilado. Se observan los productos de la reacción en cadena polimerasa específica de metilación para el promotor del gen MGMT de 3 pacientes y 3 controles (positivo no metilado, positivo metilado y negativo). Cada muestra se corre por duplicado con oligonucleótidos específicos de metilación y no metilación. Si existe amplificación en los ensayos de metilación se obtiene una banda de 81 pb, mientras que si existe amplificación de los ensayos de no metilación se obtiene una banda de 93 pb. La interpretación se obtiene al analizar ambos patrones de bandeo en el gel. Fuente: Rodríguez, 2025.

En conclusión, los biomarcadores representan herramientas fundamentales para comprender la biología del cáncer y guiar la toma de decisiones clínicas. Su clasificación en diagnósticos, pronósticos, predictivos y de biomonitorio permite una aplicación integral en el diagnóstico temprano, la estratificación del riesgo y la selección de terapias dirigidas. No obstante, para que adquieran validez clínica y se consideren accionables, es necesario que sean respaldados por evidencia sólida y consensos internacionales, lo que garantiza su utilidad en la práctica oncológica.

Referencias

- Antić, Ž., Lentes, J., y Bergmann, A. K. (2023). Cytogenetics and genomics in pediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 36(4), 101511. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2023.101511>
- Children's Oncology Group. (s.f.). *Acute lymphoblastic leukemia*. <https://childrensoncologygroup.org/acute-lymphoblastic-leukemia>.
- Kaczówka, P., Wieczorek, A., Czogała, M., Książek, T., Szewczyk, K., y Balwierz, W. (2018). The role of N-Myc gene amplification in neuroblastoma childhood tumour: Single-centre experience. *Contemporary Oncology* (Poznan, Poland), 22(4), 223–228. <https://doi.org/10.5114/wo.2018.81402>

- Ling, V. Y., y Lane, S. W. (2023). t(15;17) in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*, 108(2), 295–296. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282577>
- Rodríguez Machuca, V. U. (2025). *Análisis de aberraciones citogenómicas detectadas por MLPA subtelomérico en tejido tumoral de pacientes con astrocitomas de alto grado y su asociación con la supervivencia*. [Tesis doctoral, Universidad de Guadalajara, Doctorado en Genética Humana].
- Shurtleff, S. A., Buijs, A., Behm, F. G., Rubnitz, J. E., Raimondi, S. C., Hancock, M. L., Chan, G. C., Pui, C. H., Grosveld, G., y Downing, J. R. (1995). TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia*, 9(12), 1985–1989.
- Staedtke, V., Dzaye, O., y Holdhoff, M. (2016). Actionable molecular biomarkers in primary brain tumors. *Trends in Cancer*, 2(7), 338–349. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.06.003>

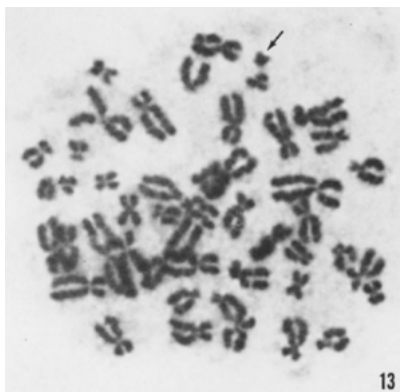
CAPÍTULO 5

Origen clonal del cáncer y utilidad en la clínica

Alfredo Corona Rivera
Lucina Bobadilla Morales
Citlalli Ortega de la Torre
Aurea Márquez Mora
Graciela Serafín Saucedo

El estudio del cáncer comienza con la comprensión de cómo una célula normal pierde el control de su ciclo celular y adquiere un patrón de crecimiento desordenado. Esta pérdida de regulación es el punto de partida de la oncogénesis y constituye la base de la clonalidad tumoral. Por lo tanto, el cáncer inicia a partir de que una célula —que al dividirse gradualmente— prolifera desordenadamente y detiene o altera su diferenciación.

FIGURA 1. IMAGEN DEL ARTÍCULO ORIGINAL DE 1960



Aquí se muestra al cromosoma Philadelphia (flecha), usado como biomarcador para demostrar el origen clonal del cáncer. Fuente: Nowell y Hungerford, 1960.

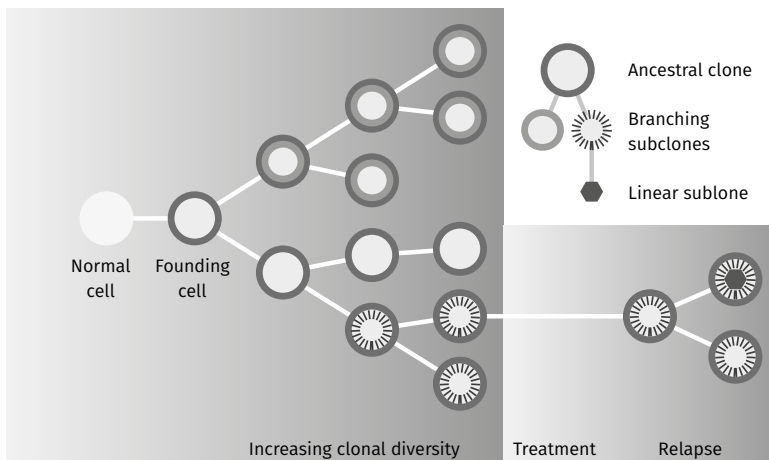
Este concepto fue demostrado por primera vez por Nowell y Hungerford en 1960, en leucemia mieloide crónica quienes aseveraron: “the ‘leukemic’ chromosome patterns studied in the present paper were indeed derived from leukemic

cells”, reportando por primera vez una alteración cromosómica en cáncer y como marcador de clonalidad, a un cromosoma anormalmente pequeño (figura 1), que posteriormente se identificó como un cromosoma 22 derivativo de una translocación $t(9,22)(q34;q11)$, denominado cromosoma Philadelphia.

Evolución tumoral

Todas las células de un tumor derivan de una célula común que debió de contener mutaciones causantes de cáncer y que heredó a toda la descendencia celular, por lo tanto denominadas mutaciones clonales. Algunas de las células descendientes permanecerán sin cambios genéticos adicionales, pero otras, adquirirán nuevas mutaciones y al proliferar crearán subclonas, tantas como subpoblaciones diferenciadas por dichos cambios (figura 2). En la práctica debemos asumir que una mutación detectada ocurre una vez y distingue una subclona. El proceso puede durar desde meses o hasta más de 50 años, involucra mínimo de 10 a 20 genes o hasta cientos o miles, la mayoría conductoras (*passengers*) y una minoría pasajeras (*drivers*).

FIGURA 2. EVOLUCIÓN CLONAL

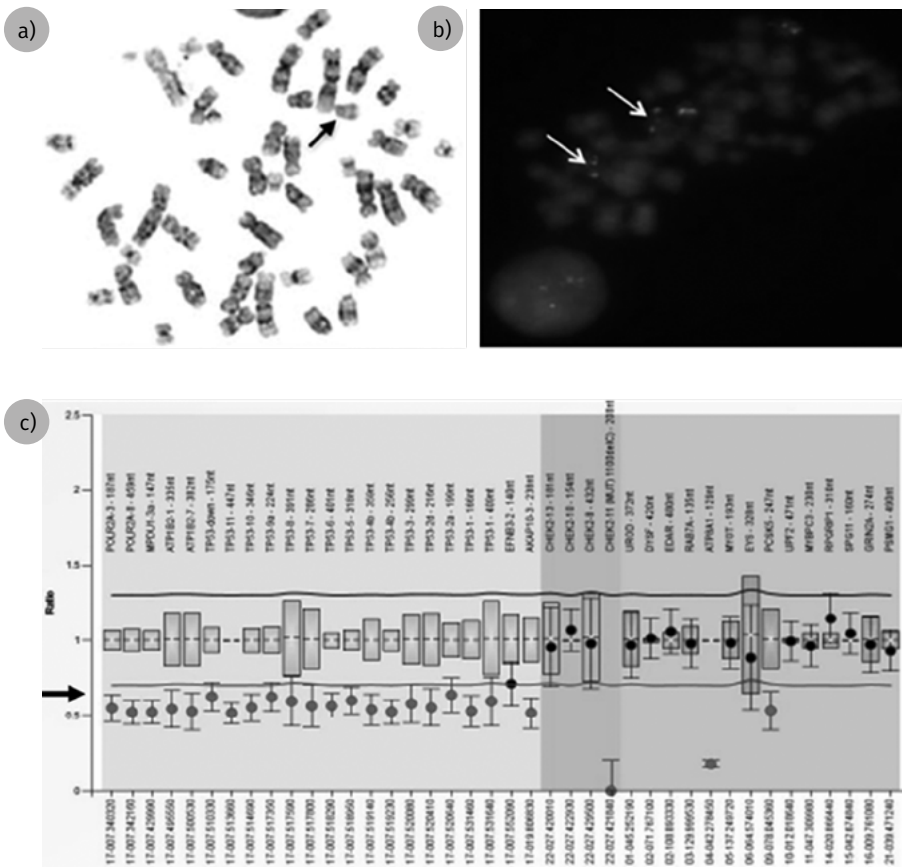


La evolución clonal inicia a partir de una célula con una mutación conductora, mutaciones posteriores establecen subclonas. En ocasiones la clona o subclona evade el tratamiento. Fuente: <https://geneviatechnologies.com/blog/clonal-evolutionary-analysis-of-cancer/>

¿Cómo se estudian las clonas tumorales?

Este proceso es continuo y las guías de estudio por tipo de tumor recomiendan tiempos específicos para su monitoreo. En el capítulo 7, se muestran estrategias metodológicas para el estudio de evoluciones clonales de casos estudiados de leucemias agudas. Para monitorear la clona se pueden utilizar diferentes biomarcadores, los principales se indican a continuación:

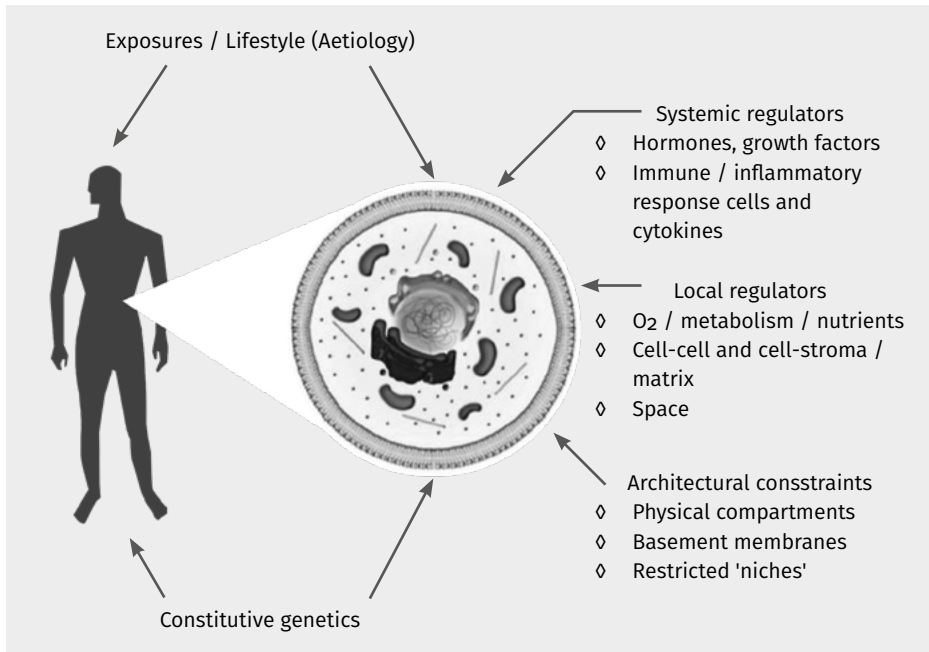
FIGURA 3. METAFASES



a) Metafase que muestra una deleción del(17)(p13)(flecha). b) Metafase teñida con DAPI con la sonda PML/RARA positiva para la fusión de dichos genes (flechas). c) Gráfica de MLPA mostrando deleción del(17)(p13) proporción 0.5. Fuente: Greaves y Maley, 2012.

- ◊ a): proteínas celulares detectadas con anticuerpos monoclonales por citometría de flujo.
- ◊ b): alteraciones cromosómicas estructurales detectadas por métodos citogenéticos (cariotipo, FISH, MLPA) (figura 3).
- ◊ c): mutaciones pequeñas como CNVs (variaciones en el número de copias) o INDELS (inserciones/deleciones), así como CNAs (alteraciones en el número de copias), detectadas por secuenciación de DNA o MLPA, entre otros.
- ◊ d): expresión de genes de fusión por PCR tiempo real.
- ◊ e): secuenciación masiva de DNA de tejido somático que aporta variantes moleculares diversas y firmas genómicas tumorales (conjunto de variantes de genes específicos que se presentan por tipo de tumor).

FIGURA 4. ECOSISTEMA TISULAR DE UNA CÉLULA CANCEROSA



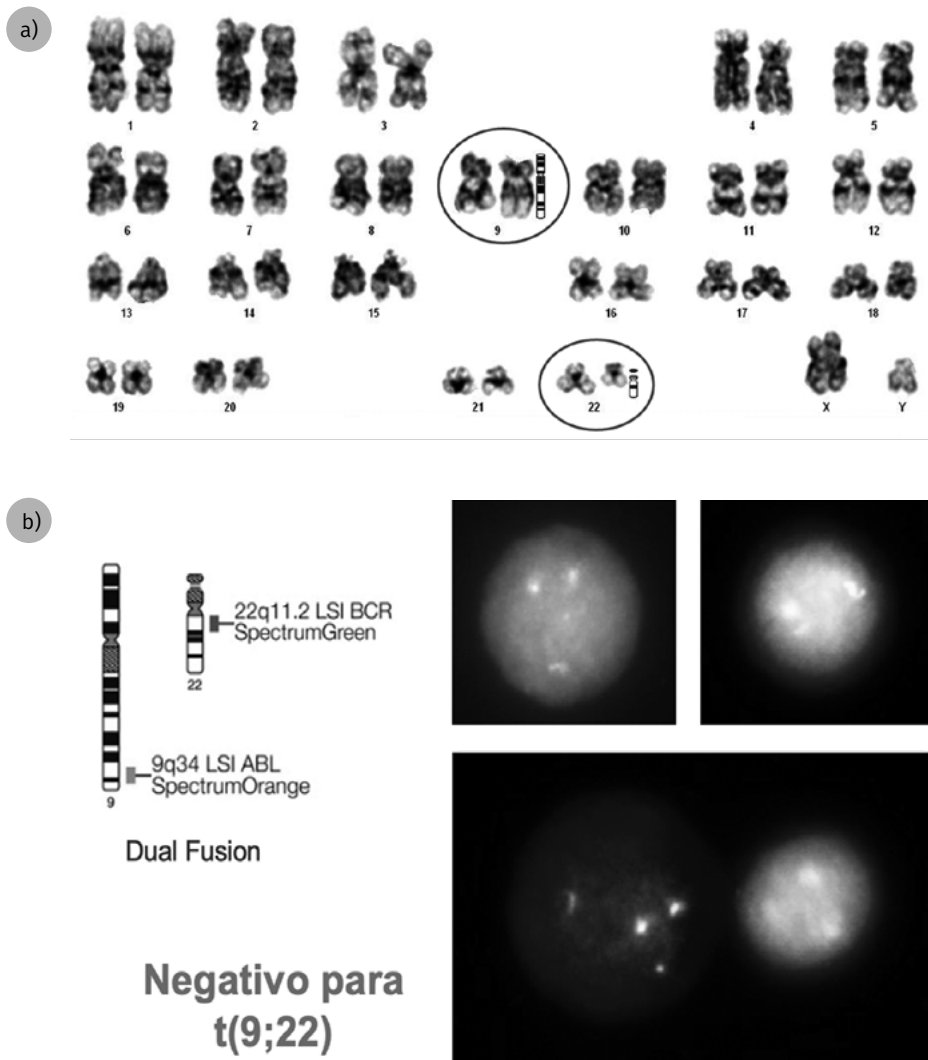
El ambiente, los genes constitutivos (de la línea germinal) y condiciones celulares ejercen la presión de selección sobre las clonas y subclonas de cáncer. Fuente: Greaves y Maley, 2012.

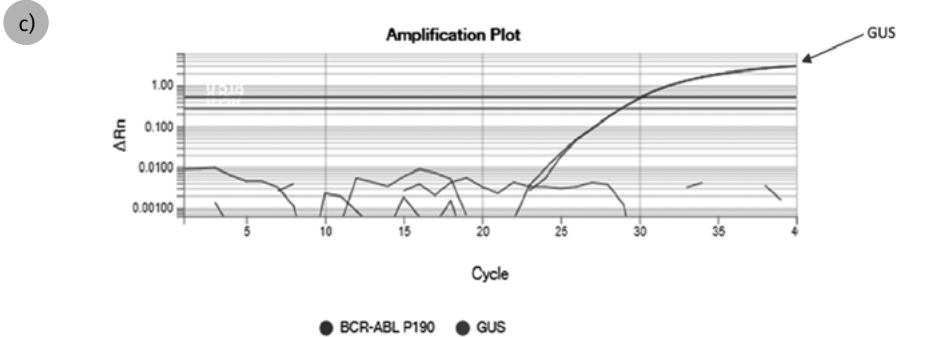
Finalmente, dependiendo de las mutaciones acumuladas algunas clonas o subclonas adquirirán ventajas para persistir como evadir un fármaco, o ser catastróficas y terminar en la muerte de la clona o subclona como la presencia de hiperdiploidía alta (cromosomas 4, 10 y 17) en leucemia linfoblástica aguda. Además de la proliferación clonal y de la diversificación de sus cambios genéticos, existe un proceso de selección dependiendo del microambiente tisular, de forma similar a como actúa la evolución darwiniana. En conjunto podríamos denominar ecosistema tisular de una célula cancerosa (figura 4).

El cáncer se considera curado cuando no existe evidencia molecular

La remisión o desaparición de la clona puede ser clínica si ya no hay signos y síntomas, pero la realidad es que puede persistir si usamos un método de mayor resolución. Entonces se evalúa si a nivel celular desaparece el biomarcador citogenético de cáncer lo cual denominamos respuesta citogenética o remisión citogenética. Solo cuando un biomarcador por métodos moleculares ya no se observa, entonces le denominamos respuesta molecular mayor o remisión molecular completa, a esto se le denomina enfermedad mínima residual. Se asume que el tratamiento elimina las células tumorales, lo cual se monitorea con los mismos biomarcadores detectados. La ausencia de células clonales se denomina enfermedad mínima residual y su límite de resolución es molecular (figura 5). Por ejemplo uno de los más comunes es medir la expresión de genes de fusión, ejemplo BCR-ABL y asumir la cura (remisión molecular), cuando no se detecta en 1 célula en 1 000 000 de células sanas. Otro ejemplo es con citometría de flujo cuando en una muestra ya no se detectan antígenos aberrantes en 1/100 000 células. Esta resolución implica que pudiera persistir una población resistente al tratamiento y extremadamente pequeña de células tumorales que eventualmente explicarían una recaída en el paciente o de manera extraordinaria una nueva neoplasia a partir de un nuevo evento clonal (figura 5).

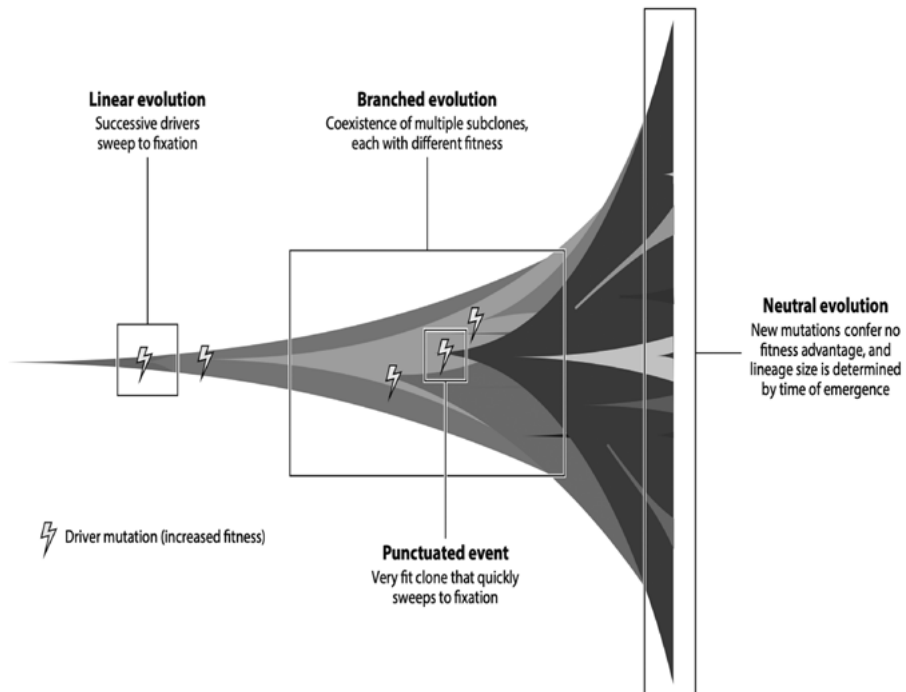
FIGURA 5. LA DECISIÓN DE CONSIDERAR UN CÁNCER CURADO





La decisión clínica de considerar el cáncer curado (enfermedad mínima residual), requiere de métodos moleculares. Caso de la presencia del gen de fusión BCR-ABL1 en leucemia linfoblástica aguda. (a) Se muestra el cariotipo con la translocación t(9;22) (q34;q11.2). (b) Después del tratamiento desaparece el gen de fusión evaluado por FISH (remisión citogenómica). (c) Por PCR tiempo real ya no se observa amplificación del gen de fusión. La amplificación en rojo es el gen constitutivo GUS y las líneas azules en la parte inferior corresponden a la no amplificación referida. Fuente: Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

FIGURA 6. EVOLUCIÓN CLONAL DE UN TUMOR A PARTIR DEL ANÁLISIS MASIVO DE GENES



Se muestran patrones lineales, ramificados, puntuados y neutrales así como el papel de los genes *drivers*. Fuente: Williams, Sottoriva y Graham, 2019.

En síntesis, el estudio masivo de genes nos permite ver una dimensión más compleja de las clonas (figura 6). El estudio de las clonas traducido a la práctica clínica contribuye al diagnóstico, evolución, recaída o curación, caracterizándose con biomarcadores genéticos se usan para monitorear el tumor o para identificar nuevas clonas tumorales en respuesta a tratamiento o recaída y finalmente la no detección de la clona, como indicio de curación y solo en el nivel molecular. El proceso de evolución clonal descrito en este capítulo se seguirá presentando en los humanos por lo que curar el cáncer todavía no es factible.

Referencias

- Nowell, P. C., y Hungerford, D. A. (1960). Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *Journal of the National Cancer Institute*, 25(1), 85–109.
- Genevia Technologies. (s.f.). *Clonal evolutionary analysis of cancer*. <https://geneviatechnologies.com/blog/clonal-evolutionary-analysis-of-cancer/>
- Greaves, M., y Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. *Nature*, 481(7381), 306–313. <https://doi.org/10.1038/nature10762>
- Williams, M. J., Sottoriva, A., y Graham, T. A. (2019). Measuring clonal evolution in cancer with genomics. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 20, 309–329. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021712>

Contribución de la bioinformática y de la inteligencia artificial al estudio del cáncer

Leonardo Juárez Zucco
Fernando Alexis Flores Leura

Tradicionalmente, el estudio del cáncer se ha basado en aproximaciones experimentales y clínicas que, no bastan por sí solas para desentrañar la enorme cantidad de información generada por tecnologías modernas como la secuenciación masiva (NGS), la transcriptómica de célula única (scRNA-seq) o la proteómica cuantitativa. Estas tecnologías producen volúmenes de datos de una magnitud y complejidad tales que resultan intratables sin la ayuda de métodos computacionales avanzados. En este contexto, la bioinformática y la inteligencia artificial (IA) han emergido como disciplinas clave para el estudio sistemático y profundo del cáncer.

La bioinformática permite procesar, almacenar, analizar e interpretar datos ómicos a gran escala, haciendo posible identificar patrones de mutaciones, firmas de expresión génica, biomarcadores pronósticos y perfiles moleculares tumorales que guían el diseño de terapias dirigidas. Por ejemplo, proyectos como The Cancer Genome Atlas (TCGA) y el International Cancer Genome Consortium (ICGC), han utilizado plataformas bioinformáticas para mapear mutaciones recurrentes y caracterizar la arquitectura genómica de distintos tipos de cáncer, abriendo nuevas rutas hacia la medicina personalizada.

Por otro lado, la inteligencia artificial, y particularmente el aprendizaje automático y el aprendizaje profundo, han demostrado un enorme potencial en la automatización del diagnóstico, la predicción de la progresión tumoral y la optimización del descubrimiento de fármacos. Un caso ilustrativo es el uso de redes convolucionales profundas (CNN) en el análisis de imágenes histopatológicas, donde algoritmos entrenados con millones de muestras han igualado

e incluso superado la precisión de patólogos humanos en la detección de cáncer de mama, próstata y pulmón. Asimismo, modelos de aprendizaje supervisado y no supervisado han sido aplicados al análisis de datos transcriptómicos para clasificar subtipos tumorales, estimar tasas de supervivencia o predecir la respuesta a inmunoterapia.

Este capítulo explora cómo la bioinformática y la IA están transformando el estudio del cáncer desde la caracterización molecular y la detección temprana, hasta el diseño racional de terapias y la medicina de precisión, mediante plataformas, algoritmos y casos de estudio emblemáticos. Al mismo tiempo se discutirán los principales desafíos y oportunidades que plantea esta revolución interdisciplinaria en el ámbito oncológico.

Qué es la inteligencia artificial

La inteligencia artificial (IA), busca desarrollar sistemas, programas o máquinas capaces de “pensar” y tomar decisiones de manera similar a los seres humanos. Utilizando algoritmos complejos, estos sistemas pueden aprender de la experiencia, y mejorar su desempeño con el tiempo, como reconocer imágenes, entender lenguaje natural, tomar decisiones o resolver problemas complejos. Cuanto más usan, más inteligentes se vuelven.

Contribución de la bioinformática en oncología

Análisis genómico y transcriptómico

La secuenciación de próxima generación (NGS) desentraña con detalle las alteraciones genéticas que subyacen a la iniciación y progresión del cáncer. Mediante flujos de trabajo bioinformáticos especializados se identifican:

- ♦ **Mutaciones *driver* (conductoras):** variantes genómicas de alta penetrancia que confieren una ventaja proliferativa a las células tumorales, detectadas usando herramientas de llamada de variantes (GATK, MuTect) y anotación funcional (AnnoVar, VEP) (Wang, 2010; Poplin, 2017; Valand, 2022).

Permiten catalogar de forma sistemática las mutaciones conductoras y definir subtipos moleculares

- ♦ Firmas mutacionales: patrones de mutación que reflejan procesos biológicos o exposiciones a carcinógenos (como las firmas de COSMIC), extraídas mediante algoritmos de descomposición estadística (non-negative matrix factorization) y paquetes como Mutational Patterns.

El consorcio The Cancer Genome Atlas (TCGA) (Weinstein, 2013) ha secuenciado más de 11 000 muestras de más de 33 tipos de cáncer, generando perfiles multi-ómicos (WGS/WES, RNA-seq, metilación) y datos clínicos integrados. Esto ha permitido definir: genes frecuentemente mutados (ej. TP53, PIK3CA, BRCA1, BRCA2); subtipos por patrones de expresión y mutación: meta-análisis que correlacionan firmas moleculares con supervivencia y respuesta terapéutica.

Descubrimiento de biomarcadores y diseño de tratamientos

La combinación de datos de expresión génica, perfiles de metilación y cuantificación proteómica y transcriptómica, ha impulsado el hallazgo de biomarcadores sólidos y dianas terapéuticas: predictivos, por ejemplo la sobreexpresión de HER2 en cáncer de mama, o mutaciones de EGFR en pulmón. Plataformas de cribado virtual (QSAR, *docking* molecular) potenciadas por aprendizaje automático para priorizar compuestos con afinidad *in silico*. *Roadmaps* de terapia personalizada: esquemas de selección de fármacos basados en el perfil molecular del tumor (guías *basket trial*) que optimizan la respuesta clínica (Jiménez-Santos, 2022; Clark, 2024).

Plataformas y recursos

En oncología de precisión, el acceso a repositorios, bases de datos de almacenamiento principalmente digitales, como se puede ver en la tabla 1 y herramientas (programas comúnmente utilizados para la creación de flujos bioinformáticos) de análisis —mostradas en la tabla 2—, resulta fundamental.

TABLA 1. REPOSITARIOS DE DATOS EN ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

REPOSITORIO	TIPO DE DATOS	FUNCIONALIDAD PRINCIPAL
cBioPortal	Mutaciones, CNVs, expresión génica	Exploración interactiva de perfiles moleculares en cohorts
GEO (Gene Expression Omnibus)	Expresión génica	Almacenamiento y consulta de estudios transcriptómicos
Genomic Data Commons	Genómica, transcriptómica, epigenómica	Repositorio unificado para meta-análisis y datos clínicos
UCSC Genome Browser	Anotaciones genómicas, variantes	Visualización y superposición de capas de información génica

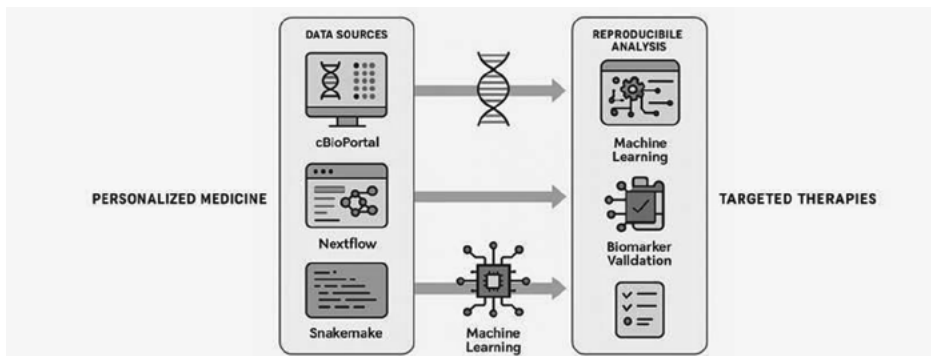
Fuente: elaboración propia.

TABLA 2. HERRAMIENTAS PARA CREACIÓN DE FLUJOS BIOINFORMÁTICOS

HERRAMIENTA	LENGUAJE/ ENTORNO	CARACTERÍSTICAS CLAVE
Galaxy	Web/ Python	Interfaz gráfica sin código; más de 7 000 herramientas; fácil despliegue en servidores locales o en la nube
Nextflow	DSL (Groovy)	Pipelines portables y reproducibles; integración con contenedores (Docker, Singularity); escalable en la nube y clusters
Snakemake	Python	Sintaxis declarativa inspirada en GNU Make; manejo automático de dependencias; integración con HPC y contenedores

Fuente: elaboración propia.

FIGURA 1. APLICACIÓN DE LAS BASES DE DATOS Y LAS HERRAMIENTAS BIOINFORMÁTICAS EN PROCESO DE INVESTIGACIÓN



Fuente: elaborada con IA.

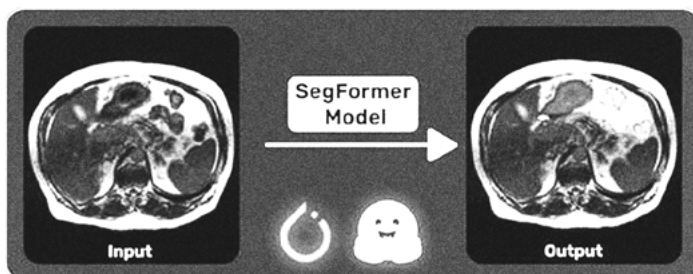
Aplicaciones de la inteligencia artificial en el estudio del cáncer

Diagnóstico por imagen y patología computacional

La IA en imágenes médicas permite detectar y clasificar lesiones con una rapidez y una fiabilidad que rivalizan o incluso superan la de los expertos humanos. Por ejemplo, modelos de redes neuronales convolucionales entrenados con resonancias magnéticas (MRI) han conseguido identificar tumores cerebrales con una precisión superior al 90 % en pruebas de validación externa. Además, la síntesis de datos mediante redes generativas adversarias (GANs), ha mejorado la segmentación tumoral que es la delimitación precisa de las regiones tumorales en imágenes médicas para su análisis y tratamiento. Un estudio reciente presentó el modelo TCuP-GAN que logró máscaras de segmentación con una similitud a lesiones de DICE (Damage involving cervical extension) elevada en múltiples tipos de glioma y tumores pediátricos.

Otros modelos, como 3DGAUnet, generan volúmenes tridimensionales de tomografías computarizadas (CT) que facilitan la planificación quirúrgica al reproducir con fidelidad la forma y textura de los tumores de páncreas. Por su parte, Vox2Vox emplea un enfoque de ensamblado de múltiples GANs para segmentar la región tumoral completa, el núcleo y la zona de realce en MRI con puntuaciones de DICE cercanas al 87 % (Jäger, 2022; Mantha, 2023).

FIGURA 2. SEGMENTACIÓN DE TUMORES EN IMÁGENES DE CT POR MEDIO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL



En esta imagen se puede apreciar cómo la IA es capaz de tomar un corte imagenológico de un paciente y resaltar con colores la zona tumoral. Fuente: <https://learnopencv.com/>.

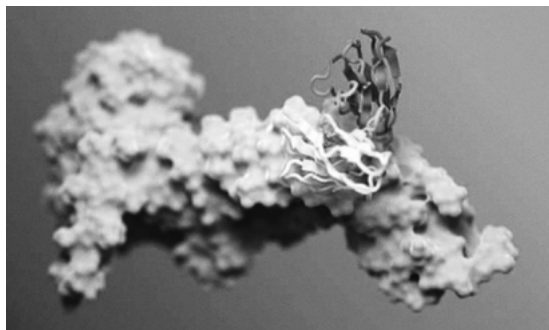
Predicción de pronóstico y supervivencia

La estimación de supervivencia con herramientas como FaceAge, analiza rasgos faciales de pacientes con cáncer para inferir su “edad biológica” y los vincula a la probabilidad de supervivencia, superando predicciones de los médicos en predicciones a seis meses para pacientes en radioterapia paliativa. En paralelo, modelos de IA multimodal integran datos ómicos (genómicos, transcriptómicos) y variables clínicas para generar puntuaciones de riesgo personalizadas. Por ejemplo, un estudio en arXiv sobre cáncer de pulmón, combinó algoritmos de aprendizaje profundo y técnicas de integración de datos para mejorar la predicción de supervivencia, ajustando los resultados a la etapa del tumor y el tratamiento recibido (Darvish, 2024).

Diseño y desarrollo de fármacos

El aprendizaje automático está transformando el cribado virtual de compuestos en las primeras fases del desarrollo de fármacos. Plataformas QSAR clásicas, reforzadas hoy con redes profundas, permiten explorar bibliotecas de millones de moléculas y priorizar aquellas con mayor probabilidad de actividad biológica (Neves, 2018). La IA multimodal predice sinergias entre fármacos con datos preclínicos y modelos generativos, previo a ensayos clínicos. Esto reduce el número de compuestos a probar y acelera la identificación de candidatos óptimos de eficacia y seguridad.

FIGURA 3. CREACIÓN DE PROTEÍNAS BASADAS EN OBJETIVOS MOLECULARES POR MEDIO DE IA



Fuente: The Baker lab.

La IA actúa en múltiples frentes: mejora la precisión y rapidez del diagnóstico por imagen, aporta herramientas de pronóstico basadas en rasgos fenotípicos y ómicos, y optimiza el descubrimiento de fármacos. La combinación de bioinformática e inteligencia artificial permite crear modelos que integran datos genéticos y moleculares del tumor con imágenes médicas como resonancias, tomografías o biopsias digitales.

Integración de bioinformática e IA en oncología

Modelos híbridos para una visión holística del tumor

Los modelos híbridos buscan integrar datos ómicos de alta dimensión con características extraídas de imágenes médicas para describir simultáneamente la genómica y la morfología tumoral. Por ejemplo, DeepOmix combina redes profundas para procesar perfiles transcriptómicos con convolucionales 3D que analizan volúmenes de TC, logrando predicciones de supervivencia más robustas que los enfoques unidimensionales (Zhao, 2021).

En el trabajo de Nourbakhsh et al. (2023), se propone un *framework integrativo* que emplea métodos de aprendizaje de representación para unir mutaciones *driver* con características estructurales de proteínas y *radiomic features* de MRI, evidenciando una mejora del 15 % en la identificación de posibles blancos terapéuticos.

Revisiones recientes en *Frontiers in Artificial Intelligence* describen cómo los transformers multimodales aprenden a fusionar datos tabulares (ómicos) y secuencias de imágenes histológicas, alcanzando una clasificación de subtipos tumorales con más del 92 % de AUC (Waqas, 2024).

Asimismo, proyectos de integración a gran escala como Pan-Cancer Atlas utilizan tuberías en Nextflow que encadenan herramientas de llamada de variantes, cuantificación de expresión y extracción automática de rasgos de imagen, generando informes clínicos que correlacionan firmas moleculares con métricas de heterogeneidad espacial en el tumor.

Conclusiones

La convergencia entre la bioinformática y la inteligencia artificial alumbra un nuevo paradigma en la investigación y el tratamiento del cáncer. Al integrar el poder de los análisis ómicos con la capacidad de aprendizaje profundo sobre datos de imagen y clínicos, hemos pasado de una visión fragmentada del tumor a una comprensión holística de su biología y su comportamiento. Este avance no solo acelera el descubrimiento de mutaciones *driver* y biomarcadores, sino que redefine la forma en que concebimos el diagnóstico, el pronóstico y el diseño de terapias personalizadas.

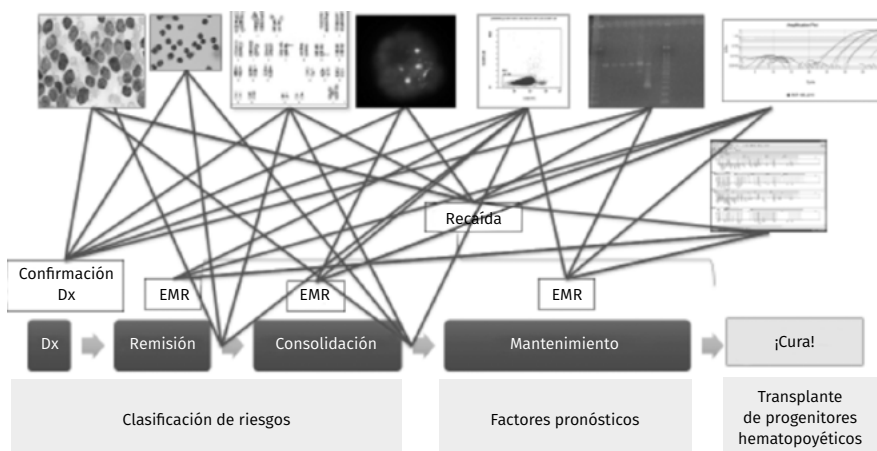
Referencias

- Clark, A. J., y Lillard, J. W. (2024). A comprehensive review of bioinformatics tools for genomic biomarker discovery driving precision oncology. *Genes*, 15(8), 1036. <https://doi.org/10.3390/genes15081036>
- Darvish, M., Trask, R., y Tallon, P. (2024). AI-enabled lung cancer prognosis. *arXiv*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2402.09476>
- Jäger, N. (2022). Bioinformatics workflows for clinical applications in precision oncology. *Seminars in Cancer Biology*, 84, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.12.020>
- Jiménez-Santos, M. J., García-Martín, S., Fustero-Torre, C., Di Domenico, T., Gómez-López, G., y Al-Shahrour, F. (2022). Bioinformatics roadmap for therapy selection in cancer genomics. *Molecular Oncology*, 16(21), 3881–3908. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13286>
- Mantha, K. B., Sankar, R., y Fortson, L. (2023). Automated 3D tumor segmentation using temporal cubic PatchGAN (TCuP-GAN). *arXiv*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2311.14148>
- Neves, B. J., Braga, R. C., Melo-Filho, C. C., Moreira-Filho, J. T., Muratov, E. N., y Andrade, C. H. (2018). QSAR-based virtual screening: Advances and applications in drug discovery. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1275. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01275>

- Nourbakhsh, M., Degn, K., Saksager, A., Tiberti, M., y Papaleo, E. (2023). Prediction of cancer driver genes and mutations: The potential of integrative computational frameworks. *arXiv*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2303.17402>
- Poplin, R., Ruano-Rubio, V., DePristo, M. A., Fennell, T. J., Carneiro, M. O., Van der Auwera, G. A., Kling, D. E., Gauthier, L. D., Levy-Moonshine, A., Roazen, D., Shaker, K., Thibault, J., Chandran, S., Whelan, C., Lek, M., Gabriel, S., Daly, M. J., Neale, B., MacArthur, D. G., y Banks, E. (2017). Scaling accurate genetic variant discovery to tens of thousands of samples. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/201178>
- The Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein, J. N., Collisson, E. A., Mills, G. B., Shaw, K. R. M., Ozenberger, B. A., Ellrott, K., Shmulevich, I., Sander, C., y Stuart, J. M. (2013). The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nature Genetics*, 45(10), 1113–1120. <https://doi.org/10.1038/ng.2764>
- Valand, J. H., Twine y D., Kyomukamaa. (2022). Role of bioinformatics in cancer diagnosis (Version 1). *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1299906/v1>
- Wang, K., Li, M., y Hakonarson, H. (2010). ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Research*, 38(16), e164. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
- Waqas, A., Tripathi, A., Ramachandran, R. P., Stewart, P. A., y Rasool, G. (2024). Multimodal data integration for oncology in the era of deep neural networks: A review. *Frontiers in Artificial Intelligence*, 7, 1408843. <https://doi.org/10.3389/frai.2024.1408843>
- Zhao, L., Dong, Q., y Luo, C. (2021). DeepOmix: A scalable and interpretable multi-omics deep learning framework and application in cancer survival analysis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 2719–2725. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.067>

María Concepción Almodovar Cuevas
María Eduwiges Velázquez Rivera
Graciela Serafín Saucedo
Lucina Bobadilla Morales

FIGURA 1. ETAPAS DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA PEDIÁTRICA Y BIOMARCADORES



74

Qué estudiamos en las neoplasias hematológicas pediátricas

De todos los cánceres conocidos, es en las neoplasias hematológicas donde se cuenta con el mayor número de biomarcadores accionables y en consecuencia de métodos de estudio diversos (figura 2). Consideremos a la LLA pediátrica (figura 1). Para fines diagnósticos se considera habitualmente un porcentaje de blastos mayor al 20 %. Para un pronóstico adverso se considera edad menor a 3 años o mayor a 9 y cuenta de leucocitos mayor a 50 000/mcL (WHO, 2022). La presencia de alteraciones citogenómicas define el subtipo de leucemia, el pronóstico y, en algunos casos, el uso de terapia blanco, algunas de ellas se ilustran en la tabla 1.

Describiremos ahora la secuencia de estudio de las leucemias agudas. Posterior a la sospecha clínica, se punciona al paciente para la obtención de una muestra de médula ósea a partir de la cual se realizan frotis para cuantificar blastos y confirmar el diagnóstico. De la misma muestra se separan partes para:

1. Caracterizar los blastos observados en el paciente. Se usan paneles de anticuerpos monoclonales (CDs), contra antígenos del tejido hematopoyético, mediante citometría de flujo para obtener un inmunofenotipo. El objetivo es:
 - a) Determinar de qué linaje celular del tejido hematopoyético provienen, por ejemplo, linfoide o mieloide
 - b) Determinar de qué tipo de célula serían precursores, por ejemplo, leucocito B o T, neutrófilo, basófilo.
 - c) Identificar variantes de antígenos propios de cada paciente para una caracterización detallada y como indicadores de evolución en muestras subsecuentes y de curación cuando ya no sean detectados. Esta caracterización inmunofenotípica ayuda a establecer el pronóstico y para monitorear la enfermedad.
2. Buscar alteraciones cromosómicas por cariotipo a partir de cultivos celulares, principalmente translocaciones. Por ejemplo $t(9;22)(q34;q11)$ o $t(4;11)(q21;q23)$, las cuales confieren mal pronóstico y facultan terapias

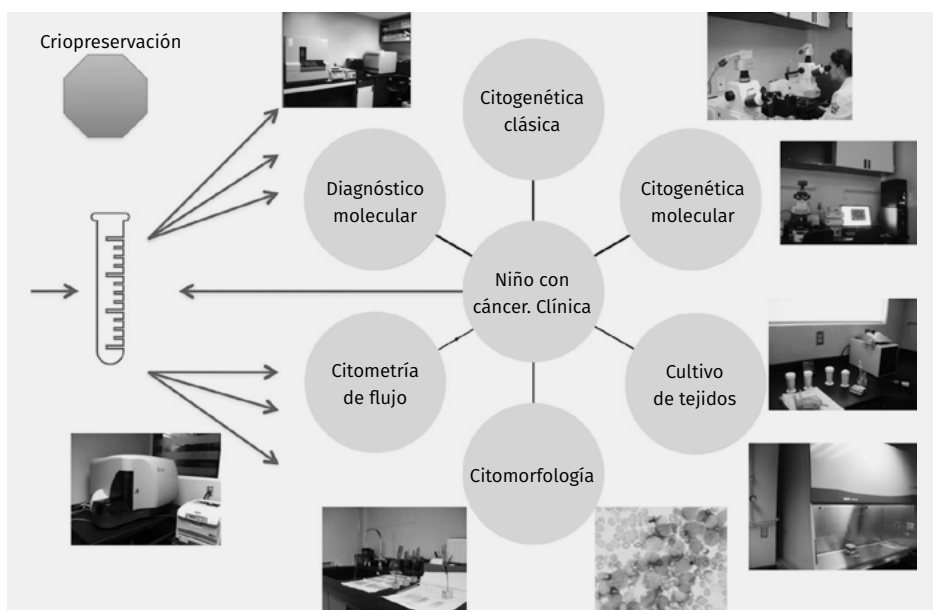
blanco, o aneuploidías, ejemplo, 25 % de LLA presenta hiperdiploidía alta confiriendo buen pronóstico.

3. Realizar búsqueda dirigida de genes de fusión, deleciones o ganancias, directamente sobre los cromosomas por un procedimiento citogenético-molecular denominado hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). Como ejemplo, si se encontró la t(4;11) se usa FISH para buscar la presencia del gen de fusión involucrado en dicha translocación, el gen híbrido MLL-AF4 (KMT2A/AFF1), si se confirma confiere muy mal pronóstico en pacientes habitualmente menores a dos años de edad, y sugiriendo el uso de trasplante como obligatorio.
4. Buscar la expresión anormal de genes de fusión a partir de la extracción de RNA por PCR tiempo real. Siguiendo con el mismo ejemplo de la t(4;11), dicho rearrreglo molecularmente corresponde a la presencia del gen de fusión KMT2A/AFF1, detectado; si se observa su expresión por PCR tiempo real. Además, de ser la tercer evidencia de una misma alteración genética (siendo la primera la translocación por cariotipo, la segunda su presencia por FISH), se utiliza como un excelente marcador de evolución de la leucemia, dado que conforme el paciente mejora en respuesta al tratamiento, los niveles de expresión de dicho gen de fusión disminuyen en muestras sucesivas, hasta que sea detectable en un número muy reducido de células (menos de 1 célula en 100 000 o menor), lo cual denominamos remisión molecular. La remisión molecular, es el criterio máximo para considerar que un paciente está curado de leucemia. La relevancia de este criterio molecular de curación es mayor aún, si consideramos que en este punto, el paciente ha pasado por un tratamiento de al menos 4 años, gracias al cual, aunque no está curado parece estarlo, dado que ya no presenta datos de menor resolución que la remisión molecular, como son los clínicos, morfológicos, citogenéticos o citogenético-moleculares de la enfermedad.
5. Búsqueda de variantes génicas características de LLA, mediante extracción de DNA para realizar secuenciación Sanger, secuenciación de fragmentos o secuenciación masiva. Existe una lista creciente de genes recurrentes de diagnóstico, pronóstico o tratamiento por tipo de leucemia.

Cómo estudiamos las neoplasias hematológicas pediátricas

La gran heterogeneidad de pruebas, la necesidad de que sean intercomplementarias, casi simultáneas y en tiempos relativamente cortos, obliga a que el modelo ideal sea integrado. Por ello el estado ideal es un laboratorio que cuente con múltiples áreas como se ilustra en la figura 2. A continuación describiremos cada una de ellas en las siguientes secciones.

FIGURA 2. ÁREAS PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER



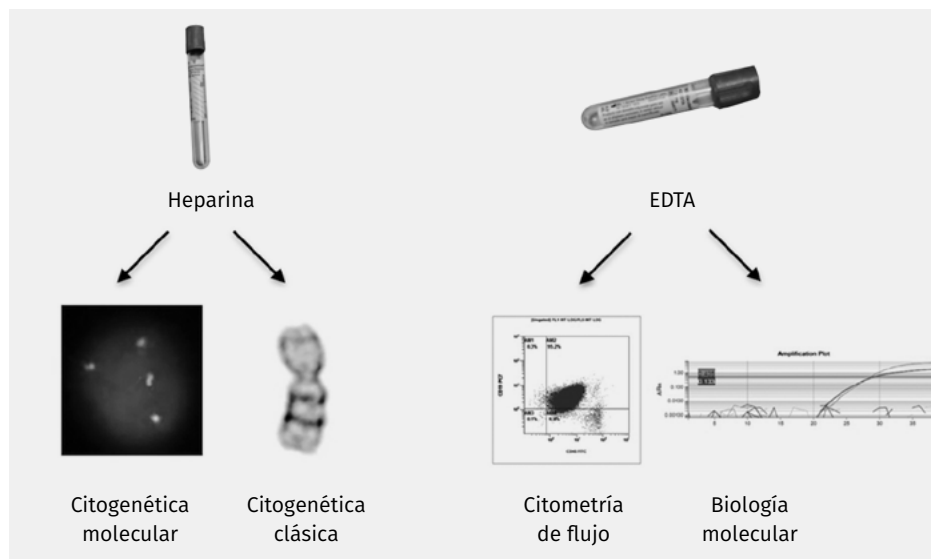
Para el estudio del cáncer y en particular leucemias, se requiere de diferentes áreas disciplinares. Fuente: elaboración propia con imágenes cortesía de la Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

Citometría de flujo

Para los estudios de citometría de flujo se requiere muestra de médula ósea con EDTA como anticoagulante (figura 3). Los estudios de citometría permiten

precisar el diagnóstico y seguimiento de leucemias (Li, 2022). Las pruebas más comunes son el inmunofenotipo, con fines pronósticos y para valorar la enfermedad mínima residual, y el índice de DNA, que estima si hay ganancia o pérdida de DNA para inferir la presencia de hiperdiploidía o hipodiploidía.

FIGURA 3. ANTICOAGULANTE SEGÚN TIPO DE ESTUDIO

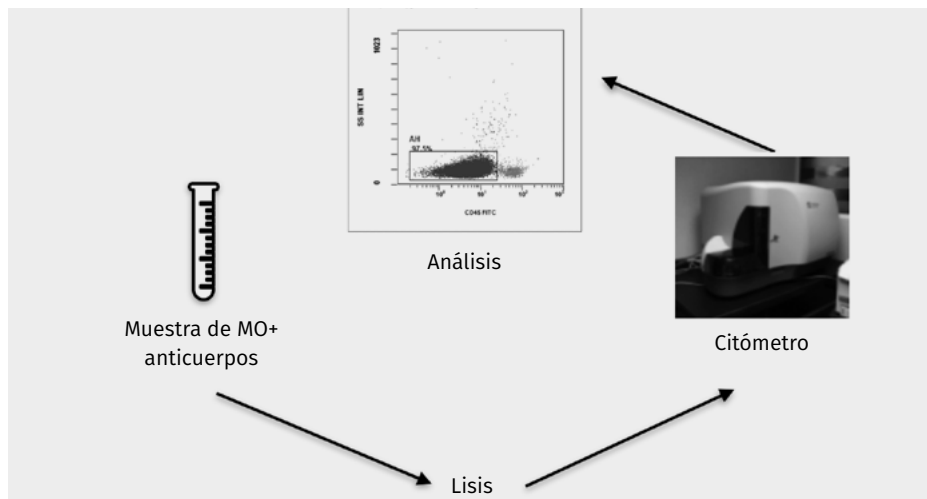


Se muestra el EDTA como anticoagulante para estudios de citometría (inmunofenotipo, índice de DNA) y biología molecular (PCR, MLPA, secuenciación entre otros) y la heparina para estudios de citogenética clásica (cariotipo) o citogenética molecular (FISH: hibridación fluorescente *in situ*). Fuente: Unidad de Citogenética del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

Inmunofenotipo: Para obtener el inmunofenotipo es necesario utilizar anticuerpos monoclonales conjugados con fluorocromos que se unen a proteínas que se encuentran en la superficie, citoplasma o núcleo de las células (figura 4) (Li, 2022).

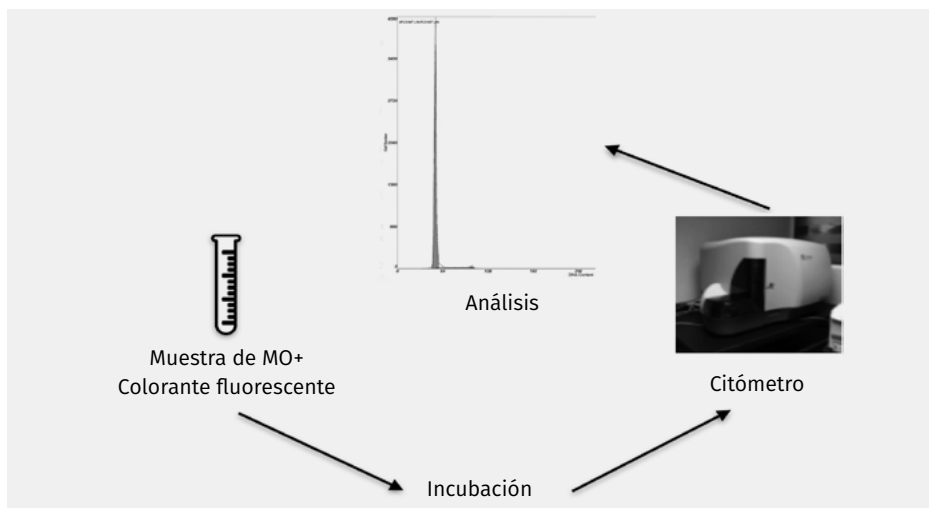
Esta técnica ayuda a reconocer de qué tipo de leucemia se trata, esto mediante la identificación del linaje y caracterización del fenotipo así como las características de tamaño y granularidad de las células malignas. La información que el inmunofenotipo proporciona es de valor diagnóstico y pronóstico, sin embargo, los resultados siempre se deben correlacionar con los observado en otras pruebas como la morfología, la citogenética y la biología molecular (Li, 2022).

FIGURA 4. OBTENCIÓN DEL INMUNOFENOTIPO



En un tubo para citómetro de flujo se agregan la muestra de médula ósea y los anticuerpos conjugados con fluorocromos, después de dejarlos incubar se deben lisar los eritrocitos para dejar solo las células nucleadas. Enseguida se pasan por el citómetro de flujo y se analizan con la ayuda de un software. MO: médula ósea. Fuente: elaboración propia con imágenes cortesía de la Unidad de Citogenética del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

FIGURA 5. ÍNDICE DE DNA



A un tubo para citómetro de flujo se agrega la muestra de médula ósea y la tinción con yoduro de propidio para teñir el DNA, después de una incubación se corre en el citómetro de flujo y con la ayuda de software de análisis se obtiene el índice de DNA. MO: médula ósea. Fuente: elaboración propia con imágenes de la Unidad de Citogenética del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

Índice de DNA: En este proceso se agrega un colorante que se une al DNA y es fluorescente y al correr las muestras en el citómetro de flujo se obtienen histogramas que cambian de acuerdo a la intensidad de la fluorescencia que emiten las células (figura 5), dicha intensidad está directamente relacionada con el contenido de DNA o ploidía que tiene valor pronóstico en el 25 % de los pacientes con LLA (hiperdiploidía alta: índice de DNA mayor o igual a 1.16, es de buen pronóstico; hipodiploidía: índice de DNA menor a 1 es de mal pronóstico) (Li, 2022).

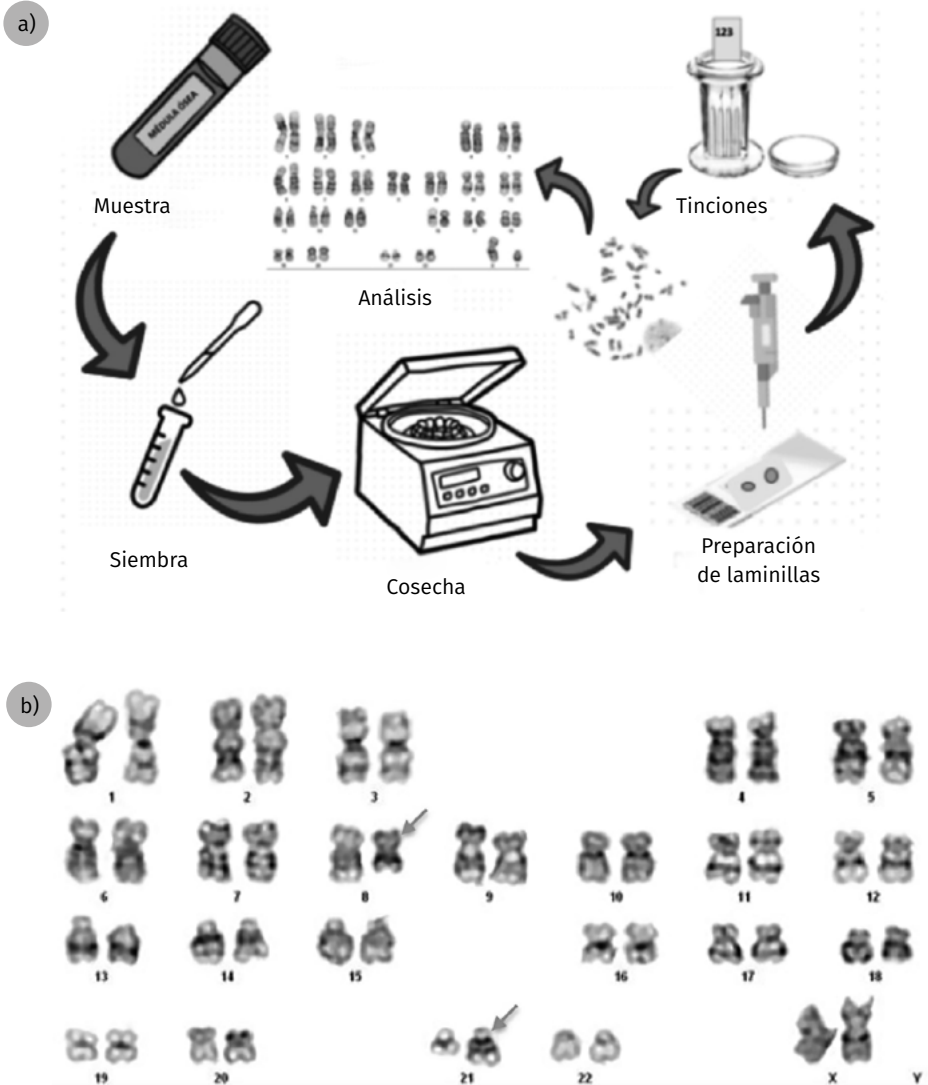
Estudios de citogenética

Para los estudios de citogenética clásica y citogenética molecular se requiere muestra de médula ósea con heparina como anticoagulante (figura 3).

La citogenética clásica (cariotipo) es un proceso que incluye cultivos celulares de médula ósea y sangre en leucemias para obtener preparaciones cromosómicas, se analizan metafases al microscopio para el estudio del cariotipo con sistemas de microscopía en red y software que incrementan la resolución y tiempo de respuesta (figura 6).

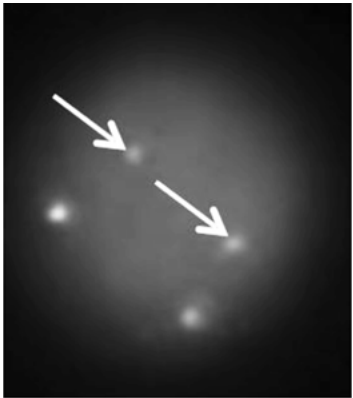
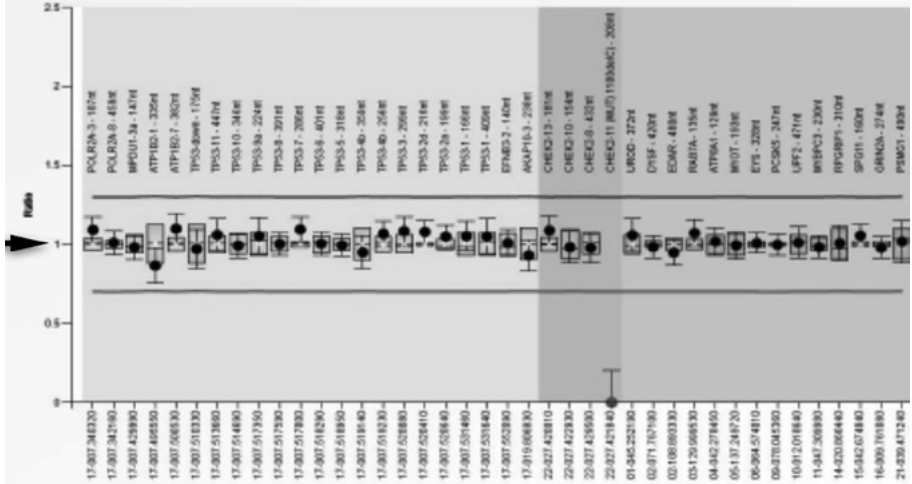
Con esta técnica se pueden encontrar alteraciones estructurales (por ejemplo translocaciones y deleciones) y alteraciones numéricas (que son cambios en el número de cromosomas llamados aneuploidías). Por ejemplo, la anomalía genética conocida como alta hiperdiploidia que es cuando tiene más de 52 cromosomas o la hipodiploidía que es cuando se tiene menos de 46 cromosomas (tabla 1) (ISCN 2024). Ejemplo de alteración estructural: $t(15;17)(q24;q21)$ donde se forma el gen híbrido *PML-RARA* de leucemia promielocítica aguda (tabla 1) (Antić et al., 2023).

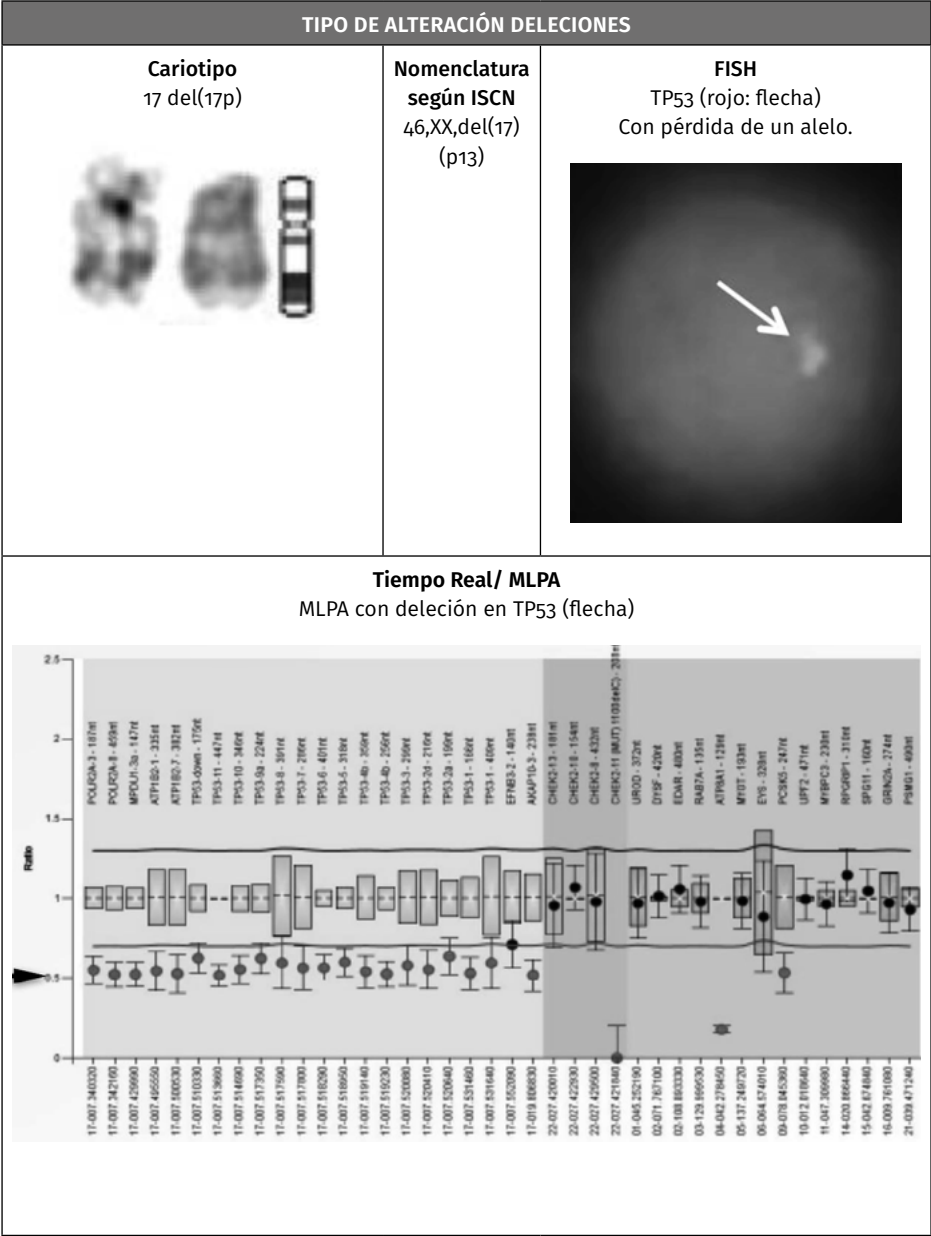
FIGURA 6. CITOGÉNICA CLÁSICA

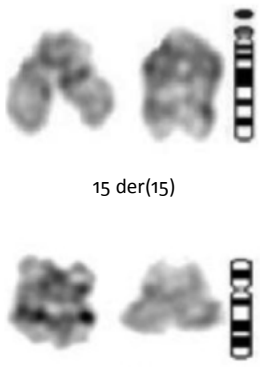
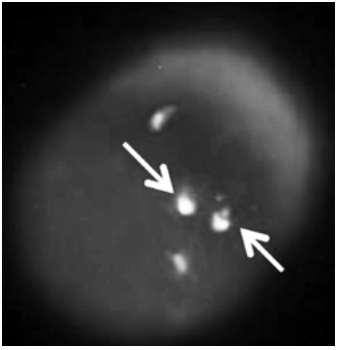
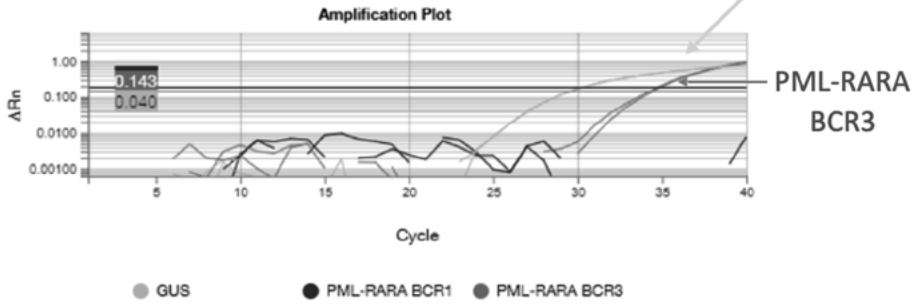


a) Proceso para obtención del cariotipo. A partir una muestra de médula ósea heparinizada se realizan cultivos para obtener células en división, posteriormente, en la cosecha se detiene el ciclo celular en la mitosis (específicamente en metafase) colocando colchicina y se realiza el choque hipotónico con cloruro de potasio para que las células absorban agua y se "hinchén", después, se fijan con una solución de etanol:ácido acético (en una proporción 3:1), enseguida, se coloca una gota de la muestra sobre un portaobjetos y se exponen a la enzima tripsina para ser teñida con colorante Wright y obtener cromosomas con bandas claras, grises y oscuras (bandas GTW). Se observan 20 mitosis al microscopio con la ayuda de un programa de análisis. b) Cariograma donde se muestra la t(8;21)(q22;q22) característica de LMA M2. Fuente: Unidad de Citogenética del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

TABLA 1. EJEMPLOS DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS

TIPO DE ALTERACIÓN NORMAL		
Cariotipo Cariograma sin alteraciones 	Nomenclatura según ISCN 46,XY	FISH Centrómero de 4 (rojo: flechas) Centrómero de 10 (verde: sin flechas) 
Tiempo Real/ MLPA MLPA normal sin pérdidas ni ganancias 		

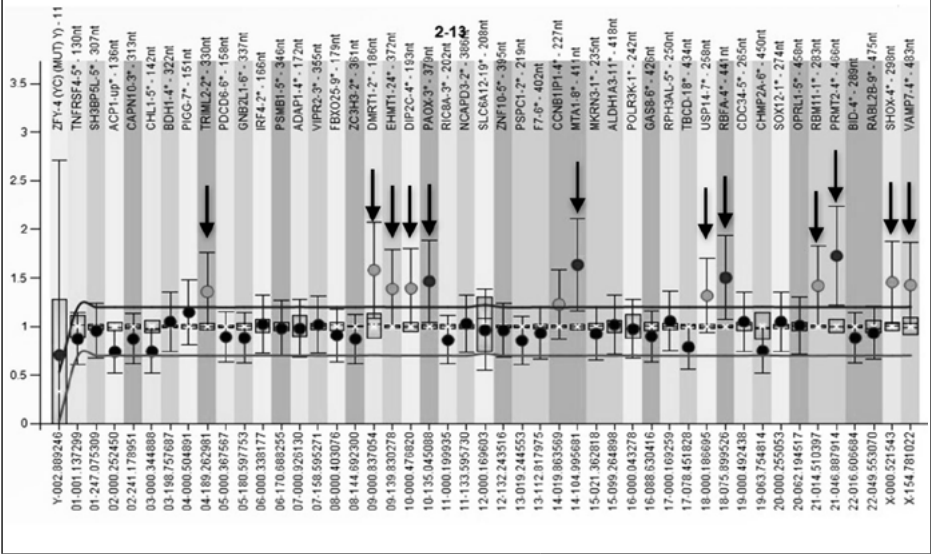


TIPO DE ALTERACIÓN TRANSLOCACIONES		
Cariotipo  15 der(15) 17 der(17)	Nomenclatura según ISCN t(15;17) (q24;q21)	FISH Sonda "PML/RARA dual color dual fusion" que muestra dos señales con la fusión de PML/RARA (flechas) 
Tiempo Real/ MLPA PCR Tiempo Real Positiva para el gen de fusión PML RARA  Amplification Plot ΔRn Cycle GUS PML-RARA BCR1 PML-RARA BCR3 0.143 0.040 GUS PML-RARA BCR3		

TIPO DE ALTERACIÓN NUMÉRICAS		
Cariotipo Cariograma que presenta Hiperdiploidía	Nomenclatura según ISCN 55,XXY,+4,+6,+8,+10,+14,+17,+18,+21	FISH Centrómero de 4 (rojas: flechas). Centrómero de 6 (verdes: sin flecha).

Tiempo Real/ MLPA

Ganancias de cromosomas por MLPA (flechas indican las sondas que presentan una proporción 1.5)



ISCN: por sus siglas en inglés: “An international system for human cytogenomic nomenclature”.

FISH: por sus siglas en inglés: Hibridación fluorescente *in situ*.

MLPA: por sus siglas en inglés: “Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification”.

PCR: por sus siglas en inglés: Reacción en cadena de la polimerasa.

del: delección, der: derivativo, t: translocación.

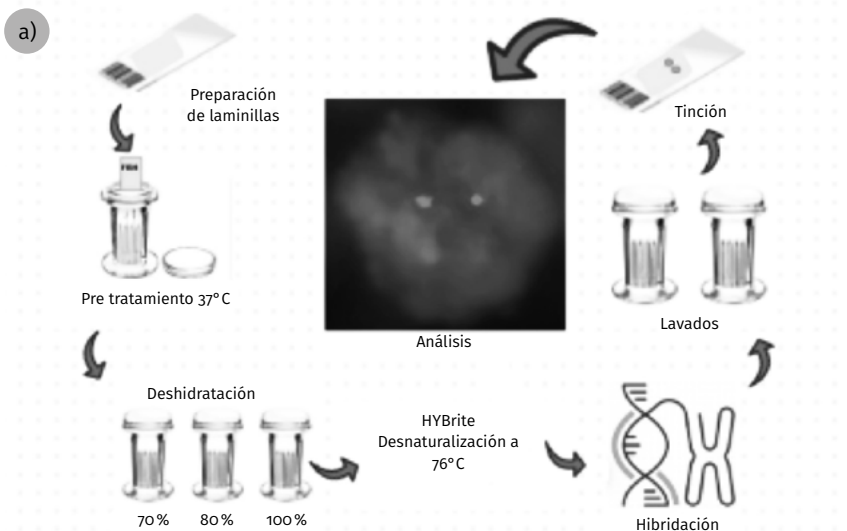
Fuente: Unidad de Citogenética del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

Hibridación fluorescente *in situ* (FISH por sus siglas en inglés): es un proceso en el cual una sonda (secuencia de nucleótidos complementaria a un sitio de interés del DNA, marcada con fluorescencia) se hibrida en núcleos de células de la médula ósea (figura 7). Las sondas de FISH son para la detección directa de secuencias de DNA de genes o regiones con valor clínico directo y para estudios de lesiones cromosómicas de translocación, delección o detección de errores cromosómicos diversos y búsqueda directa de genes de fusión o secuencias de DNA asociadas a cáncer. La FISH tiene la ventaja de que se pueden obtener resultados en poco tiempo en comparación con el cariotipo.

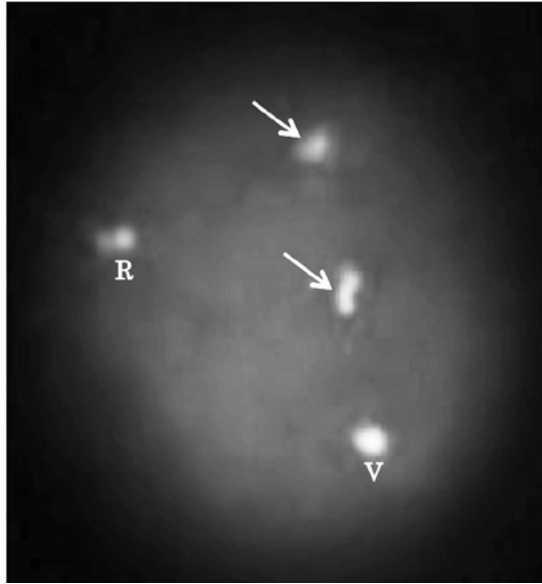
Esta técnica es útil para identificar translocaciones especialmente las que no se observan a simple vista en el microscopio, también llamadas crípticas, así como delecciones, o amplificación génica.

Ejemplo de alteración críptica: t(12;21)(p13.2;q22.1) cuya fusión de los genes ETV6-RUNX1 se puede encontrar por FISH en leucemia linfoblástica de células B. Y con la misma sonda que detecta la alteración antes mencionada se puede observar la amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (Shurtleff et al., 1995).

FIGURA 7. FISH



b)



a) Proceso técnico de la hibridación fluorescente *in situ*. La muestra que se encuentra sobre un portaobjetos es pre-tratada con un tampón de enzima pepsina para hacer porosas las membranas, posteriormente, se deshidratan con etanol, después, se eleva la temperatura de la muestra junto con la sonda para desnaturalizar tanto el material genético de la muestra como la sonda; enseguida, se lleva a cabo la hibridación toda la noche a 37 °C, se realizan lavados post-hibridación para eliminar el exceso de sonda que no hibridó, para finalmente teñir los núcleos con DAPI y ver al microscopio. b) Núcleo que muestra 2 fusiones donde se unen la señal roja y verde (flechas), que se puede interpretar como la presencia de una translocación que resulta en la fusión de dos genes. Fuente: imágenes cortesía de la Unidad de Citogenética del Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca”.

Estudios de biología molecular

Dos pasos son comunes al inicio: la extracción de ácidos nucleicos y la generación de múltiples copias, por PCR, para generar material suficiente analizable para cualquiera de las pruebas de biología molecular (el DNA aislado se amplifica directamente y el RNA previamente se convierte a DNA complementario o cDNA para poderlo amplificar). Ahora estamos listos para realizar estudios que agruparemos de la siguiente manera: 1) estudios a partir de DNA: secuenciación Sanger, identificación de fragmentos génicos o MLPA, discriminación alélica y secuenciación masiva; 2) estudios a partir de RNA: estudios de expresión génica y de expresión de genes genes híbridos.

Para los estudios de biología molecular se requiere muestra de médula ósea con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), como anticoagulante (figura 3). El primer paso para cualquier estudio de biología molecular es extraer los ácidos nucleicos (DNA, y RNA). Estos estudios realizan la detección directa de genes de fusión asociados a cáncer, enfermedad mínima residual y secuencias de DNA para decidir el pronóstico y curación total de la enfermedad.

PCR (por sus siglas en inglés de reacción en cadena de la polimerasa): es útil para amplificar un fragmento de DNA de interés, que puede ser utilizado para fines de diagnóstico. En este caso se usa DNA extraído de muestras de médula ósea como templado o plantilla, además requiere cebadores (secuencias de cadena sencilla complementarias al DNA de interés, estos flanquean la región a amplificar y requiere un sentido y un anti sentido), nucleótidos y enzima polimerasa de DNA para llevar a cabo la replicación (Ghannam et al., 2023).

RT-PCR (por sus siglas en inglés PCR transcripción reversa): a partir de RNA, utilizando una enzima retrotranscriptasa, se sintetiza DNA complementario. Este cDNA se emplea como molde en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo que permite la amplificación de regiones específicas. De esta manera, es posible estudiar con alta precisión la expresión génica, cuantificar los niveles de mRNA y detectar variantes transcritas que no siempre son identificables en el genoma. Esta técnica es particularmente útil para investigar genes de fusión generados por translocaciones cromosómicas (como BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica), identificar isoformas alternativas de *splicing* y analizar los cambios en la expresión génica bajo diferentes condiciones fisiopatológicas o de tratamiento.

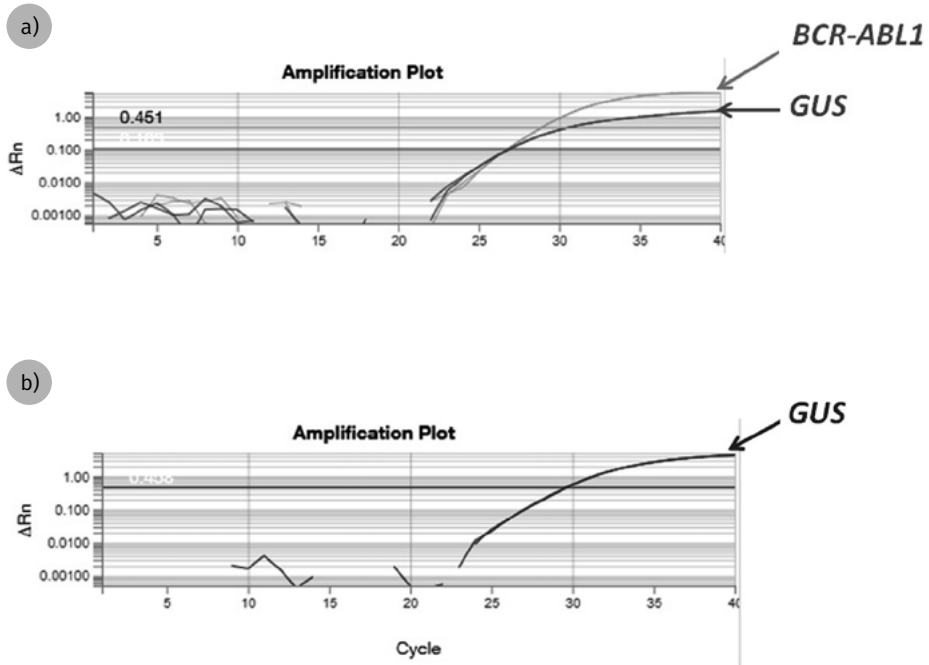
PCR tiempo real: la PCR en tiempo real, también conocida como qPCR (por sus siglas en inglés: *quantitative Polymerase Chain Reaction*), permite amplificar y cuantificar simultáneamente una secuencia específica de DNA en tiempo real, utilizando señales fluorescentes. Igual que la PCR convencional amplifica fragmentos de DNA, además mide la cantidad de DNA generado en cada ciclo de amplificación, lo cual permite determinar con precisión la cantidad inicial de DNA en la muestra. Utiliza sondas o colorantes fluorescentes (como TaqMan o SYBR Green) para detectar el DNA amplificado mientras ocurre la reacción.

Esta técnica tiene múltiples aplicaciones en el estudio, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, gracias a su alta sensibilidad y especificidad. Como

cuantificación de la expresión génica. Con respecto a las leucemias: el monitoreo de enfermedad mínima residual debido a que permite detectar cantidades muy pequeñas de células tumorales después del tratamiento lo que ayuda a predecir recaídas, esto es muy útil en leucemias. Además ayuda a monitorear la progresión o remisión de la enfermedad.

Ejemplo de la expresión del gen de fusión que se puede detectar con PCR tiempo real: BCR:ABL1 que se forma con la $t(9;22)(q34;q11)$ una de las causantes de leucemia (figura 8).

FIGURA 8. PLOTS DE AMPLIFICACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL GEN DE FUSIÓN BCR::ABL1



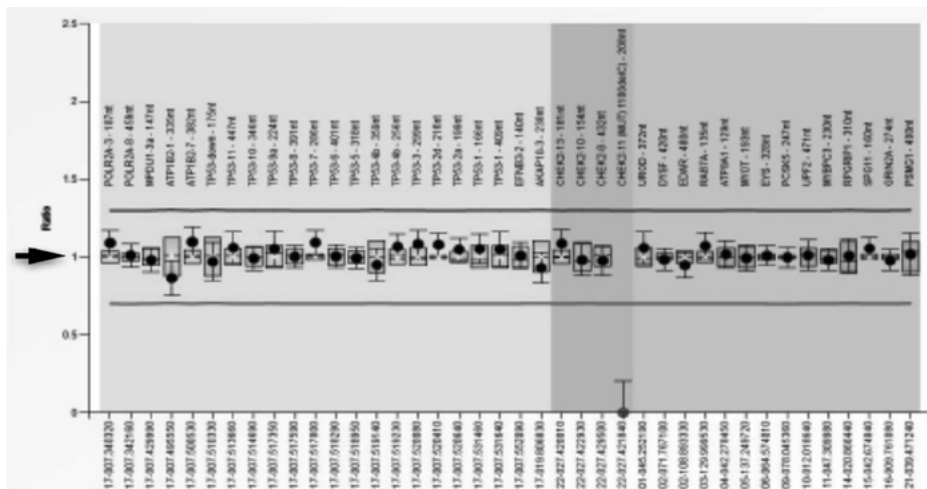
a) Amplificación positiva para la expresión de BCR::ABL1. b) Prueba negativa para la expresión de BCR::ABL1; sin embargo, presenta expresión del gen constitutivo GUS que se utiliza como control interno para verificar que la reacción se llevó a cabo correctamente. Fuente: Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*, por sus siglas en inglés): esta técnica se usa para detectar variaciones en el número de copias, tales como deleciones o duplicaciones en múltiples regiones génicas. Utiliza

sondas específicas que hibridan en DNA genómico, posteriormente se realiza una reacción de ligación, generando un producto amplificado por PCR. Cada par de sondas incluye una secuencia espaciadora de longitud única, lo que permite diferenciar los productos amplificados mediante electroforesis capilar. La cuantificación relativa de los picos obtenidos permite inferir la presencia de alteraciones en el número de copias de la región génica estudiada. Una de las ventajas de esta técnica es que se pueden analizar múltiples regiones génicas simultáneamente

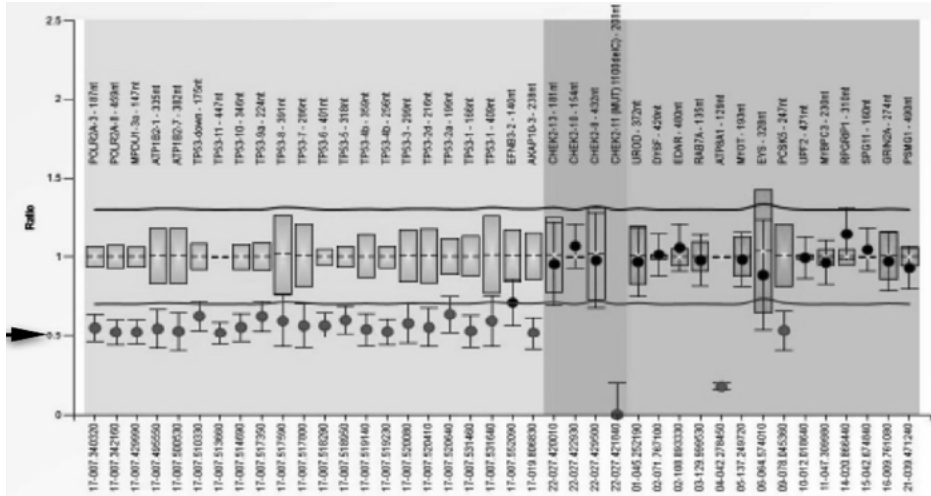
En el estudio del cáncer permite detectar alteraciones genómicas recurrentes. Como ejemplo, en el cáncer de mama se detectan deleciones o duplicaciones en los genes BRCA, que no se identifica fácilmente con la secuenciación tradicional. Clasificación o pronóstico de algunos tumores donde muestra patrones característicos de ganancias o pérdidas cromosómicas útiles para clasificar tumores, como gliomas o sarcomas. Así como otros usos en diferentes tipos de cáncer. En la figura 9 se observa el gráfico con la proporción normal del gen TP53, en cambio en la figura 10 se observa el gráfico que demuestra una pérdida o deleción de dicho gen.

FIGURA 9. SALSA MLPA P056-D1 TP53 NORMAL RSA (P056-D1)X2



La cantidad relativa de DNA es normal: Los puntos se encuentran dentro de la proporción 1(flecha) (entre las líneas roja y azul) lo que significa que hay dos copias del gen TP53. Fuente: Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

FIGURA 10. SALSA MLPA P056-D1 DELECCIÓN HETEROCIGOTA DE TP53 RSA (P056-D1)X1



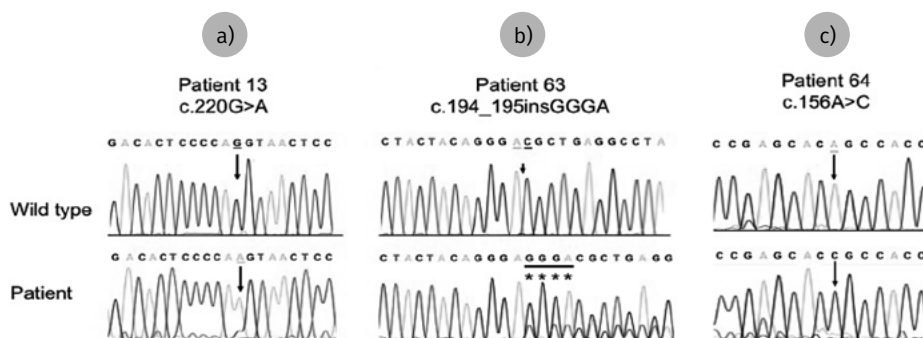
La cantidad relativa de DNA que incluye al gen TP53 es menor de lo normal: los puntos se encuentran debajo de la línea roja en la proporción 0,5 (flecha) lo que significa que solo hay una copia del gen TP53. Fuente: Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

Secuenciación tipo Sanger: también conocida como método de terminación de cadena, es utilizada para determinar el orden exacto de los nucleótidos (adenina, guanina, citosina y timina) dentro de una molécula de DNA. Fue desarrollada por Frederick Sanger y colaboradores en 1977, un logro que le otorgó su segundo Premio Nobel. Para esta técnica se necesita el DNA que deseamos secuenciar. Cebadores (*primers*); que son oligonucleótidos cortos y específicos que se unirán al DNA molde para iniciar la reacción de secuenciación. DNA polimerasa; que es una enzima termoestable que sintetiza la nueva cadena de DNA. Desoxinucleótidos trifosfato (dNTPs); que funcionan como los bloques de construcción para la nueva cadena de DNA. Didesoxinucleótidos trifosfato (ddNTPs); que son nucleótidos modificados que, al incorporarse, detienen la elongación de la cadena de DNA y cabe destacar que cada uno está marcado con un fluoróforo diferente para su detección. Generalmente se utiliza esta técnica por su precisión, y que podemos utilizar para confirmar los resultados de secuenciación de nueva generación (NGS).

En la figura 11 podemos observar ejemplos de pacientes que tienen el diagnóstico de síndrome Down los cuales cursaron con hiperleucositosis neonatal

y se realizó análisis de secuenciación del exón 2 del gen GATA1 el cual está asociado a leucemia megacarioblástica aguda.

FIGURA 11. VARIANTES PATOGENICAS DEL EXÓN 2 DEL GEN GATA1 ENCONTRADAS EN NEONATOS CON SÍNDROME DOWN COMPARADO CON SUS SECUENCIAS SILVESTRE



El cromatograma de DNA del paciente 13 (flecha) evidenció una variante sin sentido c.220G>A que predice un error de empalme (a). El paciente 63 (flecha) mostró una variante por inserción c.194_195 ins 4 pb (GGGA) en el exón 2 del gen GATA1 (asteriscos). El doble trazo en la secuencia inicia en la inserción indicando que se trata de una mutación somática adquirida (b). El trazo de la secuencia del paciente 64 mostró una variante c.156A>C (flecha), que es considerada como variante normal ya que predice una sustitución sinónima dentro del exón 2 del gen GATA1. Fuente: Orozco-Vela et al., 2020.

Conclusiones

Es evidente la heterogeneidad de métodos, todos vigentes y cada vez más usados en todo tipo de neoplasias.

Citometría: la citometría de flujo por ejemplo es un punto clave en el diagnóstico y clasificación así como definir el pronóstico con el índice de DNA en un tiempo muy corto y de manera casi inmediata a partir de la sospecha inicial (Li, 2022).

Citogenética y FISH: la citogenética clásica y molecular son técnica muy útiles para detectar alteraciones, especialmente aquellas que tendrán impacto en el manejo clínico con terapias blanco o para marcar la pauta para el seguimiento de la enfermedad mínima residual con la identificación de cuál gen de fusión monitorear (Antić et al., 2023; van Dongen, 1999).

PCR tiempo real: una vez identificado el gen de fusión a perseguir ya sea por FISH o citogenética clásica se sigue la enfermedad mínima mediante métodos moleculares con mayor resolución (van Dongen 1999; Applied Biosystems, s.f.).

MLPA: la MLPA es una técnica auxiliar en la búsqueda o verificación de pérdidas y ganancias en el material genético (MRC-Holland, s.f.).

Secuenciación del DNA: la secuenciación tipo Sanger aunada a las técnicas de secuenciación masiva, han hecho posible incrementar considerablemente los biomarcadores accionables de genes individuales, de conjuntos de genes por vías de señalización, o como firmas mutacionales por tipo de leucemia.

Como se puede observar, todo el conjunto de métodos para el análisis de la leucemias son importantes y no podemos prescindir de uno o de otro, si no que todos se complementan entre sí y pueden servir para verificar o validar el resultado de otros métodos cuando existe duda en diferentes puntos del abordaje clínico ya sea en el diagnóstico, pronóstico o seguimiento de las leucemias.

Referencias

- American Cancer Society. (s.f.). *Detección, diagnóstico y clasificación por etapas: ¿Cómo se diagnostica?* <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-en-ninos/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
- Antić, Ž., Lentjes, J., y Bergmann, A. K. (2023). Cytogenetics and genomics in pediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 36(4), 101511. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2023.101511>
- Applied Biosystems. (s.f.). *Guía para realizar la cuantificación relativa de la expresión génica utilizando PCR cuantitativa en tiempo real*. Thermo Fisher Scientific.
- Ghannam, M. G., y Varacallo, M. A. (2023). *Biochemistry, polymerase chain reaction*. En StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535453/>
- ISCN 2024. (2024). An international system for human cytogenomic nomenclature (2024). *Cytogenetic and Genome Research*, 164(Suppl. 1), 1–224. <https://doi.org/10.1159/000538512>
- Li, W. (2022). Flow cytometry in the diagnosis of leukemias. *Leukemia Exon Publications*. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-leukemia-flow-cytometry>

- MRC-Holland. (s.f.). *MLPA: Amplificación de sondas dependiente de ligación múltiple*. MRC-Holland. <https://www.mrcholland.com>
- Orozco-Vela, M., Corona-Rivera, A., Cruz-Osorio, R. M., Mendoza-Maldonado, L., Márquez-Mora, A., Barba-Barba, C. C., Peña-Padilla, C., Baldomero-López, A., Bobadilla-Morales, L., y Corona-Rivera, J. R. (2020). Complete blood count differences in a cohort of Down syndrome neonates with transient abnormal myelopoiesis screened for GATA1 pathogenic variants. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 182(9), 2085–2093. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61748>
- Shurtleff, S. A., Buijs, A., Behm, F. G., Rubnitz, J. E., Raimondi, S. C., Hancock, M. L., Chan, G. C., Pui, C. H., Grosveld, G., y Downing, J. R. (1995). TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia*, 9(12), 1985–1989.
- Van Dongen, J. J. M., Macintyre, E., Gabert, J., Delabesse, E., Rossi, V., Saglio, G., Rambaldi, A., Biondi, A., San Miguel, J. F., Griesinger, F., Parreira, A., Gameiro, P., González-Díaz, M., Malec, M., Langerak, A. W., y Dotti, G. (1999). Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. *Leukemia*, 13(12), 1901–1928. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401592>

El proceso de la biopsia: de la clínica al microscopio

Julio Maciel Mercado
Felipe de Jesús Bustos Rodríguez

El proceso de la biopsia es esencial en el diagnóstico y estudio del cáncer, ya que convierte la sospecha clínica en evidencia objetiva y permite caracterizar la naturaleza y comportamiento del tumor. Más allá de su valor morfológico, cada muestra de tejido ofrece la oportunidad de explorar las bases genéticas y moleculares de la neoplasia, identificando mutaciones y perfiles biológicos que orientan el pronóstico y la elección de terapias personalizadas. De esta manera, el recorrido del tejido desde la clínica hasta el microscopio simboliza la integración entre práctica médica y biología molecular, destacando al cáncer como una enfermedad fundamentalmente genética.

La confirmación de un diagnóstico oncológico depende, de manera casi invariable, de un solo estudio: la biopsia, que es un procedimiento médico que —según la enfermedad— puede implicar la extracción de uno o varios fragmentos de una lesión (biopsia incisional) o la resección completa de un tumor o de un órgano dañado (biopsia excisional). Cualquiera de estos procedimientos requiere un abordaje complejo, basado en el análisis clínico y la colaboración de un equipo multidisciplinario, en el que se integra un anatomopatólogo encargado de interpretar los hallazgos macroscópicos y microscópicos del espécimen.

Sin embargo, esta no es una tarea sencilla, se trata de un proceso riguroso, fundamentado en la evidencia, que permite traducir lo visible a simple vista en un universo microscópico. Este proceso transforma los hallazgos clínicos de un paciente en patrones tisulares y celulares, lo que permite a los patólogos encontrarse “cara a cara” con las enfermedades.

Para lograr este objetivo, existe un equipo sólido dentro de un laboratorio de anatomía patológica que incluye personal administrativo, técnicos en histopatología, personal de mantenimiento y limpieza, en ocasiones becarios,

y el anatomopatólogo, quien concluye este arduo trabajo con un reporte que integra la labor de todos los mencionados.

Entonces, ¿cómo se procesa una biopsia? Todo espécimen requiere un manejo adecuado antes de su recepción en el laboratorio. En manos de los médicos tratantes recae la responsabilidad inicial: rotular correctamente el espécimen con los datos del paciente, colocarlo en un contenedor apropiado al tamaño de la muestra, añadir la cantidad suficiente de solución fijadora y llenar correctamente la solicitud de estudio histopatológico. Esta debe incluir la ficha clínica del paciente, un resumen de su historia médica, la identificación del médico tratante y su impresión diagnóstica. Aunque estos requisitos puedan parecer tediosos, son fundamentales para una interpretación histopatológica precisa.

En el laboratorio, la organización es indispensable y la responsabilidad se transfiere a nuestro servicio cuando recibimos la muestra. Se corroboran los datos de la etiqueta del recipiente con la solicitud, se asigna un identificador que protege la identidad del paciente y se inicia el proceso.

El siguiente paso es la evaluación macroscópica, en la cual describimos las características externas e internas del espécimen, tomamos medidas, pesos y fotografías, si el caso lo amerita. Se realizan cortes seriados y se seleccionan las áreas representativas, o se incluyen conforme a protocolos internacionales que garantizan un diagnóstico seguro. Estos fragmentos se colocan en cápsulas plásticas con rendijas identificadas con el código del paciente, que permiten el paso de diversas soluciones que preparan el tejido para su posterior análisis microscópico (figura 1).

El procesamiento tisular puede ser manual, aunque la tendencia actual procesarlo de forma automatizada. Este proceso dura aproximadamente 12 horas en equipos convencionales. En estos equipos, el tejido se deshidrata en soluciones alcohólicas, se aclara en xilol y se impregna en parafina, que se mantiene cuidadosamente a una temperatura entre 58 °C a 62 °C. Actualmente, existen procesadores que reducen estos tiempos a entre 2 y 4 horas, empleando tecnología al vacío para una mejor penetración de las soluciones en menor tiempo.

Independientemente del método disponible, el siguiente paso es el bloqueamiento. Durante el bloqueamiento, un histotecnólogo transforma el tejido procesado en un bloque de parafina. Su labor es crucial, ya que la correcta orientación del espécimen determina lo que será observado en el microscopio.

Una vez formado el bloque, se realizan cortes finos con un microtomo, un aparato que permite obtener secciones de micras para formar un listón delicado que contiene el tejido. Este listón, que al principio puede verse arrugado, se coloca sobre un portaobjetos limpio y correctamente identificado.

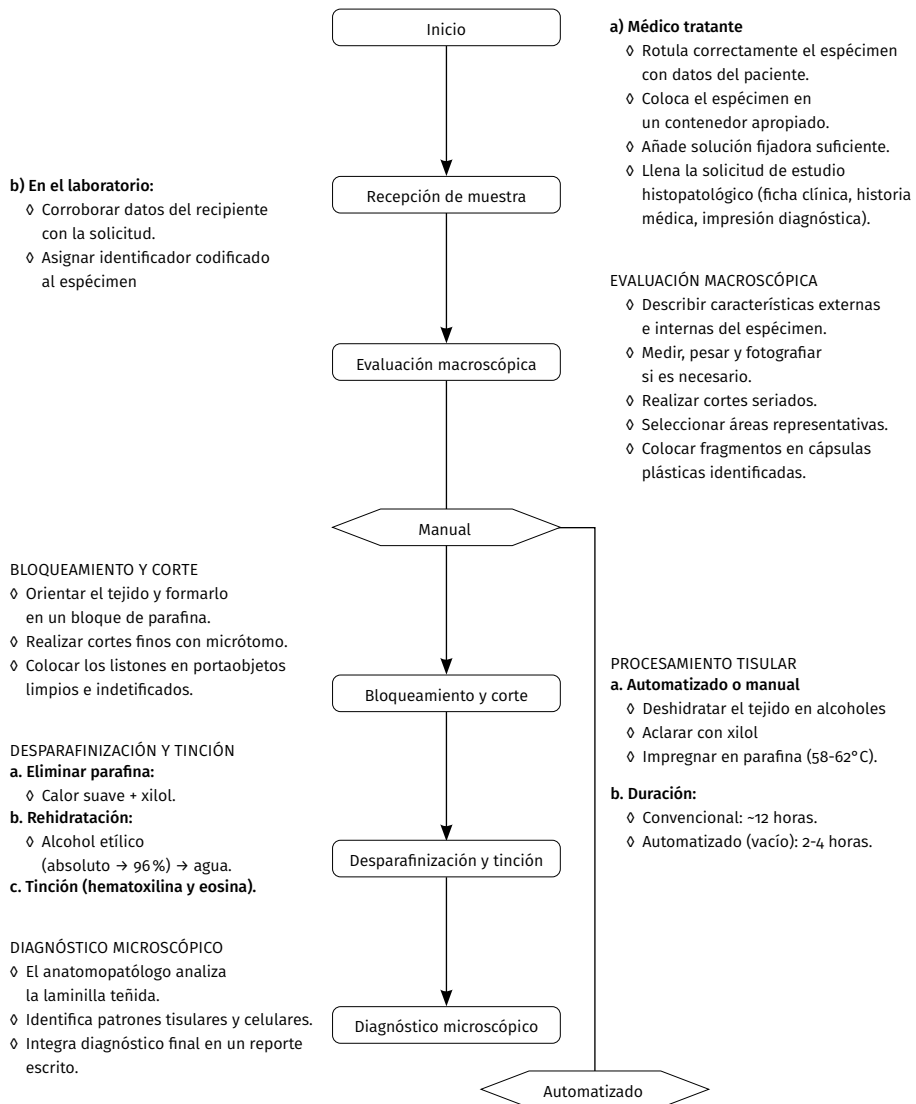
Antes de extender el tejido, se coloca alcohol etílico al 50 % entre el portaobjetos y el listón parafinado. Posteriormente, el listón se extiende en un baño de flotación con agua a una temperatura entre 40 °C y 45 °C. Tras unos segundos, el tejido comienza a extenderse y está listo para ser “pescado” y colocado nuevamente en el portaobjetos correspondiente.

Esta laminilla con el tejido aún no es valorable en microscopía. Primero, se debe retirar la parafina mediante calor suave y lavados con xilol, que actúa como solvente eliminando la parafina y dejando el tejido adherido al portaobjetos listo para ser teñido. Las técnicas de tinción varían, algunas permiten visualizar microorganismos, otras biomoléculas; pero la técnica por excelencia para observar la morfología tisular es la tinción con hematoxilina y eosina.

El proceso de tinción está también en manos del histotecnólogo y —aunque existan variaciones— el propósito es siempre el mismo: obtener una adecuada tinción nuclear y un contraste correcto que permita observar las características citoplasmáticas. En general, una tinción con hematoxilina y eosina requiere la desparafinización con calor y xilol, rehidratación con alcohol etílico en concentraciones decrecientes (de absoluto a 96 %) hasta llegar al agua; tinción nuclear con hematoxilina, enjuague para eliminar excedentes, diferenciación con ácido clorhídrico al 1 %, enjuague, viraje con agentes alcalinos (como carbonato de litio) o agua caliente, aplicación de alcohol al 96 %, tinción citoplasmática con eosina amarillenta, enjuagues con soluciones alcohólicas, deshidratación en alcoholes en concentraciones crecientes (de 96 % a absoluto), aclaramiento con xilol y montaje con resina sintética para preservar el tejido y sellar el trabajo técnico con un portaobjetos. Finalmente, la laminilla teñida se rotula con una etiqueta.

Por último, los anatomopatólogos recibimos a este “paciente transformado en laminilla”. Este trabajo riguroso, resultado de tantos involucrados, nos permite, con nuestros ojos y un microscopio, adentrarnos en patrones, parénquimas, estromas y otros componentes tisulares para integrar un diagnóstico que se entrega por escrito (figura 1).

FIGURA 1. PROCESAMIENTO DE UNA BIOPSIA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA



Fuente: elaboración propia.

Caso 1: paciente masculino de 14 años con aumento del volumen testicular derecho de 2 meses de evolución. Con estudios paraclínicos que revelan elevación de la fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica humana y de la alfafetoproteína. Asimismo, un ultrasonido testicular que evidencia tumor heterogéneo confinado al testículo de $3.1 \times 3 \times 2.5$ cm. Se realiza orquiectomía derecha y se envía para estudio histopatológico (figura 2). Los hallazgos histológicos revelan un tumor germinal mixto testicular, con variaciones morfológicas y comportamiento biológico (figura 3). Para el adecuado diagnóstico, se realizan reacción de inmunohistoquímica que permiten identificar los diversos elementos neoplásicos encontrados en un tumor heterogéneo (figura 4).

Esta labor no es sencilla. Es un largo camino el que se recorre para obtener un resultado de excelencia. La pulcritud, el orden y el conocimiento de todos los involucrados son fundamentales para emitir un diagnóstico preciso y comprender cómo, en un laboratorio de patología, se procesa una biopsia y culmina todo desde la clínica hasta el microscopio.

FIGURA 2. PRODUCTO DE ORQUIECTOMÍA DERECHA



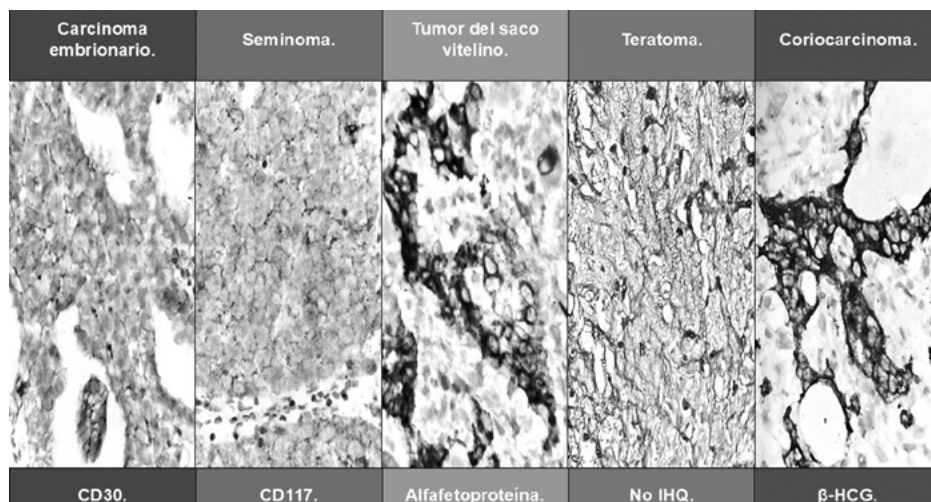
Producto de orquiectomía derecha (56 g) que al corte exhibe superficie heterogénea, con parénquima testicular desplazado a la periferia por tumor ovoide, de bordes nítidos, con dimensiones de $3.1 \times 3 \times 2.5$ cm, rugoso, brillante, de color rojo, que alterna con áreas de aspecto carnososo y otras granulares de color blanco, de consistencia que oscila entre fácilmente deleznable a ahulada. Fuente: Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

FIGURA 3. TUMOR GERMINAL MIXTO COMPUESTO POR CARCINOMA EMBRIONARIO, SEMINOMA, TUMOR DEL SACO VITELINO, TERATOMA Y CORIOCARCINOMA



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

FIGURA 4. REACCIONES DE INMUNOHISTOQUÍMICA QUE PERMITEN LA IDENTIFICACIÓN DE CADA UNO DE LOS TUMORES GERMINALES, A EXCEPCIÓN DEL TERATOMA QUE MUESTRA TEJIDO FIBROCONECTIVO MADURO



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

En conclusión, la biopsia representa mucho más que un procedimiento diagnóstico. Es la puerta de entrada al conocimiento profundo del cáncer desde sus manifestaciones clínicas hasta sus raíces moleculares. Su análisis no solo permite confirmar la presencia de un tumor, sino también desentrañar las alteraciones genéticas que lo impulsan, aportando información clave para el pronóstico y la selección de terapias dirigidas. Así, el tránsito del tejido del paciente al microscopio ilustra cómo la integración entre clínica, histología y genética transforma la práctica médica, consolidando la biopsia como un recurso indispensable en la era de la oncología de precisión.

Referencias

- Adyanthaya, S. (2013). Quality and safety aspects in histopathologylaboratory. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 17, 402–407. PubMed Central. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3927343/>
- Comanescu, M. (2012). *Critical steps in tissue processing in histopathology*. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22208680/>
- Hewitt, S. (2008). Tissue handling and specimen preparation in surgicalpathology: Issues concerning the recovery of nucleic acids from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Archives of Pathology & LaboratoryMedicine*, 132(12), 1929–1935. <https://doi.org/10.5858/132.12.1929>
- Leica Biosystems. (s.f.). An introduction to specimen preparation forhistopathology. Recuperado de <https://www.leicabiosystems.com/knowledge-pathway/an-introduction-to-specimen-preparation/>
- Lynch, M. J. (1972). *Métodos de laboratorio*. Interamericana.
- Prophet, E. (1995). *Manual de métodos histotecnológicos: Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de América*. AFIP.

Semiología radiológica en cáncer

| Julio César Bustos Gómez

El diagnóstico por imagen es la rama de la medicina que permite examinar al paciente mediante imágenes con diversas tecnologías. Las imágenes son un gran complemento de la historia clínica y del examen físico. El primer método de diagnóstico por imágenes fue la radiografía descubierta por el físico alemán Wilhelm Roentgen en 1895. Por muchas décadas, los únicos progresos consistían en el desarrollo de métodos derivados de la radiología como la radioscopia, angiografía por cateterismo, urografía, seriada gastroduodenal y colón por enema, entre otros. A inicios del siglo XXI, surgió un nuevo avance conceptual, las llamadas “imágenes moleculares” o “imágenes funcionales”. Incluyen a un conjunto de tecnologías como la tomografía por emisión de positrones, técnicas especiales de resonancia magnética y otras, que permiten estudiar diversas funciones *in vivo*.

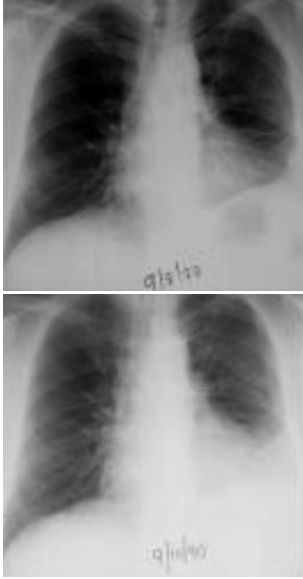
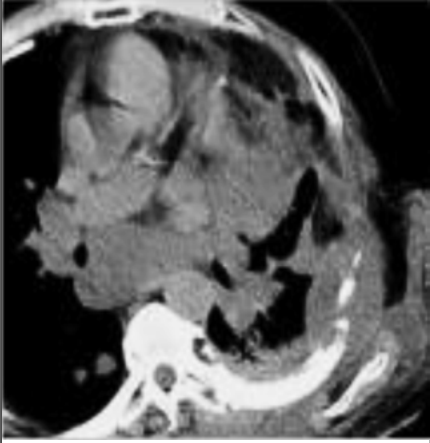
La semiología radiológica es el estudio sistemático de los signos observados en las imágenes médicas para identificar patologías. Su relevancia radica en que estas técnicas, además de aportar información anatómica, también ofrecen datos funcionales y moleculares. Por ello se han convertido en herramientas esenciales para el diagnóstico, la monitorización del tratamiento y la cuantificación de los procesos.

- ♦ Aportan no solo información anatómica sino también molecular o funcional.
- ♦ Sirven para el diagnóstico y también para el tratamiento.
- ♦ Se emplean cada vez más para cuantificar los procesos y evaluar el resultado del tratamiento.

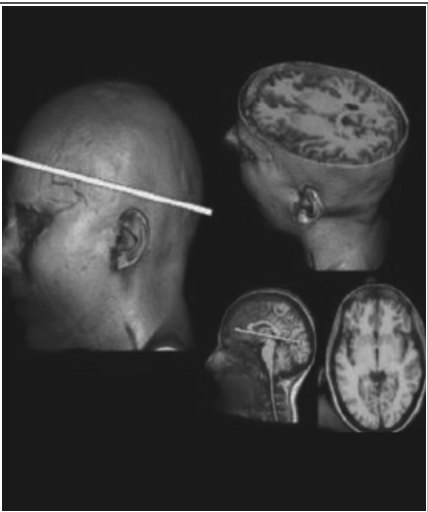
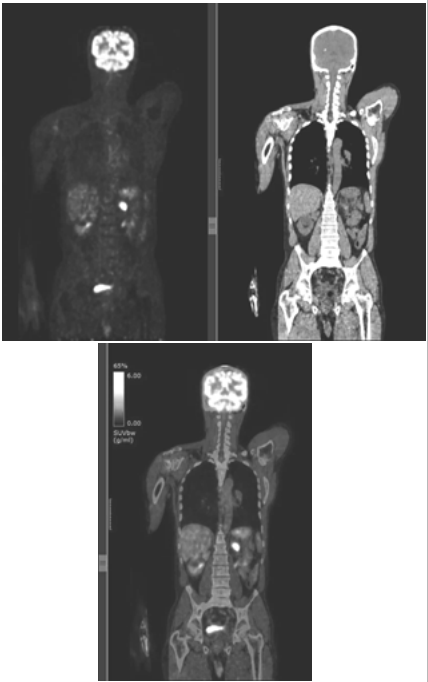
Las imágenes se utilizan cada vez más. Constituyen un arma indispensable de la medicina moderna, que permite objetivar y documentar los procesos

patológicos y su evolución. Las imágenes son una herramienta formidable, que bien utilizada mejora los diagnósticos, reduce los tiempos de internación, evita procedimientos invasivos y costosos así como cirugías innecesarias y sirve para monitorear la respuesta al tratamiento de numerosas enfermedades. Se describen diferentes tipos en la tabla 1.

TABLA 1. PRUEBAS QUE SE UTILIZAN EN LA SEMIOLOGÍA RADIOLÓGICA Y EJEMPLOS

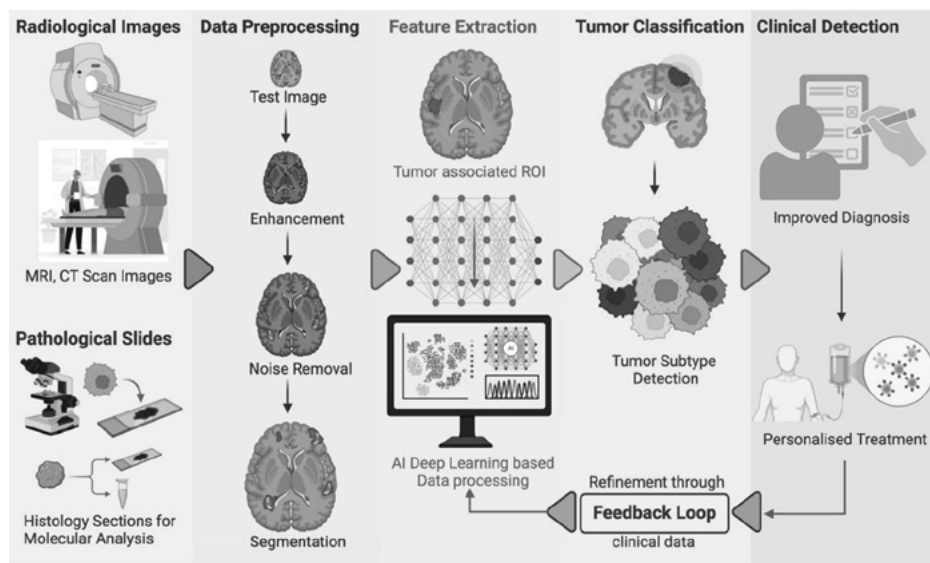
Radiografías simples (RX)	Primer examen por imágenes del tórax. Permite una visión panorámica y en la práctica son suficientes para el manejo de muchas enfermedades comunes o neoplasias. Sensibilidad y especificidad limitadas.	EJEMPLO 1/1: Observación inicial: probable derrame pleural -> Tx . Inicial y a los 3 años.	
Tomografía computarizada (TC)	Es el método más utilizado para el estudio panorámico de el abdomen y la pelvis, incluyendo las vísceras sólidas y huecas (vasos, tejidos blandos y esqueleto). Genera registros dinámicos en fase arterial, portal y tardía, como la RM.	EJEMPLO 2/1: TC revela mesotelioma pulmonar. A los 3 años.	

Ecografía	Es muy útil para detectar colecciones líquidas en abdomen y pelvis. Suele ser el estudio inicial para evaluar las vísceras sólidas (hígado, bazo, riñones, etc). Es el primer examen para estudiar la vesícula y las vías biliares.	EJEMPLO 2: El ultrasonido por la escala de grises nos indica líquidos y sólidos y densidades.	
-------------------------	--	---	---

Resonancia Magnética (RM)	Alternativo a la TC. Se usa para el exámen de abdomen y pelvis. Permite una visión de conjunto de tejidos blandos, paredes abdominales, vísceras sólidas y huecas, vasos y esqueleto (la mayoría se contrastan con gadolinio intravenoso).	EJEMPLO 3: Se integran tejidos más anatómicos en varias regiones.	
PET/TC	Es un examen con glucosa marcada, de modo rutinario para la estadificación, control del tratamiento y detección de recurrencia en linfomas, cáncer de colon, estómago, ovario, páncreas, y para la búsqueda de metástasis de neoplasias extraabdominales (ej. pulmón, melanoma, mama, etc.)	EJEMPLO 4: Por medio de metabolitos nucleares en busca de actividad y metástasis tumoral.	

Fuente: elaboración propia.

FIGURA 1. INTEGRACIÓN DE DATOS



Integrando datos de radiología y patología analizados e interpretados por inteligencia artificial, es posible realizar predicciones más precisas en el estudio de un paciente con cáncer. Fuente: Singh et al., 2025.

La importancia de la revisión semiológica de las imágenes, se debe llevar una secuencia del contenido al continente, es decir de adentro hacia afuera o viceversa para que no se pase desapercibido algún detalle. El uso de inteligencia artificial ha impulsado el estudio integral entre patología y radiología de pacientes con cáncer (figura 2). Realizando una síntesis, del PET CT se identifican masas de varias regiones, que presentan intensidad de captación de radiofármaco. Este hipermetabolismo habla a favor de la malignidad.

Ilustraremos a continuación, ejemplos de la radiología en cáncer a partir de sus principales áreas de impacto y pruebas recomendadas:

- ❖ Detección temprana: en ocasiones es suficiente una radiografía simple. Por ejemplo, para identificar nódulos pulmonares o la mamografía que detecta anomalías antes de la palpación de tumores cancerosos. El ultrasonido, es frecuentemente usado para etapas tempranas en próstata o hígado.
- ❖ Confirmación, localización y diagnóstico: se recomienda TC y RM, para caracterizar el tamaño, morfología y cambios circundantes del tumor. Para visualizar tumores del cerebro se recomienda la RM con contraste.

- ♦ Estadificación: la determinación del tipo y extensión del tumor, así como diseminación (metástasis), es posible con el uso de RM, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT), así como la combinación de TAC y PET.
- ♦ Tratamiento: dos abordajes con impacto son, el uso de radioterapia dirigido por imágenes y los radiofármacos. Ejemplos de radiofármacos son el yodo radiactivo (I-131) para tratar ciertos tipos de cáncer de tiroides, o radionúclidos dirigidos contra cáncer de próstata, hígado o tumores neuroendocrinos.
- ♦ Seguimiento del paciente: se orienta a la búsqueda temprana de reaparición (recidiva), del tumor o respuesta a terapias.

En síntesis, las aportaciones de la radiología al cáncer, de acuerdo a la Sociedad Española de Radiología Médica, son: la detección temprana, confirmar y localizar el tumor, estadificar el avance del tumor, monitorear la eficiencia del tratamiento y seguimiento de mejoría o recaída (recidiva). En pleno desarrollo se encuentran: la radiología intervencionista como alternativa o apoyo quirúrgico mínimamente invasivos, o el diagnóstico con el uso de inteligencia artificial a partir de la interpretación de imágenes (ver capítulo 6).

Finalmente una perspectiva a considerar es la oncología radioterápica (García-Figueiras et al., 2024). Los dispositivos de irradiación seguirán mejorando al vincularlos con el uso de imagenología en la precisión del área expuesta, dosis y toxicidad. Entre las técnicas imagenológicas están las de imagenología funcional y molecular, la SPECT, que permite observar en tres dimensiones no solo la morfología sino la función y perfusión. Las nuevas técnicas son capaces de identificar vías metabólicas, vascularidad, proliferación, hipoxia o radiogenómica. El beneficio al paciente será cada vez mayor en cuanto a personalización del manejo y tratamiento del tumor.

Referencias

- García-Figueiras, R., Baleato-González, S., Luna, A., Padhani, A.R., Vilanova, J.C., Carballo-Castro, A.M., Oleaga-Zufiria, L., Vallejo-Casas, J.A., Marhuenda, A., Gómez-Caamaño, A. (2024) How Imaging Advances Are Defining the Future of Precision Radiation Therapy. *RadioGraphics* 2024; 44(2):e230152 <https://doi.org/10.1148/rgr.230152>
- Singh, S. R., Bhaskar, R., Ghosh, S., Yarlagadda, B., Singh, K. K., Verma, P., Sengupta, S., Mladenov, M., Hadzi-Petrushev, N., Stojchevski, R., Hristova, D., Jovanovska, V., Nikolova, N., Petrov, T., Atanasovska, B., Kocarev, L., Mitrov, D., Aleksov, V., Georgiev, D., y Mitrov, T. (2025). Exploring the genetic orchestra of cancer: The interplay between oncogenes and tumor-suppressor genes. *Cancers*, 17(7), 1082. <https://doi.org/10.3390/cancers17071082>
- Sociedad Española de Radiología Médica. (s. f.) *El papel de la radiología en la lucha contra el cáncer*. <https://seram.es/el-papel-de-la-radiologia-en-la-lucha-contra-el-cancer>

Biomarcadores accionables de cáncer en patología clínica

Felipe de Jesús Martínez Limón
Luis Eduardo Antolin Orozco

En la era de la medicina de precisión, los biomarcadores han adquirido un papel central en la oncología, al permitir que el diagnóstico del cáncer trascienda la simple caracterización morfológica. Estos indicadores biológicos —detectados en las muestras— reflejan alteraciones genéticas, epigenéticas y moleculares que no solo describen el comportamiento del tumor, sino que también señalan posibles dianas terapéuticas. Su identificación en la práctica de la patología clínica convierte a cada muestra en una fuente invaluable de información para el diseño de estrategias personalizadas de tratamiento.

Los biomarcadores accionables o de utilidad clínica en cáncer son utilizados para estimar etapas iniciales o intermedias antes de la invasión de la neoplasia. Forman parte de pruebas de un laboratorio de patología clínica. Los usados con más frecuencia y más informativos para diagnóstico temprano y tratamiento se indican en la tabla 1, así como pruebas complementarias, que aparecen en la tabla 2. Actualmente se usa una técnica llamada quimioluminiscencia, que detecta sustancias en la sangre con mucha precisión (figura 1). Sin embargo, existen también métodos aún más precisos, como la espectrometría de masas, que puede identificar moléculas en cantidades muy pequeñas.

TABLA 1. BIOMARCADORES EN DIAGNÓSTICO DE CÁNCER, MEDIANTE QUIMIOLUMINISCENCIA (ALINY-1)

BIOMARCADOR	UTILIDAD	TIPO DE CÁNCER	VALORES DE REFERENCIA	OBSERVACIONES
PSA* LIBRE	Marcador prostático	Próstata	<0.15 relación con total	Complementar con PSA total, EGO y biometría hemática.

BIOMARCADOR	UTILIDAD	TIPO DE CÁNCER	VALORES DE REFERENCIA	OBSERVACIONES
PSA TOTAL	Detección de cáncer prostático	Próstata	<4 ng/mL	Complementar con tacto rectal, EGO y USG prostático.
Prolactina	Trastornos hormonales y tumores hipofisarios	Hipófisis	2-29 ng/mL	Sugerido junto con TSH, cortisol y resonancia magnética.
Ferritina	Anemia o sobrecarga férrica	Varios	15-300 ng/mL	Complementar con hierro sérico, TIBC y biometría hemática.
Beta HCG	Marcador tumoral testicular y embarazo	Testicular, trofoblástico	<5 mUI/mL	Recomendado junto con LDH y alfafetoproteína.
Antígeno Carcino-embionario	Detección y seguimiento	Colon, páncreas	<3 ng/mL no fumador	Útil junto con CA 19-9 y pruebas de función hepática.
Alfabeto-porteína	Marcador hepático	Hígado	<10 ng/mL	Sugerido junto con pruebas de función hepática y ecografía abdominal.
CA 19-9	Marcador pancreático	Páncreas, colon, vías biliares	<37 U/mL	Complementar con CEA y amilasa/lipasa.
CA 15-3	Cáncer de mama	Mama, ovario, pulmón, endometrio	<30 U/mL	Útil junto con ecografía mamaria y perfil hormonal (estrógenos, progesterona).
CA 125	Marcador ovárico	Ovario	<35 U/mL	Sugerido junto con ultrasonido pélvico, hemograma y PCR.

*PSA = antígeno prostático. EGO = exámen general de orina. USG = ultrasonido. TSH = hormona folículo estimulante. TIBC = Capacidad total de fijación de hierro. LDH = triglicéridos de baja densidad. CEA = antígeno de cáncer. PCR = proteína C reactiva. Fuente: catálogo de pruebas del Laboratorio de Patología Clínica, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

FIGURA 1. PROCESO DE ANÁLISIS DE BIOMARCADORES TEMPRANOS DE CÁNCER



Es común usar quioluminiscencia mediante equipos semi-automatizados (ALINITY-1). Fuente: Laboratorio de Patología, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

TABLA 2. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS ÚTILES EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER

BIOMARCADOR	UTILIDAD	VALORES	TIPO DE CÁNCER	MÉTODO (ALINITY C)	OBSERVACIONES
Fosfatasa alcalina	Indicador óseo y hepático	30–120 U/L	Hígado, hueso	Colorimétrico	Valioso con gammagrafía ósea
LDH	Indicador tumoral inespecífico	140–280 U/L	Varios	Colorimétrico	Elevado en múltiples tipos de cáncer
Ácido úrico	Síndrome de lisis tumoral	3.5–7.2 mg/dL	Hematológicos	Colorimétrico	Monitoreo en quimioterapia
Proteína C reactiva (PCR)	Indicador de inflamación sistémica	<3 mg/L	Varios, princ. gastrointestinales	Inmunoturbidimetría	Útil para evaluar progresión o respuesta a tratamiento

Fuente: catálogo de pruebas del Laboratorio de Patología Clínica, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

Conclusiones

Los biomarcadores son herramientas clave para detectar el cáncer de forma temprana. Acudir a tiempo a realizarse estas pruebas puede marcar la diferencia en el tratamiento y la recuperación. Su identificación permite no solo precisar el diagnóstico y el pronóstico, sino también seleccionar tratamientos dirigidos que aumentan la eficacia y reducen la toxicidad. Al convertirse en verdaderas llaves de acceso a la medicina personalizada, los biomarcadores consolidan la visión del cáncer como una enfermedad molecular y sitúan a la genética en el centro del manejo clínico, marcando un cambio de paradigma en la atención de los pacientes oncológicos.

Referencias

- International Agency for Research on Cancer. (2001). *Biomarkers in cancer chemoprevention (IARC Scientific Publication No. 154)*. World Health Organization. <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Biomarkers-In-Cancer-Chemoprevention-2001>
- Mayo Clinic. (2023). *Cancer diagnosis: Tests and procedures used to diagnose cancer*. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/in-depth/cancer-diagnosis/art-20046459>
- Qian, M., Wu, Q., Zhang, Z., Zhang, Y., y Li, C. (2024). Emerging cancer biomarkers: Advances and clinical implications. *Frontiers in Oncology*, 14, 38552610. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.38552610>

Segunda sección.

Utilidad clínica del estudio genético en el tumor (tejido somático) y tejido sano (tejido germinal)*

..... *

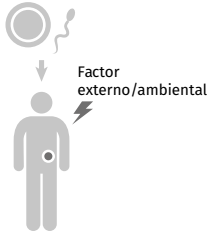
* Cuando hablamos de cáncer y nos referimos a aspectos genéticos y consecuencias biológicas —o clínicas— su comprensión es diferente si nos referimos a lo que ocurre en el tejido que conforma el tumor o neoplasia, al cual llamaremos somático y al tejido del organismo sano conocido como de la línea germinal. La presente sección pretende clarificar estas diferencias y aplicarlas en tópicos como tipos de variantes genéticas de cáncer, cáncer esporádico vs. familiar, tratamiento y farmacogenómica. Sección coordinada por Jorge Román Corona Rivera.

Reduciendo la confusión: diferencias genéticas entre el tejido somático y el germinal desde la óptica del cáncer

Lucina Bobadilla Morales
Alfredo Corona Rivera

Habitualmente el cáncer inicia a partir de una célula del cuerpo (cuerpo: del griego *σῶμα*=soma), que prolifera clonalmente. En consecuencia, el tejido neoplásico generado lo denominaremos *tejido somático*. En principio, el resto de las células del cuerpo que son la mayoría, están sanas y forman parte de nuestro cuerpo cuyo diseño proviene de nuestra genética a la cual nuestros padres contribuyeron cada uno con un gameto (óvulo y espermatozoide) generados por un tejido formador de gametos o germinal (germinal: del latín *germinalis* = relativo al germen). De allí entonces que el tejido del cuerpo sin células cancerosas se denomina tejido de la línea germinal. ¿Por qué esta distinción es importante? la mayoría de los cambios genéticos que originan una neoplasia al ocurrir en tejido somático se limitan al tumor y no se heredan, mientras que los genes presentes en todas las células o de la línea germinal, en general no presentan alteraciones, o en caso de incluirlas éstas fueron heredadas de los padres y pueden incluir variantes de genes que contribuyen a la predisposición del cáncer. Diferencias entre las variantes genéticas somáticas y las de la línea germinal se muestran en la tabla 1.

TABLA 1. DIFERENCIAS ENTRE LAS VARIANTES GENÉTICAS PRESENTES EN TEJIDO SOMÁTICO (TUMORAL) Y DE LA LÍNEA GERMINAL (SANO O NO TUMORAL)

	VARIANTES SOMÁTICAS	VARIANTES GERMINALES
		
Se heredan	No, adquiridos a lo largo de la vida	Sí, heredadas y presentes en toas las células
Cuasan cáncer	Sí	En ocasiones
Penetrancia	Alta	Baja
Expresión	Dominante frecuentemente	Recesiva frecuentemente
Sujetas a evolución clonal	Sí	No
Mutan con frecuencia	No	No
Forman parte de las firmas genómicas clonales	Sí	No
Forman parte del paisaje genómico de un tumor	Sí	Sí
Conformadas de genes conductores (mayores) y pasajeros (menores)	Ambos, pero los conductores marcan inicio y destino	Más bien son genes de predisposición, aunque algunos pueden llegar a ser conductores
1 de 2 EJEMPLO Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	LMA presenta mutaciones adquiridas de: FLT3, NPM1, CEBPA, RAS, DNMT3A, IDH1, IDH2, c-KIT Presentes en tejido tumoral, útiles como biomarcadores	Riesgo de MLA con predisposición de la línea germinal (WHO, 2022): Variantes patogénicas de la línea germinal predisponentes a síndromes de malignidad hematológica hereditaria (Arai et al., 2024) DDX41, TP53, CEBPA, ANKRD26, ETV6, RUNX1, SAMD9/SAMD9L, GATA2

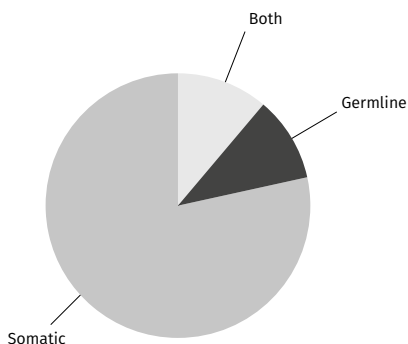
	VARIANTES SOMÁTICAS	VARIANTES GERMINALES
2 de 2 Ejemplo LMA. Problema al trasplantar	Se decide trasplante entre parientes cercanos	Riesgo, si no se evaluó antes la presencia potencial de una de estas variantes patogénicas en el donador, realizar el trasplante contribuiría a riesgo alto de LMA nuevamente
Se estudia para tratamiento	Sí	No

Fuente: <https://mejorsincancer.org/2018/01/15/cancer-una-enfermedad-genetica/>

¿Que es más frecuente, las mutaciones somáticas (adquiridas) o las germinales (heredadas)?

Si consideramos el cáncer global, no sorprende que la gran mayoría presenta una o más mutaciones de genes de cáncer somáticas, lo que hay que agregar es que una minoría se originó a partir de mutaciones de tejido de la línea germinal o de una combinación de ambas (figura 1) (Frutreal et al., 2004).

FIGURA 1. FRECUENCIA DE MUTACIONES EN EL TEJIDO TUMORAL O SOMÁTICO DE PACIENTES CON CÁNCER



Como sería esperado, la gran mayoría se encuentran solo en el tejido somático (azul oscuro), pero una minoría de pacientes inician su cáncer a partir de mutaciones provenientes de tejido de la línea germinal (color naranja) o ambos (color azul claro). Fuente: Frutreal et al., 2004.

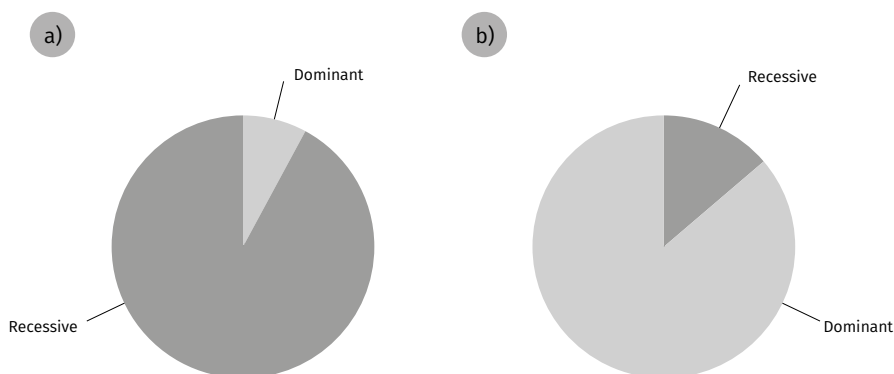
¿El cáncer es hereditario?

Los padres pueden heredar a sus hijos variantes patogénicas de predisposición al cáncer, no el cáncer en sí. Cuando estas variantes se expresan en la descendencia puede aparecer un cáncer denominado síndrome de cáncer hereditario. Adicionalmente, aunque poco común, algunas variantes patogénicas que son genes conductores o llamados genes mayores como el gen *RB1* de retinoblastoma, o el gen *XRTX1(MLL)* de leucemia linfoblástica aguda en infantes, se heredan. Un ejemplo, el caso de LMA se describe en los últimos renglones de la tabla 1, por lo que podemos concluir que la mayoría de las variantes que llevan al cáncer no son heredadas, sino adquiridas en el transcurso de la vida.

Las mutaciones que causan cáncer ¿se expresan de forma dominante o recesiva?

Depende si se localizan en tejido somático o en tejido germinal (ver figura 2).

FIGURA 2. VARIANTES DOMINANTES Y RECESIVAS EN CÁNCER HUMANO



(a) Genes de cáncer con mutaciones provenientes del tejido de la línea germinal. En la mayoría de personas con cáncer (color claro), los expresan de manera recesiva. (b) Genes de cáncer con mutaciones provenientes del tejido somático. En la mayoría de personas con cáncer (color oscuro), los expresan de manera dominante Fuente: Frutreal et al., 2004.

En realidad, el cáncer es producto de más de un evento mutacional. Si el efecto de la mutación es dominante, un solo cambio genético es suficiente para que la célula se comporte de forma maligna. En cambio, si el efecto es recesivo, la célula debe inactivar ambas copias del gen (homocigosis) para que la progresión tumoral ocurra. Esto explica por qué las variantes germinales, que suelen ser recesivas, necesitan un 'segundo golpe' somático para manifestarse.

Cuando investigamos las mutaciones existentes en las células; según lo que queramos investigar, es el tipo de tejido que debo analizar. Por ejemplo, si lo que me interesa es saber qué individuo presenta posibilidad de desarrollar cáncer de manera hereditaria, debo estudiar el genoma germinal, es decir, el inicial en su desarrollo y para ello debo investigar cualquier tejido menos el afectado, y cuando me interesa saber las mutaciones que llevan al desarrollo, pronóstico o evolución del tumor debo estudiar el tejido tumoral.

Finalmente, considerar que las variantes genéticas de cáncer conductoras o mayores, cuando están presentes tienen una probabilidad alta o penetrancia alta, de causar o desarrollar cáncer pero con porcentajes variable por tipo de tumor u otros factores propios del paciente.

Las variantes genéticas que llevan al desarrollo del cáncer son susceptibles de estudio tanto a nivel somático como germinal, dependiendo cual sea la pregunta a investigar es qué tejido debo estudiar, haciendo hincapié en que las mutaciones somáticas son del tejido tumoral y en la mayoría de las ocasiones adquiridas no heredables ni heredadas, y las germinales son heredables y en la mayoría de las ocasiones heredadas.

Referencias

- Futreal, P. A., Coin, L., Marshall, M., Down, T., Hubbard, T., Wooster, R., Rahman, N., y Stratton, M. R. (2004). A census of human cancer genes. *Nature Reviews Cancer*, 4(3), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nrc1299>
- Mejor sin cáncer. (s. f.) *¿Es el cáncer una enfermedad genética?* <https://mejorsincancer.org/2018/01/15/cancer-una-enfermedad-genetica/>

Variantes genéticas de utilidad clínica

Alejandro Brukman Jiménez
Idalid Cuero Quezada
Lucina Bobadilla Morales

Variantes genéticas accionables en síndromes pediátricos y complejos: implicaciones diagnósticas y terapéuticas

El avance en las tecnologías de secuenciación genómica ha transformado el abordaje clínico de los síndromes genéticos pediátricos y complejos. Una variante genética accionable es aquella con utilidad clínica. La identificación de variantes genéticas con implicaciones clínicas permite no solo alcanzar diagnósticos precisos, sino también tomar decisiones terapéuticas informadas, mejorar el asesoramiento genético y optimizar el pronóstico. En este capítulo analizaremos la utilidad clínica de las variantes genéticas accionables detectadas en estos contextos, destacando su impacto en el diagnóstico, tratamiento y vigilancia de los pacientes.

La secuenciación del exoma completo (WES), genoma completo (WGS), microarreglos cromosómicos (CMA), así como paneles dirigidos, han sido fundamentales en la caracterización de variantes genéticas en síndromes pediátricos. Estas herramientas permiten detectar variantes patogénicas, de significado incierto y reordenamientos estructurales, facilitando la interpretación clínica en contextos heterogéneos. Estudios recientes muestran que variantes autosómicas dominantes, recesivas y *de novo* en síndromes como Li-Fraumeni, epilepsia de inicio pediátrico o cardiomiopatía hipertrófica pueden guiar intervenciones específicas. El rendimiento diagnóstico de técnicas como WGS alcanza hasta 41 %, con cambios en el manejo en 27 % de los casos. Asimismo,

paneles dirigidos en oftalmología pediátrica (Lenassi et al., 2019), identificaron variantes accionables con ajustes terapéuticos en más del 30 % de los pacientes. La implementación de pruebas en trío y enfoques fenotipo-dirigidos incrementan el rendimiento diagnóstico y la utilidad clínica.

En síndromes complejos como inmunodeficiencias primarias, trastornos del neurodesarrollo entre otras ha permitido la identificación de variantes y mejorado la precisión diagnóstica hasta en un 50 %. El uso de epigenética y aprendizaje automático ha permitido reclasificar variantes de significado incierto y definir perfiles moleculares únicos. Estas estrategias impactan directamente en la planificación del tratamiento. Lo hacen, por ejemplo, reduciendo las crisis epilépticas, ajustando terapias metabólicas (Pinto e Vairo y Lazaridis, 2019), o guiando decisiones quirúrgicas y de vigilancia clínica.

Las variantes genéticas en síndromes pediátricos clásicos ofrecen orientación práctica para la gestión clínica. En un entorno de cuidados intensivos pediátricos, la secuenciación rápida del genoma completo informó un rendimiento diagnóstico del 45 %, con el 82 % de los casos diagnosticados sometidos a tratamiento o modificaciones de vigilancia después del alta (Sanford et al., 2019). Los enfoques de secuenciación de próxima generación en oncología y cardiología informaron rendimientos del 13.8 % al 40 %, con hallazgos procesables que impulsaron intervenciones como ajustes de farmacoterapia, pruebas en cascada y asesoramiento genético (Fiala et al., 2021; Gal et al., 2021; MacFarland et al., 2019).

Las variantes genéticas en los síndromes pediátricos afectan significativamente al pronóstico de los pacientes y a las estrategias de tratamiento. El análisis citogenético mejora la precisión del diagnóstico e informa sobre el asesoramiento genético en la mayoría de las enfermedades genéticas (Plaiasu et al., 2010). La identificación de mutaciones genéticas específicas es crucial para el pronóstico y las terapias dirigidas en estos síndromes (Hani et al., 2015). En los síndromes mielodisplásicos pediátricos, la co-ocurrencia de mutaciones somáticas y de línea germinal se asocia con enfermedad avanzada y resultados variados, destacando la importancia de los antecedentes genéticos en las características de la enfermedad, evolución y pronóstico de la misma (Li et al., 2024).

La inteligencia artificial y el aprendizaje automático están revolucionando la atención genética pediátrica pues mejoran la precisión del diagnóstico.

Sirven para personalizar las estrategias de tratamiento y adaptar los enfoques educativos para los niños con síndromes genéticos. Estas tecnologías mejoran la precisión del diagnóstico, la eficacia del tratamiento y los resultados educativos, estableciendo nuevos estándares para la atención pediátrica. Sin embargo, deben priorizarse las consideraciones éticas y el acceso equitativo para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos (Ghunaim et al., 2024).

Las pruebas genéticas han evolucionado para proporcionar información valiosa sobre el riesgo de enfermedad, diagnóstico, pronóstico y la personalización del tratamiento. La utilidad clínica de las pruebas genéticas abarca su capacidad para fundamentar la toma de decisiones y mejorar los resultados sanitarios (Grosse y Khoury, 2006). En el caso de las enfermedades raras, las pruebas genéticas pueden ayudar en el diagnóstico, el cribado y el asesoramiento familiar (Grosse et al., 2010; Marian, 2010). Investigaciones recientes han identificado relaciones entre variantes genéticas específicas y terapias disponibles, desde enfoques clínicos bien documentados hasta hallazgos de investigación con posibles aplicaciones futuras. Entre ellos se incluyen terapias dirigidas y agentes con factores de riesgo similares a las variantes genéticas, que pueden informar planes de tratamiento personalizados (Saugstad et al., 2022).

A medida que avanzan las pruebas genéticas, siguen desempeñando un papel crucial en la personalización de la atención médica. Investigaciones recientes han puesto de relieve la importancia de estudiar síndromes genéticos pediátricos raros en poblaciones diversas. Los estudios han revelado una gran heterogeneidad en la expresión de las enfermedades genéticas (Bush y Scott, 2021). Es importante destacar que los hallazgos clínicos en pacientes con síndromes genéticos pueden diferir entre grupos étnicos, lo que enfatiza la necesidad de estudios de poblaciones diversas para mejorar el diagnóstico y la gestión (Kruszka et al., 2019). El análisis de datos de secuenciación a gran escala ha identificado individuos con genotipos patogénicos implicados en trastornos mendelianos raros, que van desde afecciones pediátricas leves a graves, proporcionando información sobre la penetrancia de las variantes y la variabilidad fenotípica (Tarailo-Graovac et al., 2017). Estos hallazgos subrayan la relevancia clínica de las variantes identificadas en diferentes poblaciones.

Estudios recientes han identificado variantes genéticas patogénicas clínicamente relevantes asociadas con enfermedades hereditarias en México.

En síndromes de cáncer hereditario, se encontró que *BRCA1* y *MLH1* son los principales responsables del síndrome de cáncer de mama, ovario hereditario y del síndrome de Lynch, respectivamente (Pérez-Ibave et al., 2023). En el caso de las distrofias hereditarias de retina, las mutaciones en *ABCA4*, *CRB1*, *RPGR* y *USH2A* fueron los principales contribuyentes, con más de 50 nuevas variantes putativamente patogénicas identificadas (Villanueva-Mendoza et al., 2021). En el noreste de México, *USH2A* y *ABCA4* fueron los genes más afectados en las distrofias de retina (Villafuerte-de la Cruz et al., 2024). Un análisis exhaustivo de la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama y ovario reveló variantes patogénicas en 23 genes, incluyendo *BRCA1/2*, siendo la delección fundadora mexicana de los exones 9-12 y p.G228fs en *BRCA1* las mutaciones más recurrentes (Quezada Urban et al., 2018).

La integración sistemática de tecnologías genómicas en la evaluación clínica de síndromes pediátricos y complejos representa un cambio de paradigma en la medicina personalizada. La identificación de variantes genéticas accionables no solo permite un diagnóstico más preciso, sino que orienta decisiones terapéuticas efectivas y estrategias de seguimiento individualizadas. Este enfoque, respaldado por evidencia creciente, subraya la necesidad de incluir la genética como eje central en el manejo clínico pediátrico contemporáneo.

Referencias

- Bush, L., y Scott, H. M. (2021). Cognitive and behavioral phenotypes in genetic syndromes associated with autism spectrum disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 63(3), 248–255. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14705>
- Clark, M. M., Stark, Z., Farnaes, L., Tan, T. Y., White, S. M., Dimmock, D., y Kingsmore, S. F. (2018). Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genomic Medicine*, 3, 16. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0053-8>
- Fiala, E. W., Potter, K., Castaldi, P. J., y Himes, B. E. (2021). Clinical actionability of genetic variants identified by next-generation sequencing in cardiomyopathy and oncology panels. *Genetics in Medicine*, 23(6), 1157–1166. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01142-9>

- Gal, J., Berland, S., Krokan, H. M., Elgen, K., Ferkingstad, E., Nilsen, G. y Houge, G. (2021). Clinical impact of genetic testing in a pediatric neurology setting. *European Journal of Paediatric Neurology*, 35, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.09.003>
- Ghunaim, S., Bellon-Harn, M. L., Watson, J., y Harvill, C. (2024). Artificial intelligence and machine learning in pediatric genetics: Applications and ethical considerations. *Journal of Pediatric Genetics*, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1771504>
- Grosse, S. D., y Khoury, M. J. (2006). What is the clinical utility of genetic testing? *Genetics in Medicine*, 8(7), 448–450. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000237867.69158.c6>
- Grosse, S. D., Rogowski, W. H., Ross, L. F., Cornel, M. C., Dondorp, W. J., y Khoury, M. J. (2010). Population screening for genetic disorders in the 21st century: Evidence, economics, and ethics. *Public Health Genomics*, 13(2), 106–115. <https://doi.org/10.1159/000226594>
- Hani, L., Arzimanoglou, A., Cross, H., Guerrini, R., y Auvin, S. (2015). Epilepsy syndromes in the first year of life and the usefulness of genetic testing for precision therapy. *Epilepsia*, 56(9), 1314–1320. <https://doi.org/10.1111/epi.13072>
- Kruszka, P., Addissie, Y. A., McGinn, D. E., Porras, A. R., Biggs, E., Share, M. Muenke, M. (2019). 22q11.2 deletion syndrome in diverse populations. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(10), 2042–2049. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61338>
- Lenassi, E., Robson, A. G., Holder, G. E., Moore, A. T., y Webster, A. R. (2019). Clinical utility of targeted genetic testing in children with inherited retinal disease. *Ophthalmology*, 126(6), 885–893. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.01.012>
- Li, Y., Lei, H., Shen, Y., Ma, D., Li, C., Yu, H. y Zhang, X. (2024). Co-occurring germline and somatic mutations define subtypes and prognostic outcomes in pediatric myelodysplastic syndromes. *Blood*, 143(5), 431–443. <https://doi.org/10.1182/blood.2022019344>
- MacFarland, S. P., Zeng, W., Makrigiorgos, G. M., Scholl, T., Heinrich, M. C., Kieran, M. W. y Stegmaier, K. (2019). Pediatric precision oncology: Computational modeling of clinically actionable genomic alterations. *Neoplasia*, 21(10), 1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2019.08.006>
- Marian, A. J. (2010). Clinical relevance of DNA sequence variants in human disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 20(1), 7–10. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2010.03.004>

- O'Donnell-Luria, A. H., Berg, J. S., Ashley, E. A., Collins, F. S., Green, R. C., Miller, D. T. y ClinGen Syndromic Disorders Expert Panel. (2024). The ClinGen Syndromic Disorders Expert Panel: Curating disease-gene relationships for syndromic conditions. *Genetics in Medicine*, 26(3), 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.09.010>
- Pérez-Ibave, D. C., Valdez-Velazquez, L. L., Gonzalez-Barrera, K. A., Benavides-González, E., Saldaña-González, M. C., Vázquez-López, R. y Rojas-Martínez, A. (2023). Genetic alterations in Mexican patients with hereditary breast and ovarian cancer syndromes. *Genes*, 14(2), 361. <https://doi.org/10.3390/genes14020361>
- Pinto e Vairo, F., y Lazaridis, K. N. (2019). The use of exome sequencing in the diagnosis of rare diseases. *Clinics (São Paulo)*, 74, e2220. <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e2220>
- Plaiașu, V., Furaș, G., Furaș, C., y Rada, M. P. (2010). Patau syndrome: Case report. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 51(3), 565–568.
- Quezada-Urban, R., Corrales-Campos, C., Gonzalez-Guillen, L., Martinez-Lopez, W., Fernandez-Ramirez, J. C. y Cantú-De León, D. (2018). Founder BRCA1 mutations in Mexican women with hereditary breast and ovarian cancer. *Cancer Genetics*, 222–223, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2018.01.008>
- Sanford, E. F., Clark, M. M., Farnaes, L., Williams, M. R., Pizzo, L., Perry, J. C. y Kingsmore, S. F. (2019). Rapid whole genome sequencing has clinical utility in children in the pediatric intensive care unit. *NPJ Genomic Medicine*, 4, 1. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0078-7>
- Saugstad, J. A., Giudicessi, J. R., Ghosh, A., Harrington, M., Ingles, J., Mital, S. y Ackerman, M. J. (2022). Implementing genomic medicine in the clinic: The promise and challenges of precision cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(7), 638–651. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.035>
- Stavropoulos, D. J., Merico, D., Jobling, R., Bowdin, S., Monfared, N., Thiruvahindrapuram, B. y Scherer, S. W. (2016). Whole-genome sequencing expands diagnostic utility and improves clinical management in pediatric medicine. *NPJ Genomic Medicine*, 1, 15012. <https://doi.org/10.1038/npjgenmed.2015.12>

- Tarailo-Graovac, M., Shyr, C., Ross, C. J., Horvath, G. A., Salvarinova, R., Ye, X. C. y Wasserman, W. W. (2016). Exome sequencing and the management of neurometabolic disorders. *New England Journal of Medicine*, 374(23), 2246–2255. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515792>
- Villafuerte-de la Cruz, M. C., Martínez-Gutiérrez, C., Valdez-Flores, M., Quiroz-González, S., González-Del Angel, A., y Villanueva-Mendoza, C. (2024). Genetic analysis of inherited retinal dystrophies in northeastern Mexico: Regional insights into mutational spectrum. *Genes*, 15(1), 92. <https://doi.org/10.3390/genes15010092>
- Villanueva-Mendoza, C., Zenteno, J. C., Martinez-Gutierrez, C., Valdes-Flores, M., Quiroz-Gonzalez, S., Juarez-Treviño, M. y Ruiz, A. (2021). Genetic landscape of inherited retinal dystrophies in Mexican patients: Novel mutations and evidence of founder effect. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(12), e1829. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1829>

Genética y tratamiento en cáncer: el gran reto de las terapias blanco, cómo vencer a la evolución clonal

Alfredo Corona Rivera
Lucina Bobadilla Morales

Las terapias convencionales en oncología suelen dañar tanto a las células tumorales como a las normales. En contraste, las terapias dirigidas o *terapias blanco* buscan una alta especificidad contra las células de la clona tumoral, análogas a un arquero que apunta al centro de la diana (figura 1).

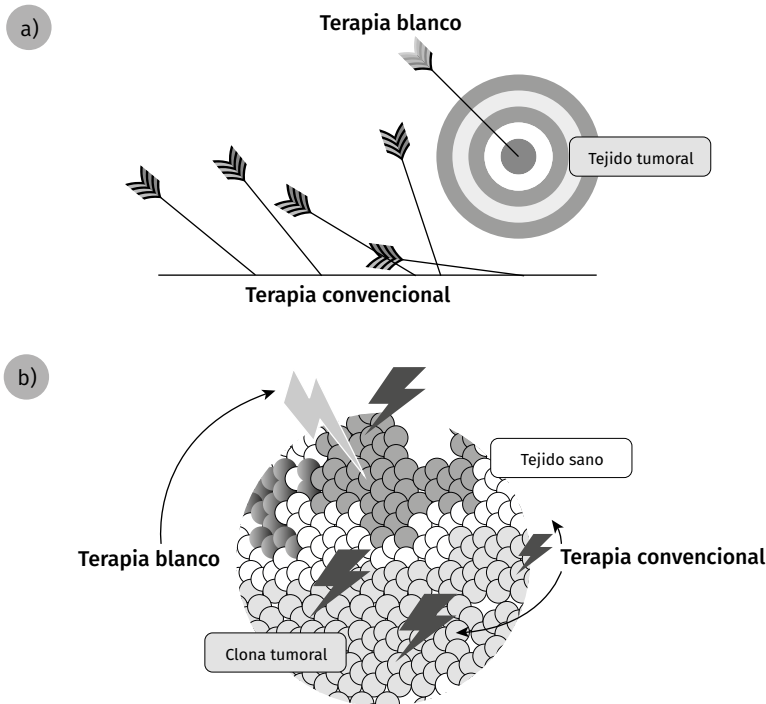
El reto es complejo debido a la naturaleza de la evolución clonal (ver capítulo 5). La clona tumoral y sus subclonas, genéticamente heterogéneas, evolucionan en términos darwinianos, es decir sus constantes reconfiguraciones de perfiles genéticos crean una fuente de variabilidad fenotípica en la clona y subclonas que son sujetas a selección por el microambiente tisular, algunas son eliminadas o de crecimiento limitado y otras persisten o proliferan mejor, es decir se adaptan, en agravio del paciente. En pocas palabras, los genes de cáncer proponen pero el ambiente dispone.

Los estudios de secuenciación masiva han permitido entender mejor la complejidad de este fenómeno, que es con lo que se enfrentan las terapias contra el cáncer, ya sean convencionales o dirigidas. La resistencia a los fármacos es un reto crucial. La variabilidad genética del tejido tumoral le permite adaptarse y evadir tanto los mecanismos antitumorales naturales como las terapias farmacológicas.

Está demostrado que la administración del fármaco puede ejercer presión de selección y en consecuencia favorecer la adaptación de subclonas resistentes. Consideremos las neoplasias hematológicas como ejemplo. Dos terapias blanco muy exitosas, son el ATRA que desbloquea la no diferenciación de

células de linaje mieloide que poseen el gen de fusión *PML-RARA* en leucemia mieloblástica aguda; y la otra, inhibidores de protein kinasas como el fármaco IMATINIB, que detiene la proliferación de células tumorales en leucemia linfoblástica aguda de células B pediátrica o en leucemia mieloide crónica en adultos. Aunque su efecto favorable provee de un alivio espectacular, éste es con frecuencia de corta duración obligando al uso de nuevos fármacos. Se asume que la plasticidad referida del tumor le permite adaptarse y generar clones resistentes que explican la disminución de la efectividad. Otro ejemplo, un efecto colateral no deseado pero documentado en los pacientes, es las llamadas leucemias secundarias al uso de drogas, asociadas a este mismo fenómeno.

FIGURA 1. TERAPIAS EN CÁNCER GENÉRICAS VS. BLANCO



(a) La terapia blanco (flecha en diana) ataca específicamente a la diana tumoral, mientras que las terapias convencionales (flechas en el suelo) tienen un efecto menos preciso y dañan el tejido sano. (b) Exactitud y precisión en la clona tumoral. La terapia blanco reconoce y ataca (círculos más oscuros) las células que poseen las mutaciones o funciones alteradas responsables del tumor (por ejemplo, células con el gen de fusión *BCR-ABL1*). La terapia convencional ataca (rayos más oscuros) células tumorales por mecanismos comunes (por ejemplo, daño al DNA, inhibidores de proliferación celular). Fuente: elaboración propia.

Cómo explicar la resistencia a un fármaco

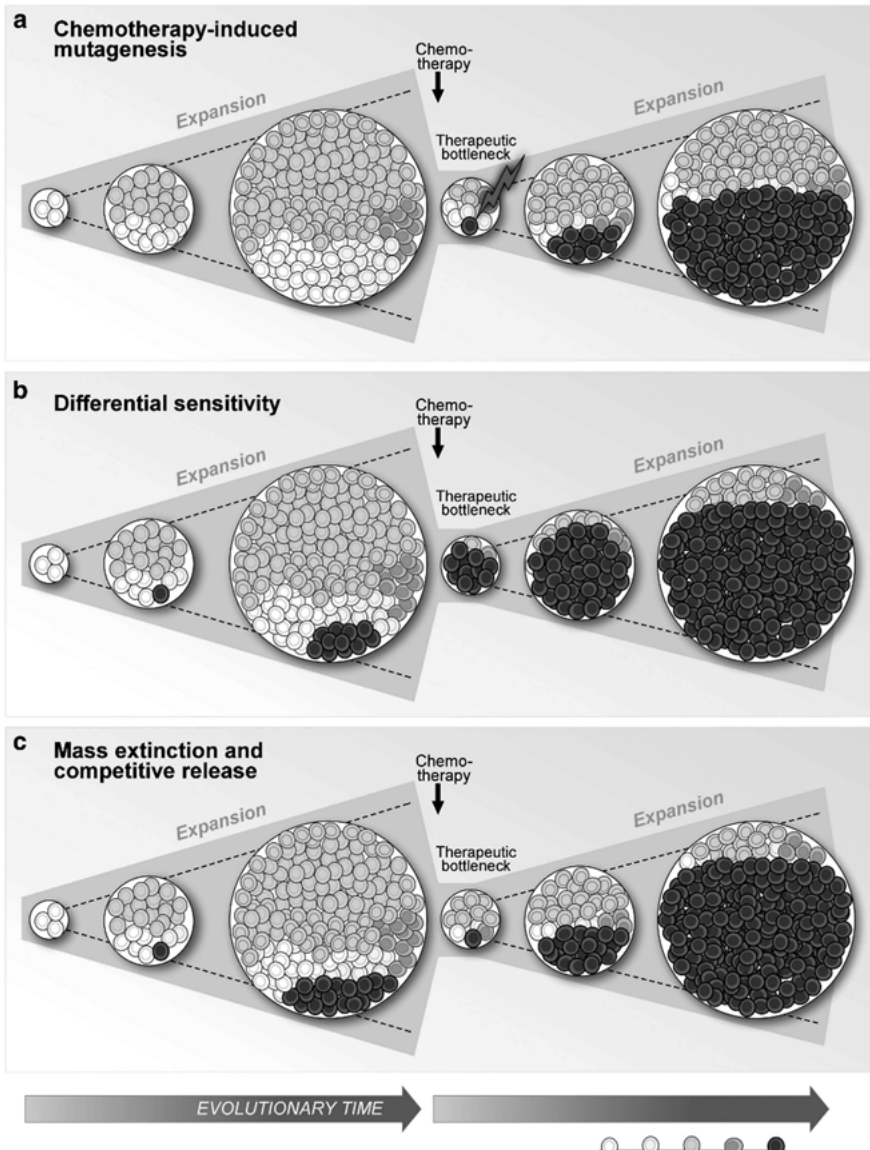
En la clona, existe una fuerte evolución a partir de cambios genéticos y su expresión. El punto es saber cómo el fármaco interacciona con esta evolución clonal. Desafortunadamente se sabe, aunque no en todos los cánceres, que el fármaco puede tener un efecto genotóxico que induce mutaciones nuevas, de un solo nucleótido la mayoría, contribuyendo a la diversificación de la clona (figura 2a), al menos observado en LMA. Otros efectos del fármaco podrían ser una sensibilidad diferente al fármaco por clona y subclonas (figura 2b), por ejemplo por temozolomida en astrocitomas de alto grado. Una tercer posibilidad (figura 2c), al menos observada en leucemia linfocítica crónica, es que el propio fármaco induce la resistencia después de haber extinguido la clona original de manera masiva pero favoreciendo un cambio súbito del paisaje genómico de la clona que bajo estas condiciones favorece subclonas que antes del tratamiento no eran relevantes.

La comprensión de la evolución clonal y su relación con resistencia a fármacos, nos deja enseñanzas de aplicación clínica importantes:

- ♦ Una clona es genéticamente heterogénea y continuamente cambiante. Debemos entonces monitorearla y no quedarnos con un solo biomarcador, sino con el mayor número posible; incluso identificar el paisaje genético clonal, las firmas mutacionales.
- ♦ Es pero el pronóstico a mayor número de subclonas presentes en el menor tiempo posible.
- ♦ No solo es importante la presencia o ausencia de una mutación, sino su presencia relativa en función del número de células que la poseen.
- ♦ Diversificar los tratamientos dado que el cáncer es heterogéneo.
- ♦ Enfocar el ataque a las clonas troncales.

El reto es grande y el papel de los abordajes de análisis masivo de genes y sus productos de expresión, será cada vez más importante. Considerar el problema de la desigualdad entre los diferentes países para acceder a estas tecnologías.

FIGURA 2. TRES MODELOS DE CÓMO LA QUIMIOTERAPIA PUEDE ACELERAR LA EVOLUCIÓN CLONAL

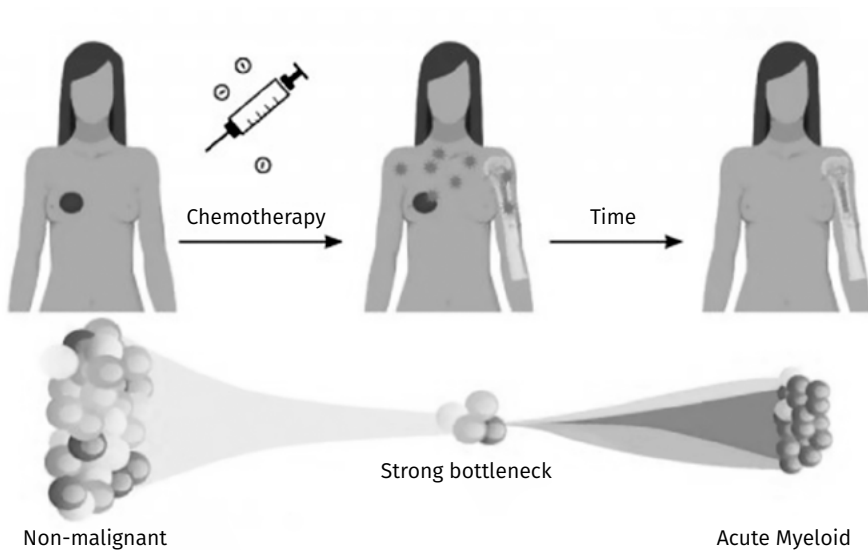


(a) El fármaco actúa como genotóxico generando más mutaciones que contribuyen a la aparición de clones o subclonas resistentes. (b) El fármaco favorece aleatoriamente una clona o subclona con menor sensibilidad y por lo tanto resistente. (c) La eliminación masiva de las células neoplásicas cambia el paisaje genético clonal induciendo la selección de clones o subclonas originalmente no relevantes. Fuente: Landau et al., 2014.

Cáncer inducido por tratamiento: el caso de la LMA^t

Se le agrega la letra “t” a la LMA inducida por la quimioterapia. En realidad es una consecuencia de los fenómenos clonales explicados en las secciones previas. Se explicaría similar a como se indica en la figura 2. La propuesta es que en el tejido hematopoyético los fármacos, en particular el platino (cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), destruyen las células tumorales y algunas sanas, pero generan mutaciones y una selección de células de subclonas mieloides (Pich et al., 2021) (figura 3).

FIGURA 3. ORIGEN DE LA LMA ASOCIADA A TRATAMIENTO



El platino en sus diferentes formas puede inducir mutaciones y favorecer el desarrollo de clonas o subclonas mieloides. Fuente: Pich et al., 2021.

Referencias

- Institute for Research in Biomedicine Barcelona. (2021, julio 30). *Científicos desvelan cómo el impacto de la quimioterapia en células sanas afecta*. <https://www.irbbarcelona.org/es/news/cientificas/cientificos-desvelan-como-el-impacto-de-la-quimioterapia-en-celulas-sanas-afecta>
- Landau, D. A., Carter, S. L., Getz, G., y Wu, C. J. (2014). Clonal evolution in hematological malignancies and therapeutic implications. *Leukemia*, 28(1), 34–43. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.248>
- Pich, O., Cortes-Bullich, A., Muñíos, F., Pratcorona, M., Gonzalez-Perez, A., & Lopez-Bigas, N. (2021). The evolution of hematopoietic cells under cancer therapy. *Nature Communications*, 12, 4923. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24858-3>

Síndromes genéticos con riesgo de presentar cáncer

Fernando Alexis Flores Leura
Lucina Bobadilla Morales

Los síndromes genéticos son trastornos hereditarios o *de novo* originados por variantes patogénicas en uno o varios genes. Algunos de ellos confieren predisposición al cáncer al afectar procesos fundamentales como la división celular, la reparación del DNA o la apoptosis. Un ejemplo relevante es el gen supresor de tumores TP53, cuya inactivación compromete la vigilancia genómica y favorece la proliferación de células con daño genético, incrementando así el riesgo de tumorigénesis (Imyanitov, 2023).

La adecuada clasificación de estos síndromes no solo facilita el abordaje clínico y la toma de decisiones terapéuticas, sino que también permite optimizar el asesoramiento genético. En este capítulo se propone una clasificación tras haber revisado múltiples fuentes citadas al final del capítulo, la cual se basa en los órganos y sistemas principalmente afectados con el objetivo de resaltar las manifestaciones clínicas predominantes de cada uno, a su vez haciendo mención al tipo de herencia de cada síndrome.

Sistema nervioso y óptico

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1):

- ♦ Causada por mutaciones en el gen *NF1*, que codifica la proteína neurofibromina, inhibidora de la vía RAS. Su disfunción favorece la proliferación celular, especialmente en tejido neural.
- ♦ Tumores asociados: gliomas del nervio óptico, neurofibromas plexiformes, neurofibrosarcomas.
- ♦ Herencia: autosómica dominante.

Retinoblastoma:

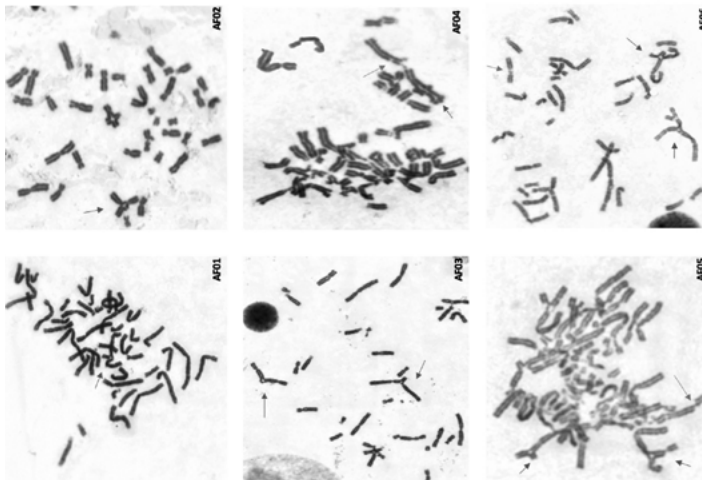
- ♦ Tumor principalmente pediátrico asociado a mutaciones en el gen *RB1* lo que conlleva a errores en el ciclo celular que lleva a la formación de ciertos tipos de cáncer.
- ♦ Tumores asociados: retinoblastoma, osteosarcoma, melanoma.
- ♦ Herencia: autosómica dominante.

Sistema hematopoyético e inmunológico

Anemia de Fanconi:

- ♦ Enfermedad de reparación defectuosa del DNA, con mutaciones en alguno de los 23 genes de la vía FA/BRCA (principalmente *FANCA*). Se caracteriza por inestabilidad genómica (figura 1) y falla medular progresiva.
- ♦ Tumores asociados: leucemia mieloide aguda, carcinoma escamoso de cabeza y cuello, hepatocarcinoma.
- ♦ Herencia: autosómica recesiva (principalmente).

FIGURA 1. DAÑOS CROMOSÓMICOS INDUCIDOS POR DIEPOXIBUTANO, O MITOMICINA C, EN LINFOCITOS DE PACIENTES PARA EL DIAGNÓSTICO CITOGÉNÉTICO DE ANEMIA DE FANCONI



AFO1-figuras tetradial y triradial. AFO2- triradial. AFO3- figuras anormales, gap cromosómico. AFO4- figuras anormales. AFO5- rompimiento cromosómico. AFO6- triradiales, rompimiento cromatídico. Fuente: Instituto de Genética Humana DrECR, CUCS y Unidad de Citogenética, OPD Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

Síndrome de Wiskott-Aldrich:

- ♦ Trastorno ligado al cromosoma X, ocasionado por mutaciones en *WAS*. Esta mutación hará que los pacientes cursen con inmunodeficiencia, trombocitopenia y aumento a desarrollar ciertos tipos de cáncer.
- ♦ Tumores asociados: linfomas no Hodgkin, leucemias.
- ♦ Herencia: ligada al cromosoma X.

Sistema renal y endocrino

Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL):

- ♦ Este síndrome cursa con variantes patogénicas en *VHL* que alteran la respuesta celular a la hipoxia, promoviendo angiogénesis desregulada.
- ♦ Tumores asociados: carcinoma de células renales, feocromocitoma, hemangioblastomas, cistoadenomas pancreáticos.
- ♦ Herencia: autosómica dominante.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2):

- ♦ Activación del protooncogén *RET* con proliferación de células neuroendocrinas el cual apoya a la susceptibilidad de síndromes de este sistema.
- ♦ Tumores asociados: carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, hiperparatiroidismo.
- ♦ Herencia: autosómica dominante.

Sistema digestivo

Síndrome de Lynch:

- ♦ Causado por mutaciones en genes reparadores del DNA (ejemplo: *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*). El cual genera errores en genes dedicados a reparar los errores de emparejamiento erróneo, *mismatch repair* llevando a una alta tasa de mutaciones somáticas. Comúnmente conocido como cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

- ♦ Tumores asociados: cáncer colorrectal, endometrial, gástrico, de ovario y urotelial.
- ♦ Herencia: autosómica dominante.

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF):

- ♦ Mutaciones en el gen *APC* provocan la aparición de cientos de pólipos colónicos desde la adolescencia, con progresión inevitable a cáncer a edades tempranas.
- ♦ Tumores asociados: cáncer colorrectal, tumores desmoides, carcinoma de tiroides.
- ♦ Herencia: autosómica dominante.

Sistema ginecológico y mamario

Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario (HBOC):

- ♦ Variantes en *BRCA1* y *BRCA2*, genes clave en la recombinación homóloga para la reparación del DNA, confieren un riesgo muy elevado de neoplasias en este sistema desde una edad temprana.
- ♦ Tumores asociados: cáncer de mama, ovario, próstata y páncreas.
- ♦ Herencia: autosómica dominante.

Sistema osteomuscular

Síndrome de Li-Fraumeni:

- ♦ Mutaciones germinales en *TP53*, conocido como el guardián del genoma, llevan a errores en evitar la proliferación anómala celular que conducen a una predisposición amplia y precoz a múltiples tipos de cánceres.
- ♦ Tumores asociados: osteosarcoma, sarcomas, cáncer de mama, leucemias, tumores cerebrales, carcinoma adrenocortical.
- ♦ Herencia: autosómica dominante.

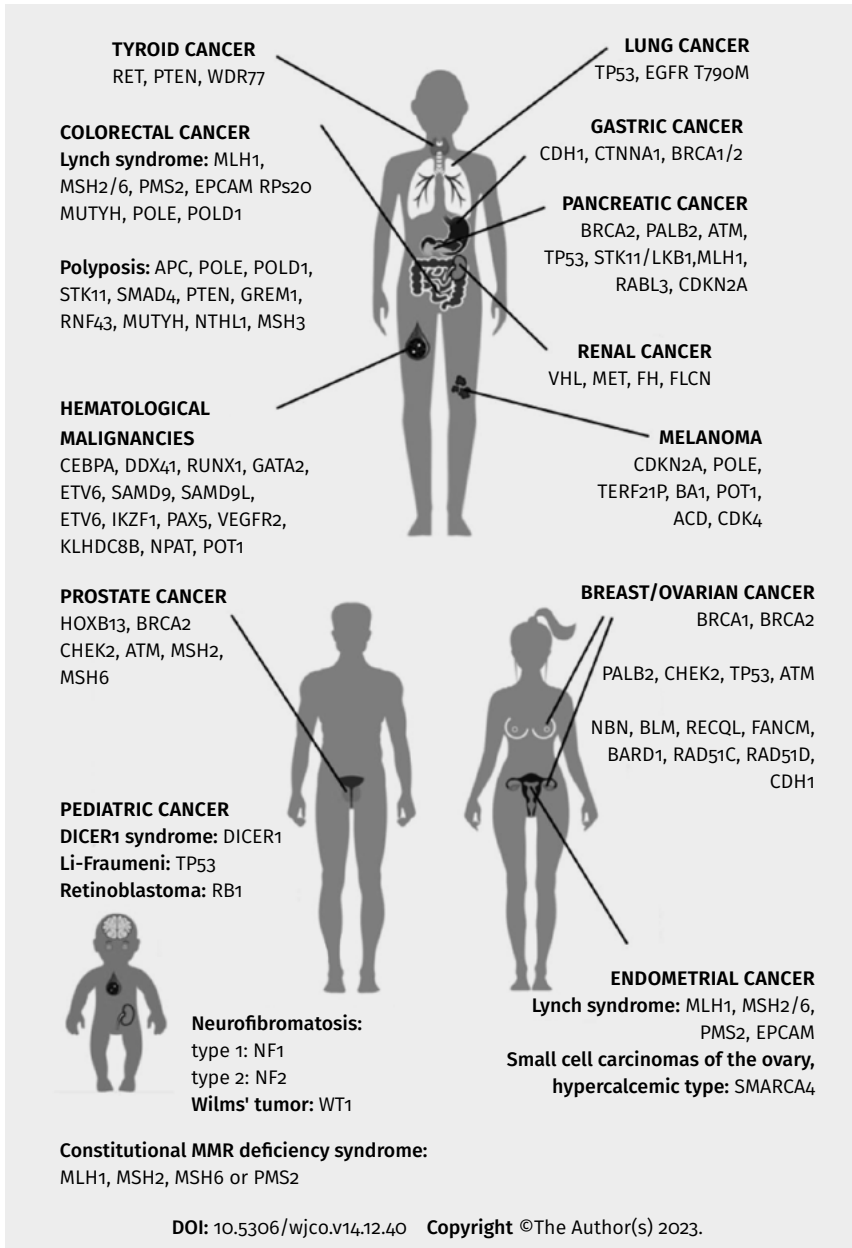
Sistema tegumentario

Xeroderma pigmentoso:

- ♦ Hay un defecto en la reparación por escisión de nucleótidos en múltiples genes (ejemplo: *XPA*, *XPB*, *XPC*) que conlleva a una carcinogénesis temprana con una alta susceptibilidad al cáncer cutáneo por exposición UV.
- ♦ Tumores asociados: carcinoma basocelular, espinocelular, melanoma.
- ♦ Herencia: autosómica recesiva.

La figura 2 presenta una síntesis de lo antes mencionado. En conclusión, la comprensión de los síndromes genéticos con predisposición al cáncer, organizados según los órganos y sistemas afectados, permite no solo una mejor identificación clínica de pacientes con mayor riesgo, sino también la implementación de estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas más eficaces las cuales serán revisadas en otros capítulos.

FIGURA 2. GENES MÁS COMÚNMENTE ASOCIADOS A DIVERSOS TIPOS DE CÁNCER



Fuente: Imyanitov et al., 2023.

Referencias

- Huber-Keener, K. J. (2022). Cancer genetics and breast cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 82, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.01.007>
- Ene, C. V., Bulai, C. T. L. A., Geavlete, P., Popescu, R. I., Vacaroiu, I. A., Georgescu, D. E., Isaconi, I. V., Munteanu, M. da L. A., Ene, C. D., Militaru, A., Geavlete, B., y Multescu, R. (2023). New insights into Lynch syndrome: A narrative review. *Chirurgia*, 118(6), 584–595. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.6.p.584>
- Imyanitov, E. N., Kuligina, E. S., Sokolenko, A. P., Suspitsin, E. N., Yanus, G. A., Iyevleva, A. G., Ivantsov, A. O., y Aleksakhina, S. N. (2023). Hereditary cancer syndromes. *World Journal of Clinical Oncology*, 14(2), 40–68. <https://doi.org/10.5306/wjco.v14.i2.40>
- Nag, A., y Khetan, V. (2024). Retinoblastoma: A comprehensive review, update and recent advances. *Indian Journal of Ophthalmology*, 72(6), 778–788. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2414_23
- Niraj, J., Färkkilä, A., y D’Andrea, A. D. (2019). The Fanconi anemia pathway in cancer. *Annual Review of Cancer Biology*, 3(1), 457–478. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030617-050422>
- Swaminathan, M., Bannon, S. A., Routbort, M., Naqvi, K., Kadia, T. M., Takahashi, K., Alvarado, Y., Ravandi-Kashani, F., Patel, K. P., Champlin, R., Kantarjian, H., Strong, L., y DiNardo, C. D. (2019). Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, 5(1), a003210. <https://doi.org/10.1101/mcs.a003210>
- Van Cott, C. (2020). Cancer genetics. *The Surgical Clinics of North America*, 100(3), 483–498. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.02.012>
- Yang, X., Kar, S., Antoniou, A. C., & Pharoah, P. D. P. (2023). Polygenic scores in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 23(9), 619–630. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00599-x>

Farmacogenómica y cáncer

Alfredo Corona Rivera
Olga Lidia Navarro Barba
Lucina Bobadilla Morales

Farmacología, farmacogenética y farmacogenómica

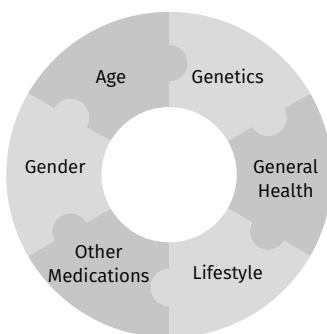
La farmacología estudia la interacción entre nuestro cuerpo y los fármacos. En esencia un fármaco es una sustancia ajena al cuerpo de la que se busca un efecto benéfico tras su administración. Por lo tanto, después de administrar un medicamento, dos fenómenos acontecen: la natural respuesta del cuerpo a metabolizarlo, inactivarlo o eliminarlo —lo que se denomina farmacocinética—, y al mismo tiempo, se espera que ocurra el efecto benéfico sobre al cuerpo —la llamada farmacodinamia—, antes que sea eliminado.

El factor mas importante que incide en la farmacocinética y la farmacodinamia, son los genes. Cada efecto biológico o procesamiento del fármaco es influenciado por múltiples factores, de los cuales, nos referiremos a los genes involucrados en el procesamiento y respuesta a fármacos, denominados farmacogenes. Si estudiamos como uno o varios genes afectan la respuesta a un fármaco es objeto de estudio de la farmacogenética. Un ejemplo es buscar variantes específicas de un solo nucleótido en el gen *MTHFR* para predecir toxicidad a methotrexate en el tratamiento de la leucemia aguda. Sin embargo, son muchos los farmacogenes involucrados, las técnicas de secuenciación y análisis masivo de información genética, han permitido el estudio simultáneo de una gran cantidad de farmacogenes, por lo que nace la farmacogenómica. Actualmente se usan paneles que buscan identificar variantes de riesgo, genericos como PHARMAchip u orientados a áreas específicas de la salud.

Qué influye en el efecto y procesamiento de un fármaco

Un medicamento no siempre tiene el mismo efecto de una persona a otra. Diversos factores lo explican (figura 1), pero está demostrado que la variable con el más alto valor predictivo de respuesta a fármacos son los genes, por lo que son la mejor opción para predecir efecto terapéutico con sus abordajes como farmacogenética y farmacogenómica. Además, la respuesta a medicamentos difiere por ancestría (grupo étnico); es decir, de la frecuencia de los genes en cada población, que es diferente de una región del mundo a otra. La investigación en farmacogenómica en poblaciones mexicanas aún es limitada, lo que subraya la necesidad de más estudios en esta área.

FIGURA 1. FACTORES QUE INFLUYEN EN NUESTRA RESPUESTA A FÁRMACOS

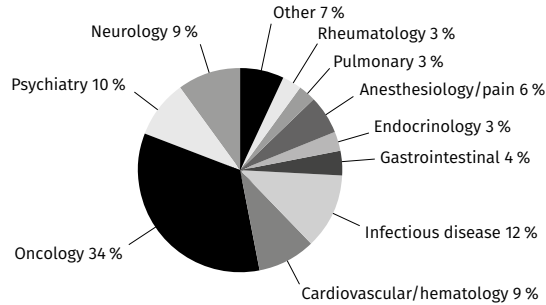


El de más valor predictivo son los genéticos. Fuente: <https://www.needpix.com/photo/18701/>

Farmacogenes en cáncer

Los registros oficiales de farmacogenes se encuentran en FDA, PGKB, o CPIC. De los miles de medicamentos conocidos, al menos 300 reconoce la FDA, que pueden ser monitoreados por farmacogenómica. Su impacto por área de la salud se indica en la figura 2, indicando que el mayor impacto está en medicamentos oncológicos.

FIGURA 2. ÁREAS TERAPÉUTICAS DE LOS FARMACOGENES

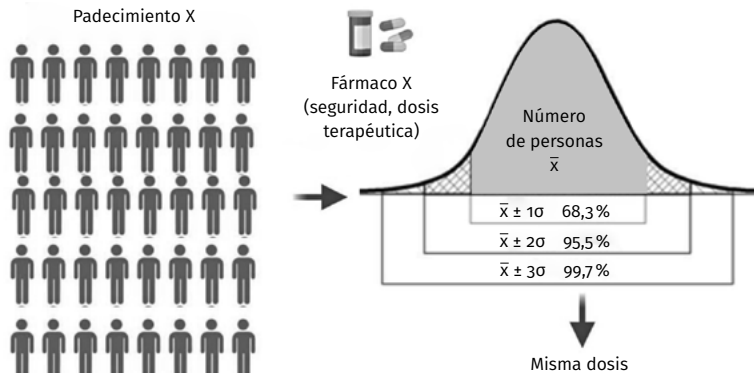


El área de mayor impacto es la oncología. Fuente: FDA PGx CE.

Paradigma médico empírico “tanteo/error” de la posología médica

Los estudios que terminan con un fármaco en el mercado, determinan una misma dosis a administrar en la que estadísticamente responde favorablemente la mayoría. Unos pocos individuos no responden y otros pocos presentan efectos adversos (se agregan a la hoja de datos del fármaco), que compensan el beneficio de la gran mayoría (figura 3).

FIGURA 3. PARADIGMA EMPÍRICO DE LA POSOLOGÍA MÉDICA

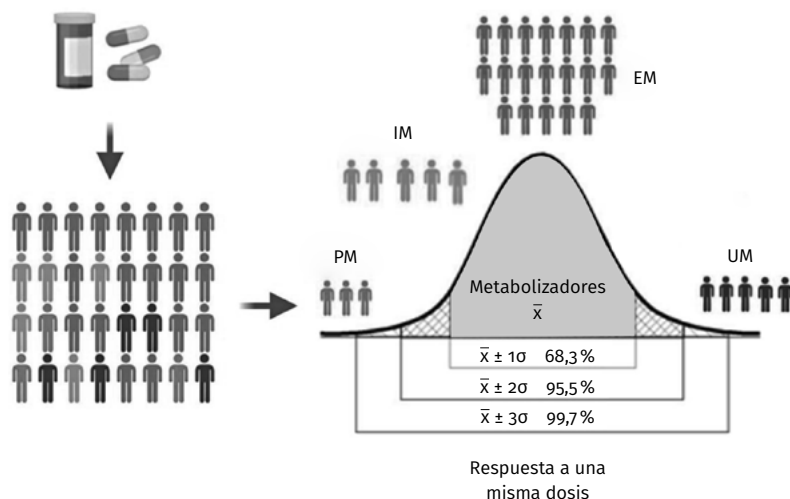


Una misma dosis para la mayoría de la población. Se aceptan limitaciones al fármaco como la no respuesta o los efectos adversos en una minoría. Fuente: elaboración propia.

Paradigma de la farmacogenómica

La realidad es que la respuesta diferencial al fármaco se debe principalmente a que en cada población humana (etnicidad) y en cada individuo, existen diferencias en la frecuencia de alelos (variantes de un mismo gen), de genotipos asociados al metabolismo de fármacos, en los farmacogenes. En la figura 4, se asume esa variabilidad y en consecuencia la respuesta a una misma dosis no es igual, sino que distingue 4 tipos de respuestas en base a la velocidad individual o eficiencia para metabolizar el fármaco.

FIGURA 4. PARADIGMA FARMACOGENÓMICO



Personalizado en base a grupos individuales de farmacogenes. Permite distinguir las diferentes respuestas al fármaco: metabolizadores pobres (PM), metabolizadores intermedios (IM), metabolizadores esperados (extensivos) (EM) que corresponde a la mayoría de individuos del paradigma clásico, y metabolizadores ultrarrápidos (MU). Fuente: elaboración propia.

Farmacogenes

Existen farmacogenes asociados a la farmacodinamia y otros asociados a la farmacocinética (tabla 1). Un fármaco es una molécula extraña a nuestro cuerpo por lo que lo denominaremos xenobiótico. Las enzimas de fase I, tienen

particular importancia por que procesan xenobióticos, la familia de genes CYP también llamada citocromo P₄₅₀, es la principal y se localizan en el hígado. Un ejemplo es el gen *CYP2D6*, el cual es responsable de metabolizar el 20 % de los fármacos usados clínicamente (principalmente betabloqueadores, antidepresivos, antipsicóticos y analgésicos opiáceos) y es altamente polimórfico, con más de 100 alelos definidos. Para definir un alelo se agrega al nombre del gen un asterisco, siguiendo con el ejemplo de *CYP2D6*, más de 95 % de sus fenotipos de respuesta a fármacos, se explican con solo nueve alelos: *CYP2D6* *3, *4, *5 y *6 son no funcionales; los alelos *10, *17 y *41 tienen una función reducida; y los alelos *1 y *2 son completamente funcionales. Ahora usemos esta información: una persona con genotipo *CYP2D6**5, *CYP2D6**3, presentará una incapacidad de procesar un fármaco; por ejemplo, codeína, y por lo tanto, dosis mínimas podrían resultar tóxicas y obligan al uso de un fármaco alternativo. Para información adicional revisar FARMGKB y CPIC¹.

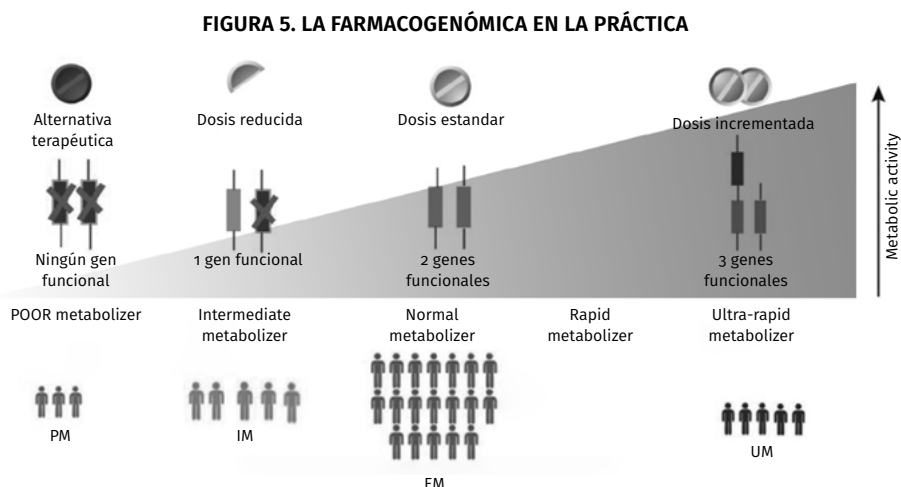
TABLA 1. EJEMPLOS DE FARMACOGENES BASADOS EN SU PARTICIPACIÓN EN PROCESOS FARMACOCINÉTICOS O FARMACODINÁMICOS

Farmacocinética	
Variaciones genéticas en enzimas	Otras enzimas
◊ Enzimas de fase I modifican compuestos endógenos y xenobióticos ◊ Citocromo P₄₅₀ CYP2D6 ◊ Citocromo P₄₅₀ CYP2C19 ◊ DPYP (Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)) ◊ Enzimas de fase II modifican compuestos endógenos (ácidos sulfúrico, glucurónico y acético) ◊ Uridina 5'- difosfoglucoronosil transferasa 1 (UGT1A1) ◊ Tiopurina S-metiltransferas (TPMT)	◊ G6PD (glucosa 6 fosfato deshidrogenasa)
	Variaciones genéticas en transportadores
	◊ Transportador de anión orgánico (OATP1B1) codificado por el gen SLCO1B1 ◊ Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) codificada por el gen ABCG2
Farmacodinamia	
◊ Variaciones genéticas en receptores ◊ Variantes de RYR1 ◊ Variaciones genéticas en la función del sistema inmune / HLA ◊ Reacciones de hipersensibilidad inducida por fármacos. ◊ Reacciones: Lesión Hepática, necrosis epidérmica tóxica (TEN), síndrome de stevens-johnson	

¹ Ver <https://www.pharmgkb.org/fdaLabelAnnotations> y <https://cpicpgx.org>.

Paradigma farmacogenómico en la administración de medicamentos

En la práctica clínica, los cuatro tipos de metabolizadores permiten personalizar la administración del fármaco ajustándose individualmente en base a sus genotipos como se indica en la figura 5.



Los siguientes son dos ejemplos de aplicación de la farmacogenómica, en la anestesiología y en el estudio de leucemias agudas.

Farmacogenómica aplicada en anestesiología

En el contexto anestésico, existen medicamentos que pueden verse afectados por las variaciones genéticas individuales de cada paciente. Tales como fármacos anestésicos generales y locales, relajantes musculares, analgésicos opioides y no opioides, así como fármacos adyuvantes (benzodiacepinas o antagonistas).

Existen casos documentados de variantes genéticas que han sido asociadas a muertes o reacciones graves durante la anestesia:

- ♦ Hipertermia maligna
 - » Gen asociado: *RYR1*, *CACNA1S*. Es la complicación farmacogenética más letal en anestesia. Hay pruebas genéticas disponibles para identificar pacientes en riesgo.
 - » Fármaco implicado: anestésicos volátiles (halotano, sevoflurano) y succinilcolina.
 - » Consecuencia: hipermetabolismo muscular masivo → fiebre, rigidez, acidosis, taquicardia → fallo multiorgánico → muerte.
- ♦ Deficiencia de colinesterasa plasmática
 - » Gen asociado: *BCHE* (Butyrylcholinesterasa). Algunos pacientes no pueden metabolizar estos fármacos eficientemente.
 - » Fármaco implicado: succinilcolina y otros relajantes musculares tipo éster.
 - » Consecuencia: parálisis respiratoria prolongada tras anestesia, necesidad de ventilación mecánica.
- ♦ Polimorfismo en el metabolismo de opioides
 - » Gen asociado: *CYP2D6*. En niños y lactantes, esto puede ser mortal. La FDA ha advertido contra el uso de codeína en algunos pacientes pediátricos.
 - » Fármaco implicado: Codeína, tramadol, oxicodona.
 - » Consecuencia: ultrametabolizadores, mayor riesgo de depresión respiratoria, incluso a dosis normales → muerte.
 - » Pobre metabolizador: falta de efecto analgésico.
- ♦ Reacción paradójica o toxicidad a benzodiacepinas
 - » Gen asociado: *CYP3A4*, *CYP2C19*. Fármaco asociado: Midazolam, diazepam.
 - » Consecuencia: Sedación prolongada o reacción paradójica (agitación, agresividad).
- ♦ Reacciones idiosincráticas a anestésicos locales
 - » Gen asociado: múltiples posibles genes relacionados con canales iónicos o metabolismo (aún en estudio).
 - » Fármaco implicado: lidocaína, bupivacaina.
 - » Consecuencia: convulsiones, paro cardíaco.

Recomendaciones clínicas:

- ❖ En la historia familiar investigar antecedentes de muerte inexplicable bajo anestesia o reacciones adversas en familiares.
- ❖ Realizar pruebas genéticas (disponibles para *RYR1*, *BCHE*, *CYP2D6*, entre otros).
- ❖ Contar con un monitoreo riguroso durante y después de la anestesia en pacientes con factores de riesgo.
- ❖ Evitar ciertos fármacos en pacientes con variantes conocidas.

En la tabla 2, se muestran algunos ejemplos de variantes génicas, sus fármacos asociados fármacos y la consecuencia clínica, que ha avalado la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

TABLA 2. SE MUESTRAN EJEMPLOS DE FARMACOGENÓMICA EN ANESTESIA Y RIESGO DE MUERTE

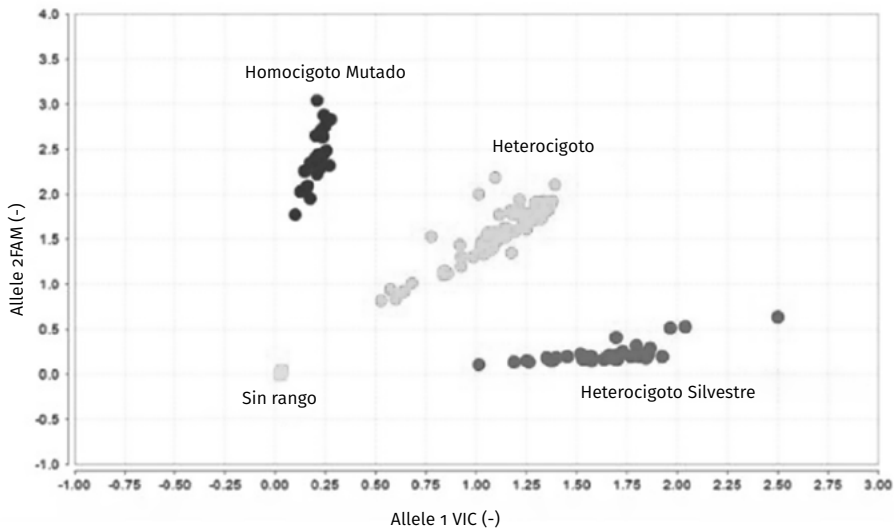
GEN / VARIANTE	FÁRMACO(S) ASOCIADO(S)	CONSECUENCIA CLÍNICA	¿PRUEBA GENÉTICA DISPONIBLE?
<i>RYR1</i> , <i>CACNA1S</i>	Anestésicos inhalados (sevoflurano, halotano), succinilcolina	Hipertermia maligna: fiebre extrema, rigidez, acidosis, colapso → posible muerte	Sí
<i>BCHE</i>	Succinilcolina, mivacurio	Apnea prolongada, parálisis respiratoria postoperatoria	Sí
<i>CYP2D6</i> (ultrametabolizador)	Codeína, tramadol, oxicodona	Depresión respiratoria grave → especialmente en niños → posible muerte	Sí
<i>CYP2D6</i> (pobre metabolizador)	Codeína, tramadol	Falta de efecto analgésico	Sí
<i>CYP3A4</i> / <i>CYP2C19</i>	Midazolam, diazepam	Sedación excesiva o reacción paradójica (agitación, ansiedad)	Parcial / bajo uso clínico
<i>SCN4A</i> / <i>SCN5A</i> (en estudio)	Bupivacaína, lidocaína	Toxicidad cardíaca o convulsiones por sensibilidad aumentada	Aún no estandarizada

Ejemplos de farmacogenómica aplicada en leucemias agudas

Con *MTHFR* y leucemia aguda

Todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda son tratados con metotrexato en algún momento de su tratamiento. El problema es que para algunos resulta tóxico. Se han identificado variantes génicas del gen *MTHFR* [variantes C677T (rs1801133) y A1298C (rs1801131)] que se han asociado a toxicidad por metotrexato. La búsqueda de portadores de estas variantes es entonces importante (figura 6).

FIGURA 6. TOXICIDAD POR METOTREXATO EN LEUCEMIA



Genotipos distinguibles mediante el uso de un equipo de PCR en tiempo real (discriminación alélica). Cada punto representa el genotipo de un individuo. Se muestra la enotipificación del gen *MTFHR* variante C677T. Interesa el grupo de homocigotos mutantes dado que son los que presentarán toxicidad al metotrexato. Fuente: Unidad de Citogenética del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

Respuesta a 6-Mercaptopurina y farmacogenes TPMT y NUDT15 en leucemia aguda

En pacientes con leucemia aguda, la respuesta a 6-mercaptopurina (6-MP), depende de los farmacogenes *TPMT*² y *NUDT15*³. La 6-MP es parte del esquema obligatorio en el tratamiento de la leucemia aguda. Genotipos homocigotos para *TPMT**2, *3A, *3B o *3C, expresan en el paciente poca o nula actividad de la enzima que codifica, por lo que paciente será pobre metabolizador de la 6-MP. La consecuencia clínica es severa, alto riesgo de mielosupresión y poner en riesgo su vida. De hecho, la FDA recomienda como obligatoria su evaluación *a priori*. Lo anterior resalta la importancia del poder predictivo y personalizado de la farmacogenómica.

Farmacogenómica en leucemias agudas

Con abordajes ómicos se han identificado 23 grupos moleculares de leucemia y seis grupos farmacogenómicos de respuesta a 18 medicamentos usados para leucemia linfoblástica aguda, en función de los biomarcadores genéticos detectados (figura 7). Esto permitirá un manejo personalizado basado en diferencias de sensibilidad (Lee et al., 2022).

Conclusiones

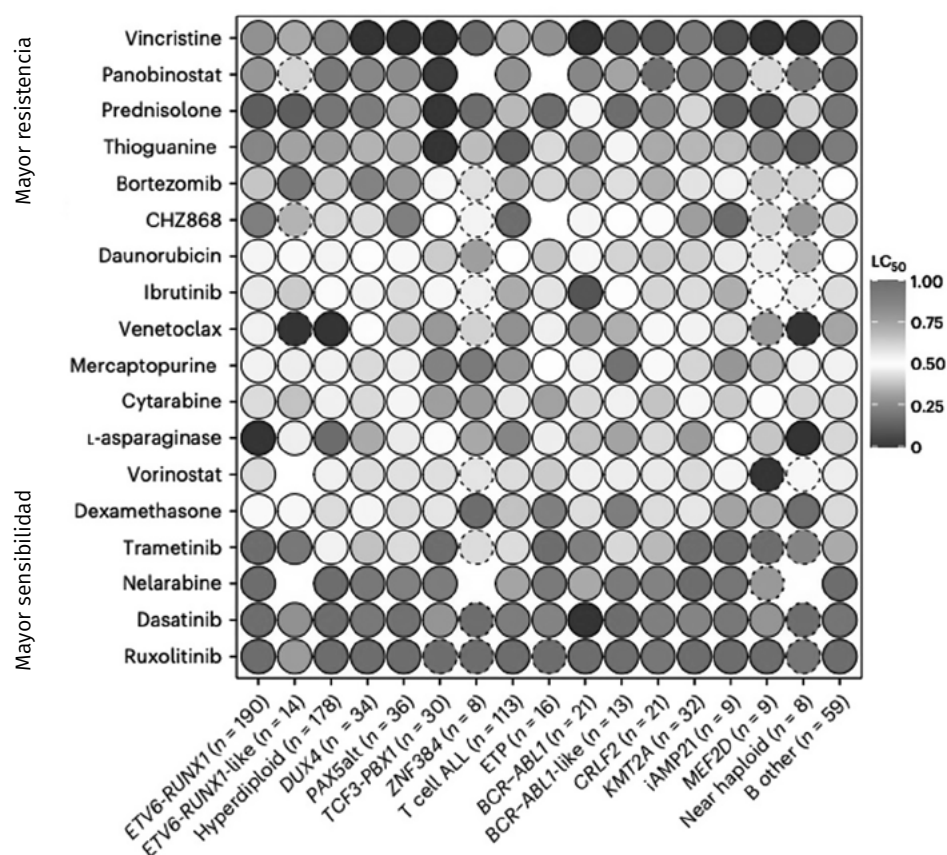
El presente capítulo ha descrito qué es la farmacogenómica y sus paradigmas alternativos a los clásicos de la posología médica. La farmacogenómica hace predictiva y personalizado el tratamiento en medicina y oncología. Todavía hay mucho por hacer dado que solo se han considerado un número reducido de los fármacos conocidos. La farmacogenómica en anestesiología permite avanzar hacia una anestesia de precisión aumentando la seguridad del paciente, mejorando la efectividad de los fármacos y reduciendo los efectos adversos.

.....
² <https://www.pharmgkb.org/gene/PA356>

³ <https://www.pharmgkb.org/gene/PA13963132>

Aunque su implementación clínica enfrenta desafíos como son el costo y la disponibilidad de pruebas, representa una herramienta clave en el futuro de la anestesia moderna. La identificación de variantes farmacogenéticas debe integrarse al consentimiento informado. Las pruebas genéticas preoperatorias pueden evitar muertes prevenibles, pero aún no son estándar en la práctica clínica global debido a varios factores como disponibilidad o costo, por lo que aún son retos pendientes.

FIGURA 7. FÁRMACOS USADOS EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA



Muestran diferencias de sensibilidad por fármaco así como (coordenadas Y), así como por tipo de alteración citogenética presente (coordenadas X) hacia una medicina personalizada. Fuente: Lee et al., 2022.

Referencias

- Caudle, K. E., Dunnenberger, H. M., Freimuth, R. R., Peterson, J. F., Burlison, J. D., Whirl-Carrillo, M., Scott, S. A., Rehm, H. L., Williams, M. S., Klein, T. E., Relling, M. V., y Hoffman, J. M. (2017). Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: Consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genetics in Medicine*, 19(2), 215–223. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.87>
- Ciccarelli, T. J., Nofziger, C., Bagnall, R. D., y Fatkin, D. (2012). Bupivacaine toxicity and cardiac sodium channel mutations. *British Journal of Anaesthesia*, 108(5), 887–888. <https://doi.org/10.1093/bja/aes105>
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). (s.f.). CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. CPIC. <https://cpicpgx.org>
- Dean, L. (2017). Codeine therapy and CYP2D6 genotype. En V. Pratt, H. McLeod, W. Rubinstein, et al. (Eds.), *Medical genetics summaries*. National Center for Biotechnology Information (US). NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100662/>
- Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada. (2017). *Revista Médica de Chile*, 145(4), 479–486. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000400009>
- Farmacogenómica: La medicina personalizada. (2018). *Revista Española de Quimioterapia*, 31(3), 243–248. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2018.07.004>
- GeneReviews®. (s.f.). RYR1-related disorders, butyrylcholinesterase deficiency, SCN5A-related channelopathies. *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
- González-Covarrubias, V., Relling, M. V., Gaedigk, A., Klein, T. E., Caudle, K. E., y Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). (2022). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and opioid therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 112(1), 91–102. <https://doi.org/10.1002/cpt.2435>
- Litman, R. S., y Rosenberg, H. (2005). Malignant hyperthermia: Update on susceptibility testing. *Anesthesiology*, 102(1), 105–112. <https://doi.org/10.1097/00000542-200501000-00018>

- MotherToBaby. (2023). Talidomida. *MotherToBaby*. <https://mothertobaby.org/es/hojas-informativas/talidomida/>
- Pasternack, M., Kuusniemi, K. S., y Niemi, M. (2016). Genetic variations affecting the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioids. *Therapeutic Drug Monitoring*, 38(1), 11–20. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000246>
- PharmGKB. (s.f.). PharmGKB database. *PharmGKB*. <https://www.pharmgkb.org>
- Pharmacogenomics in practice: A review and implementation guide. (2023). *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1189976. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1189976>
- Pharmacogenomics: Relevance and opportunities for clinical practice. (2021). *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(3), 511–517. <https://doi.org/10.1111/bcp.14917>
- Relling, M. V., y Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 526(7573), 343–350. <https://doi.org/10.1038/nature15817>
- Rosenberg, H., Pollock, N., Schiemann, A., Bulger, T., y Stowell, K. (2015). Malignant hyperthermia: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 93. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0310-1>
- Universidad Nacional Autónoma de México. (2020, febrero 11). La tragedia de la talidomida detonó la farmacovigilancia. *UNAM Global*. https://unamglobal.unam.mx/global_revista/la-tragedia-de-la-talidomida-detono-la-farmacovigilancia/
- Whittaker, M. (2010). Clinical consequences of butyrylcholinesterase genetic variants. *Pharmacogenomics*, 11(3), 357–367. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.170>

Tercera sección.

Utilidad clínica del estudio genético en la familia con un miembro afectado de cáncer*

..... *

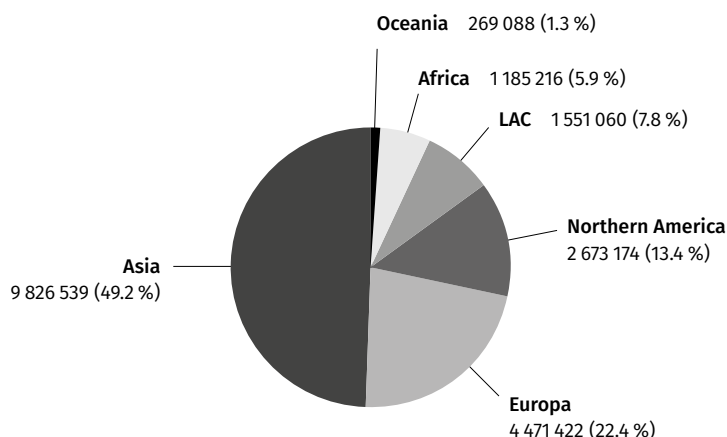
* Cuando a una persona se le da la noticia de que tiene cáncer se generan muchas preguntas, ¿cuál es mi pronóstico? ¿Los miembros de mi familia tendrán también riesgo de desarrollar cáncer? ¿Qué tratamiento es el adecuado y con mayor probabilidad para sanar? ¿Cuál tratamiento tiene menos efectos secundarios? Esta sección explica cómo el abordaje genético contribuye a resolver estas dudas. Sección coordinada por Alejandro Brukman Jiménez.

El cáncer es multifactorial, ¿es el componente genético el factor más importante?

Izabel Maryalexandra Rios Flores
Sinhué Alejandro Brukman Jiménez

El cáncer se ha reportado como la segunda causa más frecuente de muerte a nivel mundial. Lo podemos encontrar en todas las poblaciones del mundo y afecta a las personas sin importar el nivel económico (figura 1). Además, el riesgo a lo largo de la vida de ser diagnosticado con un cáncer invasivo es levemente más elevado en hombres (40.1 %) que en mujeres (38.7 %), lo que podría hablar sobre diferencias en cuanto a la exposición a factores ambiental y a hormonas endógenas, incluyendo la interacción entre estos factores.

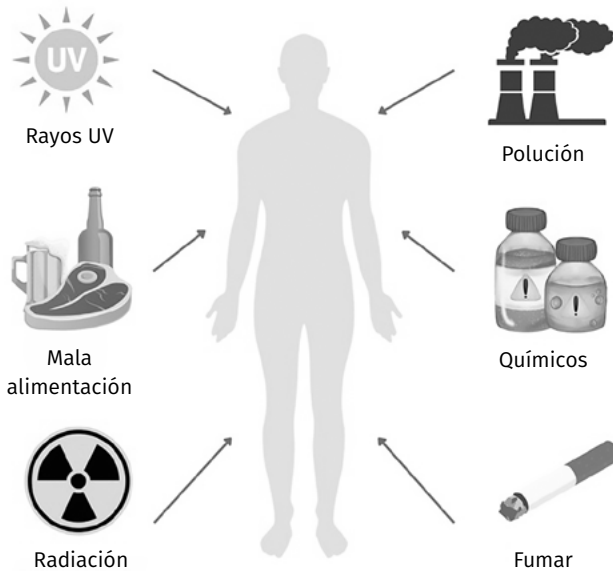
FIGURA 1. INCIDENCIA GLOBAL DE CÁNCER EN AMBOS SEXOS (2022)



Fuente: International Agency for Research on Cancer, 2024.

Se han atribuido factores no genéticos como de riesgo para el desarrollo del cáncer. Dentro de los factores relacionados a estilo de vida se encuentran el ser fumador, consumo de alcohol de forma constante, consumo elevado de carne roja, embutidos y grasas; además del bajo consumo de fibra; la contaminación del aire, ya sea en lugares cerrados o abiertos, al igual que exposición a sustancias químicas y agentes físicos como radiación (figura 2).

FIGURA 2. FACTORES AMBIENTALES Y DIETÉTICOS RELACIONADOS CON RIESGO DE CÁNCER

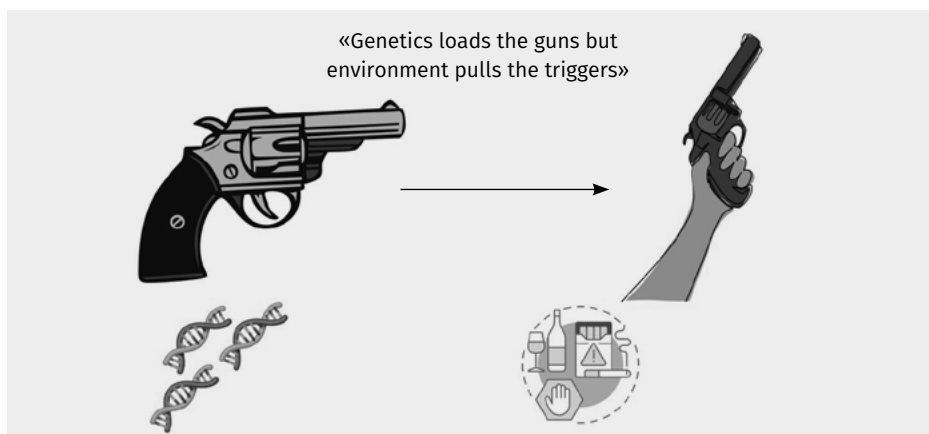


Fuente: elaboración propia.

Por otro lado, se conoce que variantes polimórficas en la información genética están relacionados a la activación de varios procesos biológicos, como lo son la apoptosis, síntesis de reparación del DNA y alteraciones en la metilación, regulación del ciclo celular y transcripción. Los SNP (*Single nucleotide polymorphisms*) son uno de los tipos de variantes genéticas más frecuentes en el genoma humano y aunque los SNP que causan una susceptibilidad al desarrollo del cáncer han sido ampliamente estudiados, su mecanismo es complejo. Tanto estudios epidemiológicos como experimentales han demostrado que las variantes polimórficas tienen un papel importante en la susceptibilidad para cáncer, muchos SNP son causados por mutaciones somáticas que resultan de

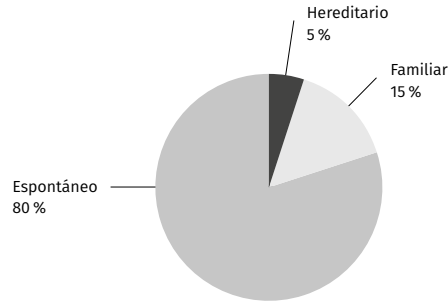
la exposición a factores ambientales que causan estrés celular. Una frase muy difundida en la comunidad científica, es la mostrada en la figura 3: “La genética carga el arma, pero el ambiente jala del gatillo”. Dicha frase, mencionada por Judith Stern, hace hincapié, en este contexto, al indicar que el desarrollo de cáncer no solo resulta de la interacción entre genes diferentes y sus variantes, sino también en la interacción entre genes y ambiente.

FIGURA 3. LA GENÉTICA CARGA EL ARMA, PERO EL AMBIENTE JALA DEL GATILLO



Fuente: elaboración propia.

La gran mayoría de los casos de cáncer son de presentación esporádica (70-80 %), del 10 al 15 % son hereditarios y solamente el 5 al 15 % son familiares (figura 4). En caso de ser un caso de cáncer esporádico, se suele presentar en personas con edad avanzada y se le atribuye la causa a una acumulación de modificaciones o alteraciones genéticas que van ocurriendo a lo largo de la vida del individuo, cómo parte de las exposiciones de riesgo esperado para su contexto de vida. De manera contraria, existen personas que pueden tener una probabilidad distinta al resto de la población de presentar cáncer, presentando un riesgo basal elevado y de causa genética (cáncer hereditario y familiar); esto lo podemos sospechar cuando se identifica una historia personal o familiar de cáncer relacionada con factores genéticos que otorgan susceptibilidad desde el nacimiento del individuo (germinal).

FIGURA 4. FRECUENCIAS DE PRESENTACIÓN DE CÁNCER SEGÚN SU PRESENTACIÓN

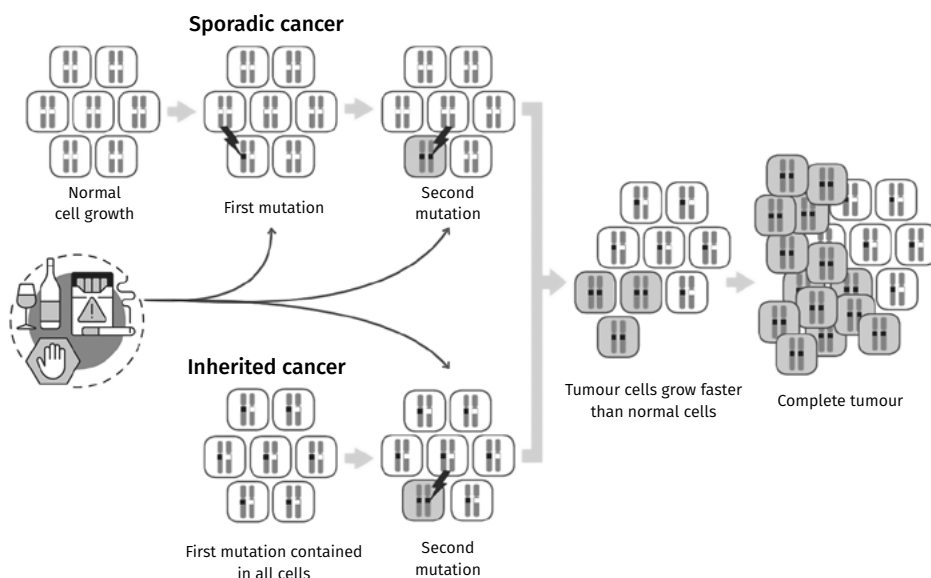
Fuente: Shen et al., 2021.

Aún teniendo o portando un gen afectado, no se debe confundir con qué “el cáncer se heredó”; ya que al transmitir un gen afectado de una generación a otra, lo que se heredó es la susceptibilidad o predisposición genética a desarrollar cáncer. Siguiendo esta lógica, al heredar esa predisposición no significa que la persona necesariamente va a desarrollar un tumor o cáncer, pero sí que tiene un riesgo mayor al observado en el resto de la población general que no porta un gen afectado. Para entender los riesgos de susceptibilidad al cáncer es necesario recurrir a los conceptos fundamentales de la herencia mendeliana, en donde se adopta el modelo de herencia monogénica autosómico dominante para explicar la probabilidad del 50 % de heredar un alelo “afectado” y —con este porcentaje— es suficiente para manifestar una enfermedad. Las personas que portan ese alelo afectado tienen potencial de enfermar. Pero en el caso de cáncer el modelo de la herencia que se aplica para explicar la susceptibilidad es el modelo poligénico en donde se engloba a los modelos de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X.

Las personas sin predisposición genética aumentada nacen con el riesgo promedio de desarrollar cáncer a lo largo de su vida. En estos casos, las alteraciones genéticas se acumulan progresivamente debido a la exposición a agentes ambientales como la radiación UV y otras formas de radiación, una dieta inadecuada, entre otros factores. Estas exposiciones pueden provocar una primera mutación en ciertas células (figura 5) y, con el tiempo, la acumulación de factores adicionales puede llevar a una segunda mutación en el mismo gen, lo que finalmente desencadena la formación de cáncer en tejidos específicos.

Por el contrario, las personas con mayor predisposición genética al nacer (por herencia de variantes en genes de riesgo) requieren una menor exposición a factores ambientales para desarrollar cáncer. En estos casos, la enfermedad puede manifestarse a edades más tempranas y afectar múltiples tejidos, ya que su riesgo basal ya está elevado desde el inicio.

FIGURA 5. FACTORES AMBIENTALES, DIETÉTICOS Y EL AUMENTO DE RIESGO EN DIFERENTES ETAPAS DE RIESGO DE CÁNCER



Fuente: elaboración propia.

La vinculación que existe entre las variantes genéticas y la susceptibilidad a presentar cáncer se ha demostrado desde las décadas 1940 y 1950, desde el punto de vista epidemiológico, se pudieron observar patrones relacionados a la presencia de cáncer entre miembros de una misma familia que comparten ancestros en común.

Entonces, ¿qué puntos se deberían evaluar para saber si estamos en presencia de un paciente con cáncer hereditario?:

Varios miembros de una misma familia afectados con un mismo tipo de cáncer.

- ♦ Dos o más familiares de primer grado diagnosticados con cáncer.
- ♦ Una persona afectada por más de un tipo de cáncer.
- ♦ Presencia de cáncer en uno de los miembros de la familia antes de los 50 años de edad.
- ♦ Uno o más miembros de la familia afectados de un cáncer poco común para su edad.

A pesar de tener todas estas características para evaluar en el cáncer hereditario, no siempre es sencillo poderlos reconocer por el patrón de herencia, ya que es necesario tomar en cuenta los fenómenos básicos y primordiales en genética, cómo lo son: penetrancia incompleta, y expresividad variable. Ambos fenómenos pueden obstaculizar la sospecha de cáncer hereditario al enmascarar los fenotipos encontrados en cada miembro de una familia afectada.

Como ya se mencionó, en un individuo con predisposición a presentar cáncer, lo más común es que se presente el tumor a una edad más temprana que en los casos de cáncer esporádico (personas sin riesgo genético alto), pero también suelen encontrarse tumores con múltiples localizaciones (multifocales) o bilaterales. Al encontrar varios casos en una misma familia no siempre estará relacionado con una base genética, en ocasiones pueden estar presentes factores ambientales que aumentan esta incidencia dentro de la familia.

Herencia multifactorial en el cáncer familiar

La herencia multifactorial es cuando un rasgo o condición es originado por múltiples genes con efecto aditivo y factores ambientales. Esto es muy relevante para muchos tipos de cáncer familiar, que no siguen el comportamiento mendeliano.

1. Interacción genética-ambiental: en el cáncer familiar, las personas pueden heredar una predisposición genética (como mutaciones en genes de reparación del DNA, por ejemplo APC para cáncer colorrectal familiar) y además, estar expuestas a factores ambientales (como el tabaco, dieta o radiación) que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad.

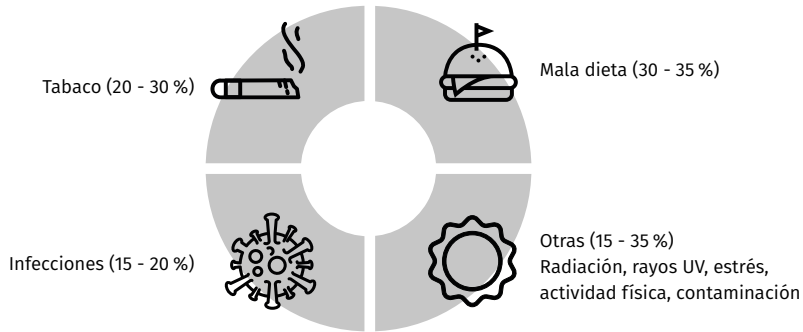
2. Cánceres multifactoriales comunes: tipos de cáncer como el cáncer de mama, cáncer de próstata, y cáncer de colon tienen un componente hereditario, pero son influenciados por una combinación de múltiples variantes genéticas de bajo riesgo y factores ambientales. Estos no siguen un patrón mendeliano claro, sino que el riesgo se acumula a medida que más variantes de riesgo interactúan con el ambiente.

Cáncer hereditario vs. cáncer familiar

- ◇ Cáncer hereditario: en estos casos, las mutaciones se heredan de manera directa y específica dentro de una familia, se segregan de manera mendeliana, a menudo con una fuerte predisposición a desarrollar ciertos tipos de cáncer a una edad temprana. Ejemplos incluyen el síndrome Lynch, BRCA1/BRCA2, y síndrome Li-Fraumeni.
- ◇ Cáncer familiar: aquí, la historia familiar de cáncer sugiere un riesgo elevado, pero no necesariamente hay una mutación genética específica identificada, es decir no se presenta una herencia mendeliana si no con las características de herencia multifactorial. Este tipo de cáncer puede involucrar una combinación de predisposición genética heredada y factores ambientales que se transmiten a lo largo de varias generaciones, en este caso los familiares no suelen ser de primer grado.

Estudios realizados previamente han demostrado que las muertes por cáncer se deben en su mayoría a riesgos diferentes a los causantes del propio cáncer, como lo es el empeoramiento del cuadro clínico al consumir tabaco, una mala dieta, infecciones no tratadas a tiempo, entre otras. En su gran mayoría los causantes de muerte, tienen en común el contribuyente proinflamatorio que causan al cuerpo (figura 6). Por lo anterior, también es importante tomar en cuenta que los factores ambientales juegan un papel importante no solamente en el aumento del riesgo de tener cáncer, sino también en el riesgo de aumentar las complicaciones en pacientes con cáncer.

FIGURA 6. CAUSAS DE MUERTES RELACIONADAS A CÁNCER



Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

- ♦ Los principios mendelianos son importantes cuando se heredan mutaciones específicas que predisponen al cáncer (dominante, recesiva o ligada al cromosoma X).
- ♦ En cáncer esporádico, los factores ambientales son determinantes primarios.
- ♦ En el cáncer familiar, los factores ambientales interactúan con múltiples genes de bajo riesgo.
- ♦ En cáncer hereditario, aunque la genética domina, el ambiente puede modificar la expresión clínica.

Referencias

Al Harthi, F. S., Qari, A., Edress, A., Imtiaz, F., Alhaj, H., Elango, R. y Alkuraya, F. S. (2020). Familial/inherited cancer syndrome: A focus on the highly consanguineous Arab population. *NPJ Genomic Medicine*, 5, 3. <https://doi.org/10.1038/s41525-019-0110-y>

- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., y Bray, F. (2024). *Global Cancer Observatory: Cancer today*. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.who.int/today>
- Fletcher, O., y Houlston, R. S. (2010). Architecture of inherited susceptibility to common cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10(5), 353–361. <https://doi.org/10.1038/nrc2840>
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., y Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 60(5), 277–300. <https://doi.org/10.3322/caac.20073>
- Lanting, C. I., de Vroome, E. M., Elias, S. G., van den Brandt, P. A., van Leeuwen, F. E., Kampman, E., Kiemeny, L. A., Peeters, P. H., de Vries, E., y Bausch-Goldbohm, R. A. (2014). Bijdrage van leefstijlfactoren aan kanker: Secundaire analyse van Nederlandse gegevens voor 2010 met een voorspelling voor 2020 [Contribution of lifestyle factors to cancer: Secondary analysis of Dutch data over 2010 and a projection for 2020]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 159, A8085. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515397>
- Mbemi, A., Khanna, S., Njiki, S., Yedjou, C. G., y Tchounwou, P. B. (2020). Impact of gene–environment interactions on cancer development. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), 8089. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218089>
- Nagy, R., Sweet, K., y Eng, C. (2004). Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*, 23(38), 6445–6470. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207714>
- White, R., Lalouel, J. M., Leppert, M., Lathrop, M., Nakamura, Y., y O’Connell, P. (1989). Linkage maps of human chromosomes. *Genome*, 31(2), 1066–1072. <https://doi.org/10.1139/g89-183>

Principios mendelianos en el estudio del riesgo de cáncer familiar a partir de uno o más afectados de cáncer

Lucina Bobadilla Morales

Idalid Cuero Quezada

Sinhué Alejandro Brukman Jiménez

Principios mendelianos

Conviene comprender los siguientes conceptos antes de abordar el tema de este capítulo. Existe una unidad de herencia, el gen. Existen 24 000 genes diferentes conformando un genoma. Poseemos dos genomas en cada célula de nuestro cuerpo (citológicamente: 23 pares de cromosomas), por lo tanto tenemos dos versiones de cada gen (alelos paterno y materno), conformando un genotipo que es la manera en que expresan los genes, de allí que el gen es no solo una unidad de herencia, sino también de expresión.

Los genes se heredan al azar. Los alelos miembros de un genotipo y de un genoma, se separan aleatoriamente en la meiosis para segregarse a los gametos; los alelos de un *loci* al separarse los cromosomas en meiosis; y los alelos de un mismo cromosoma mediante el entrecruzamiento aseguran la segregación aleatoria de todos los alelos (genes) del individuo formando nuevas combinaciones genéticas en cada gameto (como señalan las leyes de Mendel). Se asegura la formación de diferentes genotipos mediante el entrecruzamiento homólogo. La consecuencia es que solo uno de los alelos de cada genotipo se heredará aleatoriamente a la siguiente generación. En un genoma haploide contenido en el gameto que al fecundar restablecerá aleatoriamente los genotipos diploides en la descendencia. Todas las células derivadas clonalmente de este cigoto,

contendrán entonces los 24 000 genotipos o unidades de expresión, conocido como genoma germinal.

La expresión de los genes no siempre sigue reglas simples. Cada genotipo es capaz de expresar un fenotipo. De manera reduccionista corresponde al dogma central de la biología molecular clásico pero incorporando el concepto que un producto de expresión si bien en principio es molecular, puede manifestarse en cada nivel de organización desde molécula a organismo o incluso derivado de su interacción con el entorno. Los dos tipos de expresión más comunes son: el fenotipo dominante donde —por lo general— es suficiente que uno de los alelos se exprese, como el gen *BRCA1*; y el fenotipo recesivo, en el cual se requiere que ambos alelos se expresen de la misma manera, como el gen *RB1*. Hay muchas más reglas que abonan a la complejidad del cáncer además de la influencia poligénica, epigenética y ambiental, lo que complica su estudio.

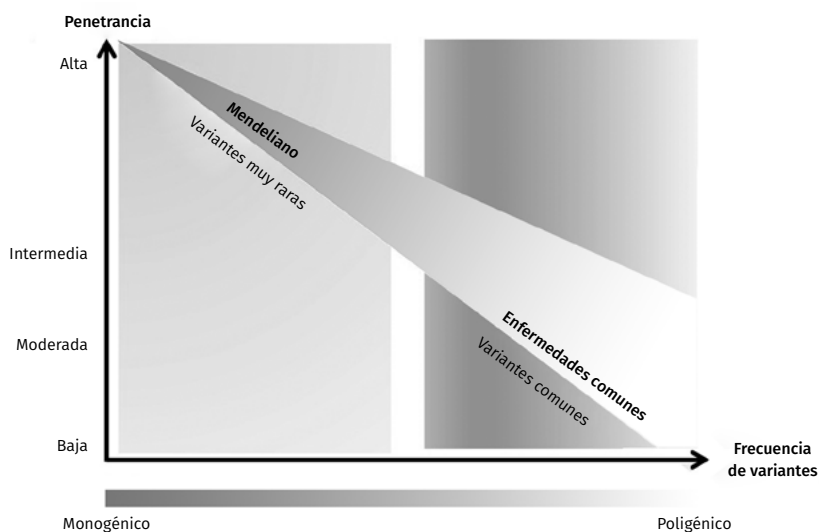
Modelos monogénicos vs. poligénicos

En familias afectadas por ciertos tipos de tumores, los genes de alta susceptibilidad a cáncer pueden explicar un porcentaje del total de casos, veamos el ejemplo de los clásicos genes de alta susceptibilidad (*BRCA1* y *BRCA2*) en familias con casos de cáncer de ovario y mama, en el que la presencia de variantes en estos genes se encuentra solamente en un 25 % de las familias afectadas, dejando hasta un 75 % sin variantes patogénicas (mutaciones) que los expliquen (Rahman, 2007). Esto mismo se puede encontrar con muchos genes involucrados con cáncer familiar, como el caso de la neoplasia endocrina múltiple, la cual se relaciona con variantes en el gen *RET* pero las mutaciones en este protooncogen, solo explican el 95 % de los casos familiares (Wells et al., 2015).

No en todos los casos vamos a poder encontrar a un solo gen causante de la predisposición a cáncer, existen muchos casos de en los que se necesita cambiar la estrategia de búsqueda de factores genéticos que respondan a esta pregunta relacionada a la susceptibilidad hereditaria. Para abordarlo es necesario pensar en esas mutaciones que tienden a ser segregadas (compartidas) entre los miembros de la familia, a esto se le conoce como estudios de ligamiento. Así se ha logrado describir a alelos de alta penetrancia (concordancia entre el

genotipo y el fenotipo), que al ser segregados de una generación a otra, siguen un modelo de herencia mendeliana. Encontrar la relación entre genes y la susceptibilidad a cáncer explica solamente una pequeña proporción de los casos de cáncer hereditario (5 % a 10 %); en el resto de casos de cáncer no responden a este modelo monogénico. Por lo tanto, el resto de casos de susceptibilidad a cáncer se explican por el modelo poligénico. En este modelo es importante la sumatoria del efecto que tiene cada uno de los alelos que se están transmitiendo, ya que cada uno aporta un riesgo de manera individual. Dentro de este modelo se engloba a los alelos poco frecuentes de penetrancia moderada y los alelos frecuentes de baja penetrancia.

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN DEL EFECTO DE LOS GENES DE ALTA, INTERMEDIA Y BAJA PENETRANCIA, Y SU RELACIÓN CON LA FRECUENCIA DE APARICIÓN DE VARIANTES GÉNICAS EN ENFERMEDADES COMUNES Y ENFERMEDADES POCO FRECUENTES



Fuente: elaboración propia.

Para poder obtener información de muchos genes de manera simultánea que se puedan asociar a cáncer es necesario recurrir a estudios con secuenciación masiva (ver apartado de técnicas de abordaje masivos).

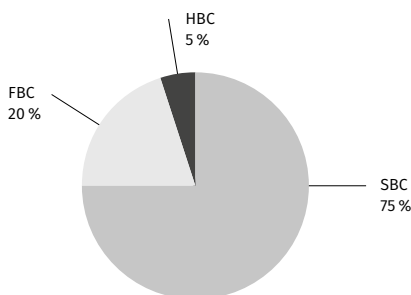
Genes de alta penetrancia

Existen casos de individuos que portan genes que en conjunto confieren un riesgo relativo elevado de presentar cáncer, a este conjunto de genes se les conoce como genes de alta penetrancia. La identificación de estos genes se comenzó a abordar a principio de la década 1990 y consistía en la identificación de genes supresores de tumores que por si solos no explicaban la presencia de cáncer, pero se podían observar patrones de herencia entre familiares o grupos poblacionales. Veámoslo con el ejemplo del cáncer de mama.

El cáncer de mama (BC) se presenta de manera epidemiológica en 3 modelos distintos:

1. Cáncer de mama esporádico (SBC)
2. Cáncer de mama hereditario (HBC)
3. Cáncer de mama familiar (FBC).

FIGURA 2. PROPORCIÓN DE LAS 3 CATEGORÍAS DE CÁNCER DE MAMA



HBC: Cáncer de mama hereditario. FBC: Cáncer de mama familiar. SBC: Cáncer de mama esporádico. Fuente: Shen et al., 2021.

Se puede pensar que el HBC y el FBC son lo mismo, pero el HBC difiere del FBC; el HBC se refiere únicamente a pacientes con BC con factores genéticos definidos, lo que representa aproximadamente del 5 % al 10 % de los BC (ver tabla 1). Alrededor del 10 % al 15 % de los HBC tienen antecedentes familiares positivos (FH) (figura 2). Pero la diferencia radica en que el FBC es un subconjunto de BC dentro de una familia, donde la causa genética subyacente no se conoce por completo. La incidencia de BC dentro de una familia se debe principalmente a factores genéticos y en parte a factores ambientales, es decir

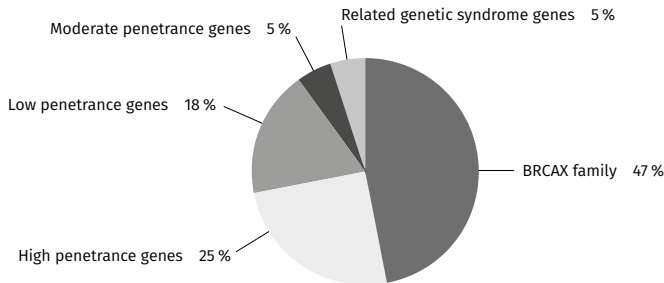
el cáncer hereditario tiene una herencia mendeliana, mientras que el cáncer familiar tiene una herencia multifactorial y el esporádico es simplemente consecuencia del azar (Shen et al., 2021).

TABLA 1. *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *SKT11* PERTENECEN A LA CATEGORÍA DE GENES DE ALTA PENETRANCIA Y ESTÁN RELACIONADOS CON SÍNDROMES GENÉTICOS

PENETRANCIA	GEN
Alta penetrancia (raros)	<i>BRCA1/BRCA2</i>
Relacionados con síndromes genéticos	<i>PALBB2/FANCN</i> , <i>TP53</i> , <i>PTEN</i> , <i>CDH1</i> , <i>SKT11</i> , <i>NF1</i> , <i>CJEK2</i> , <i>ATM</i> , <i>NBN</i> , <i>RAD51C/D</i> , <i>MLH1</i>
Baja penetrancia (comunes)	<i>MSH2</i> , <i>MSH6</i>

Fuente: elaboración propia.

FIGURA 3. PROPORCIÓN DE DIVERSAS MUTACIONES GENÉTICAS EN LOS FBC



Los casos familiares de cáncer de mama sin hallazgo de mutaciones en *BRCA1/2* (BRCAX), representan hasta un 47 % de los casos. Fuente: Shen et al., 2021.

Hasta la fecha se han identificado múltiples genes asociados con el FBC. Las mutaciones del gen *BRCA1/2* son consideradas como genes de alta penetrancia, representan el 5 % de los genes mutantes del BC y pueden conducir al 16 % al 25 % de los casos de FBC. Además, los genes mutantes asociados con síndromes genéticos, como *TP53*, *PTEN*, *STK11* y *CDH1*, representan el 5 % del riesgo de FBC. Las mutaciones en genes de penetrancia moderada, como las mutaciones del gen *ATM*, también representan aproximadamente el 5 % del riesgo de FBC.

Más de 180 genes de baja penetrancia representan aproximadamente el 18 % del riesgo de FBC. Sin embargo, los FBC restantes no mostraron mutaciones en ninguno de estos genes y, por lo tanto, se clasificaron como BC BRCA1/2 -negativo, de alto riesgo). Este tipo de FBC puede portar una o múltiples mutaciones genéticas no identificadas (figura 3).

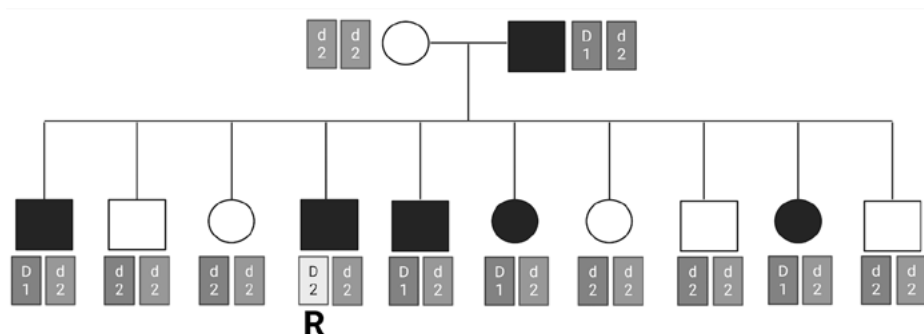
Para todos los casos que no encuentran una respuesta en la búsqueda de genes de alta penetrancia ante la presencia de un fenotipo específico o un rasgo que justifique el riesgo de cáncer, se propuso recurrir a estudios de asociación entre un gen o un conjunto de genes y su relación con cáncer (tabla 1).

Esta observación fue posible por los estudios de ligamiento. Estos estudios se realizan para tratar de ubicar la posición dentro de un cromosoma (*locus*) de un gen que podría ser el causante de una enfermedad, esto en relación a por lo menos un marcador genético, preferentemente varios marcadores. Para poder comprender esta propuesta, es necesario utilizar un modelo poligénico basado en el principio de la cosegregación de distintas regiones cromosómica que al tener una proximidad suficiente, se heredarán juntas entre una generación y otra.

Para determinar estas distancias se pueden medir en centimorgans (cM) el cual es una unidad de medida que corresponde a una distancia física, la cual se cuantifica en 1 millón de bases por cada 1 cM. Por lo tanto, mientras los centimorgan entre los diferentes *loci* de interés, aumentan, la posibilidad de segregarse juntos disminuye.

Una de las metodologías más utilizadas para describir el ligamiento entre genes es el *lod score* (Morton, 1955); la puntuación lod es el logaritmo del cociente de probabilidad que resulta de observar un conjunto particular de datos familiares bajo una hipótesis alternativa específica de vinculación relativa a la hipótesis nula de no vinculación entre la enfermedad y los *loci* marcadores ($H_0: \theta = 1/2$). Suena complejo, pero de forma más sencilla: *Lod score* (o logaritmo de las probabilidades) es una estimación estadística de la probabilidad relativa de que dos *loci* (por ejemplo, un gen asociado a una enfermedad y otra secuencia de interés, como una variante u otro gen) estén ubicados cerca uno del otro en un cromosoma y, por lo tanto, sea probable que se hereden juntos. Suele ser aplicado en el análisis de pedigrees complejos para determinar el ligamiento entre rasgos mendelianos (o entre un rasgo y un marcador, o entre dos marcadores).

FIGURA 4. EL PEDRIGEE



El pedigree muestra la segregación de un locus de rasgo autosómico dominante raro (D/d, donde D es el alelo causal) con penetrancia completa y ausencia de fenocopias (es decir, los individuos portadores de los genotipos Dd o DD están afectados y los individuos portadores del genotipo dd no están afectados) y un marcador informativo (1/2). La madre (círculo superior) no es informativa para el ligamento. Como se conoce la fase, podemos contar el número de recombinantes k (que es 1 y se denota R) de $n = 10$ meiosis. La probabilidad del pedigree es $L(\theta) = \theta^k (1-\theta)^{n-k} = \theta(1-\theta)^9$. La probabilidad del pedigrí bajo la hipótesis nula es $L(0.5) = (0.5)^{10}$. La estimación de máxima verosimilitud de θ es fácil de calcular ya que $k/n = 1/10$ y la puntuación lod es $\text{lod} = \log_{10}(0.1(1-0.1)^9/0.5^{10}) = 1.6$. Los resultados del análisis de ligamiento basado en modelos se presentan en tablas de puntuación lod en las que se tabulan las puntuaciones lod para una serie de fracciones de recombinación de 0 a 0.5. Fuente: Aurelie et al., 2010.

Básicamente se refiere a la puntuación LOD cómo el logaritmo de las probabilidades, asumiendo así que un valor LOD elevado se refiere a una alta probabilidad de que los *loci* estudiados están ligados y una puntuación LOD baja indica una menor probabilidad de ligamiento, se refiere LOD mayor a 4 se asume con una probabilidad mayor al 99 % de que se segregan juntos. Realizando una analogía, es similar a decir que la probabilidad de que en un juego de fútbol entre un equipo local poco conocido contra un equipo como la selección de Argentina, las apuestas estarían 3:1 a favor de equipo Argentina en contra del local, con la probabilidad mayor al 99 % de que gane el partido la selección de Argentina.

Modelos poligénicos

El uso del término poligénico se ha empleado para hablar de múltiples genes que explican la aparición de una enfermedad con un componente primordialmente genético. Los efectos ocasionados por la combinación de estos genes con factores ambientales pueden desencadenar enfermedades multifactoriales, como lo

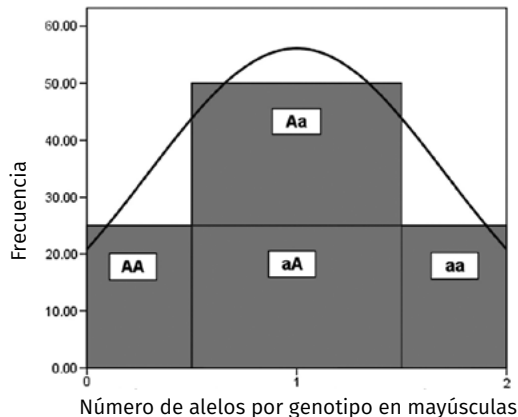
son el cáncer. Entonces, el cáncer al ser multifactorial puede ser causado por el efecto simultáneo de la acción de los genes y del medio ambiente.

La valoración del efecto de los genes en los modelos poligénicos, no es dicotómico (afectado/no afectado), se basa en un modelo cuantitativo el cual hace las mediciones de riesgo basado en escalas continuas. En esta escala continua, se pueden clasificar los genes que tienen mayor efecto que otros. Los modelos poligénicos más empleados son los propuestos por Fisher el cual aplica los análisis de variantes y su efecto aditivo generando modelos Gaussianos (que describen la normalidad) esto permite catalogar a los genes involucrados con la aparición de cáncer como genes de alto riesgo y genes de bajo riesgo.

Para poder ilustrar el modelo poligénico, imaginemos (de manera muy simplificada) que un rasgo cuantitativo, por ejemplo el antígeno prostático específico, está determinado por un único gen con dos alelos codominantes 1, A y a, que tienen la misma frecuencia ($p=0,50$). Supongamos que los individuos con un alelo A tienden a tener un valor más bajo del rasgo, y los individuos con un alelo a tienden a tener un valor más alto del rasgo. Si a tiene un efecto aditivo, entonces hay tres grupos fenotípicos distintos:

- ♦ Alto (2)
- ♦ Intermedio (1)
- ♦ Bajo (0)

FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN ESPERADA DEL FENOTIPO PARA UN RASGO CON UN LOCUS CAUSAL ÚNICO CON UNA FRECUENCIA ALÉLICA DEL 50 % Y EN EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG

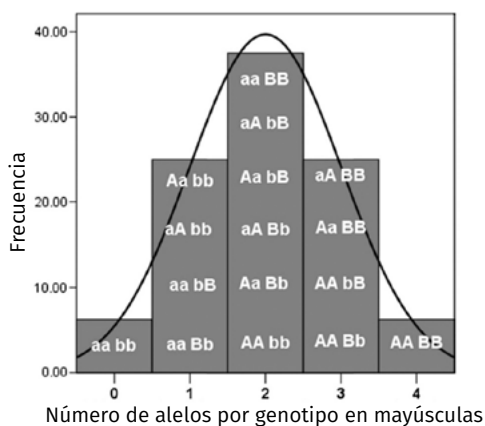


Fuente: Fialkowski, 2019.

Si las frecuencias alélicas de A ya son ambas de 0,50, se espera que el 25 % de los individuos sean aa y tengan un valor de antígeno prostático alto el 50 % sean Aa y tengan un antígeno prostático moderado y el 25 % sean AA y tenga antígeno prostático bajo. La siguiente figura muestra la distribución del rasgo en una población.

Pero en los modelos de genes de baja penetrancia, recordemos que no podemos resolver el cálculo de riesgo con un solo *locus*, ya que siguen un modelo poligénico; por lo tanto debemos sumar otros *loci* para poder observar el efecto aditivo que tienen entre sí y el aumento. En la siguiente figura se observa cómo se comienzan a distribuir los genotipos posibles, un gen representado con A/a para cada variante alélica y un gen B/b para cada una de sus variantes:

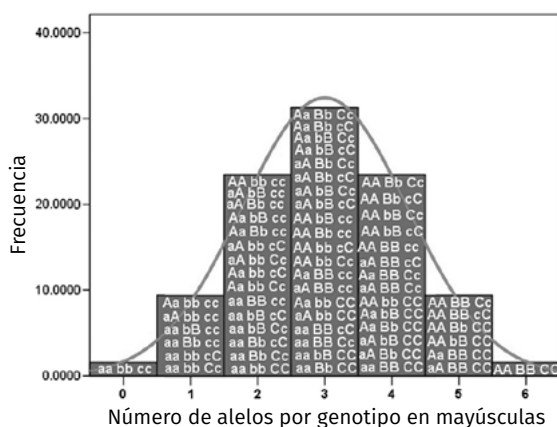
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN ESPERADA DEL FENOTIPO PARA UN RASGO CON DOS *LOCI* CAUSALES DE SEGREGACIÓN INDEPENDIENTE DE IGUAL EFECTO Y FRECUENCIA ALÉLICA



Fuente: Fialkowski, 2019.

El modelo Gaussiano que tiende a formar esta campana de normalidad se comienza a hacer más evidente mientras más genes y sus variantes alélicas vamos agregando. En la figura 7 podemos observar la tendencia formada por las frecuencias presentes para 3 genes y sus variantes alélicas (A/a, B/b y C/c).

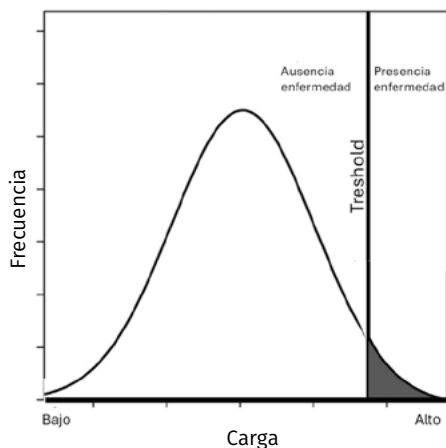
FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN ESPERADA DEL FENOTIPO PARA UN RASGO CON TRES LOCI CAUSALES DE SEGREGACIÓN INDEPENDIENTE DE IGUAL EFECTO Y FRECUENCIA ALÉLICA



Fuente: Fialkowski, 2019.

Ahora que podemos visualizar el riesgo de presentar cáncer en un modelo poligénico, podemos definir la aplicación de este modelo en el siguiente gráfico, en el que basado en la observación y las pruebas estadísticas de asociación entre genes y la presencia de algún tipo de cáncer, nos permite hipotetizar un *threshold of liability* o umbral de riesgo, el cual debe ser superado para poder presentar la enfermedad estudiada (figura 8).

FIGURA 8. EJEMPLO DE GRÁFICO DE DISTRIBUCIÓN DE RIESGO

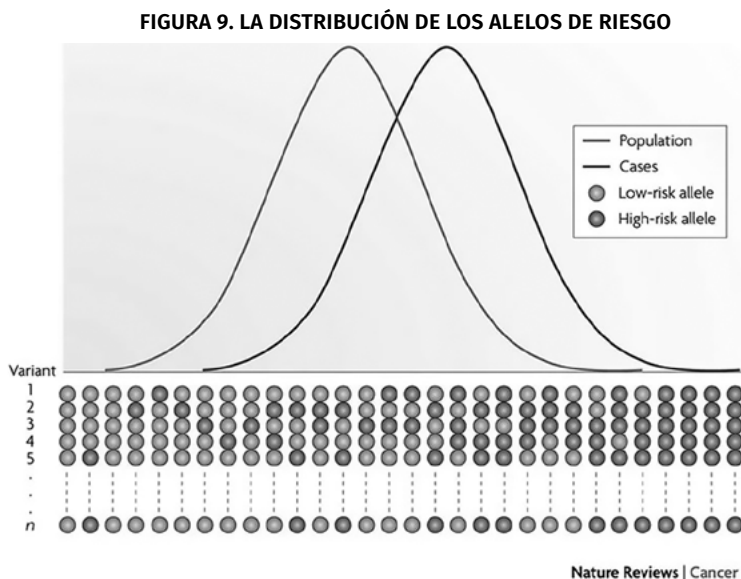


Para poder presentar la enfermedad debe ser superado el umbral, representado como Threshold. Fuente: Fialkowski, 2019.

Conclusiones

La mayoría de los casos de cáncer hereditario no se pueden explicar por la presencia de solo un gen, por lo tanto se requiere la presencia de variantes génicas en múltiples genes que pueden ser causantes de la mayoría del riesgo observado en la población. Por lo tanto debemos considerar tanto los genes de alta penetrancia (variantes génicas raras), como los genes de moderada y baja penetrancia, en el que cada gen aporta un riesgo individual, pero es importante la sumatoria de todos para poder predecir un riesgo asociado a estas variantes (figura 9).

Resumiendo podemos asumir que los riesgos de cancer familiar multifactorial dependeran del grado de parentesco, del porcentaje de genes en común, del numero de afectados en la familia, de la gravedad de la enfermedad, la edad de aparición y del sexo afectado, con todos esos parametros de debe personalizar el calculo de riesgo para cada individuo.



La distribución de los alelos de riesgo sigue una distribución normal tanto en los casos como en los controles, con un desplazamiento hacia un mayor número de alelos de riesgo en los casos. Debajo de las curvas se indica la proporción de alelos asociados a un mayor (oscuro) y menor (más claro) riesgo de cáncer en cada individuo. Se prevé que los individuos con un riesgo muy bajo de desarrollar cáncer serán portadores principalmente de alelos de bajo riesgo, mientras que en el caso de los individuos con un riesgo elevado ocurrirá lo contrario. Fuente: Fletcher et al., 2010.

Referencias

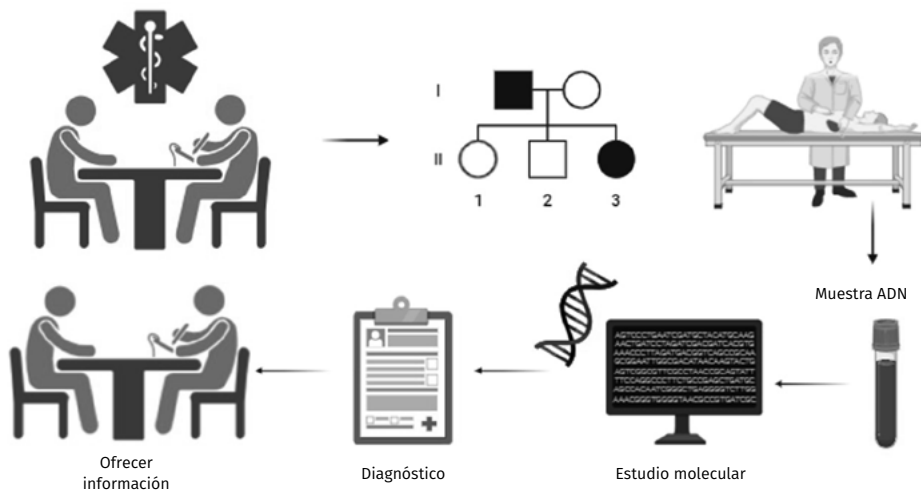
- Cobat, A., Orlova, M., Alcaïs, A., y Schurr, E. (2010). Genetics of susceptibility and resistance to infection. *Methods in microbiology*, 37. Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0580-9517\(10\)37004-8](https://doi.org/10.1016/S0580-9517(10)37004-8)
- Duarte, C. W., Vaughan, L. K., Beasley, T. M., y Tiwari, H. K. (2013). Multifactorial inheritance and complex diseases. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-383834-6.00014-8>
- Fletcher, O., y Houlston, R. (2010). Architecture of inherited susceptibility to common cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10(5), 353–361. <https://doi.org/10.1038/nrc284>
- Morton, N. E. (1956). The detection and estimation of linkage between the genes for elliptocytosis and the Rh blood type. *American Journal of Human Genetics*, 8(1), 80–96.
- Nagy, R., Sweet, K., y Eng, C. (2004). Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*, 23(38), 6445–6470. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207714>
- Rahman, N., Seal, S., Thompson, D., Kelly, P., Renwick, A., Elliott, A., Reid, S., Spanova, K., Barfoot, R., Chagtai, T., Jayatilake, H., McGuffog, L., Hanks, S., Evans, D. G., Eccles, D., Easton, D. F., y Stratton, M. R. (2007). PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nature Genetics*, 39(2), 165–167. <https://doi.org/10.1038/ng1959>.
- Shen, L., Zhang, S., Wang, K., y Wang, X. (2021). Familial breast cancer: Disease-related gene mutations and screening strategies for Chinese population. *Frontiers in Oncology*, 11, 740227. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.740227>
- Wells, S. A., Jr, Asa, S. L., Dralle, H., Elisei, R., Evans, D. B., Gagel, R. F., Lee, N., Machens, A., Moley, J. F., Pacini, F., Raue, F., Frank-Raue, K., Robinson, B., Rosenthal, M. S., Santoro, M., Schlumberger, M., Shah, M., Waguespack, S. G., y American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma (2015). Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 25(6), 567–610. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>

Asesoramiento genético y riesgo de cáncer en familiares de individuos con cáncer

Ana Fátima Martínez Torres
Renée Ximena Rivera Urrutia
Lucina Bobadilla Morales

El asesoramiento genético es un proceso que brinda información y orientación a personas con riesgo de desarrollar o presentar un trastorno genético que conlleva una mayor predisposición al cáncer. Este acompañamiento incluye orientación médica y psicológica para el paciente y su familia, abarcando todas las implicaciones relacionadas con una alteración genética y su impacto en la familia.

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN DEL PROCESO DE ASESORAMIENTO GENÉTICO



Aquí se muestra el asesoramiento en el contexto de síndromes de cáncer hereditario desde la primera consulta hasta la entrega de resultados y asesoramiento postprueba. Fuente: elaboración propia.

Al tratarse de un proceso, requiere de varias consultas en las que se actualiza la información y se realiza un seguimiento integral. En la consulta inicial, se identifican individuos o familias con sospecha de un síndrome de cáncer hereditario, a partir de antecedentes personales y familiares, lo que permite estimar el riesgo con mayor precisión. A partir de esta evaluación, se debe realizar un árbol genealógico y considerar la necesidad de pruebas moleculares, seleccionando e interpretando las más adecuadas, con el fin de elaborar un plan de vigilancia clínica personalizado (figura 1).

En las consultas subsecuentes, se detallan los riesgos personales y familiares en función de la presencia o ausencia de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes relacionados con susceptibilidad hereditaria al cáncer (alta, media o baja). Además, se abordan estrategias de prevención, seguimiento y tratamiento, brindando una guía clara y continua durante todo el proceso. Este enfoque permite al paciente comprender mejor su condición genética y sus implicaciones a largo plazo.

Identificación de individuos y familias de riesgo

Es esencial reconocer a los individuos y familias que podrían estar afectados por un síndrome de cáncer hereditario, ya que presentan un riesgo significativamente mayor en comparación con la población general. Para ello, se consideran diversos factores de riesgo o “banderas rojas” que permiten identificar a los pacientes que son candidatos a estudios moleculares o que cumplen con los criterios para realizarlos (tabla 2).

En la primera consulta médica, se llevará a cabo la elaboración de la historia clínica completa, la cual deberá incluir la genealogía de un mínimo de tres generaciones. Se sugiere indagar sobre los antecedentes relevantes relacionados con cáncer, tales como ancestría, familiares afectados, edad de diagnóstico y tipo de cáncer, bilateralidad, múltiples cánceres primarios en un solo individuo y tipo histopatológico específico. A continuación, se llevará a cabo la exploración física completa y a detalle, considerando que diversos síndromes de cáncer hereditario pueden manifestarse con dismorfias o hallazgos significativos durante la evaluación física. Se recomienda que esta primera consulta no cuente con

un límite de tiempo y que se evalúe a la par la percepción, motivación y expectativas del paciente para identificar de forma temprana posibles dificultades en la adaptación.

A partir del interrogatorio clínico, se podrá caracterizar al individuo o familia en un estrato de riesgo determinado. Las familias de riesgo bajo se caracterizan por presentar pocos casos de cáncer, generalmente no relacionados entre sí, sin un patrón de herencia reconocible y sin cumplir criterios diagnósticos para algún síndrome de cáncer hereditario conocido. En estos casos, se considera que el riesgo de desarrollar cáncer es similar al de la población general. Las familias de riesgo moderado muestran cierta agrupación de casos de cáncer relacionados, aunque sin seguir un patrón hereditario mendeliano claro ni cumplir con los criterios establecidos para un síndrome específico. Por último, las familias de alto riesgo presentan un patrón clínico altamente sugestivo de un síndrome de cáncer hereditario, ya sea por la presencia de múltiples individuos afectados, diagnósticos en edades tempranas o porque cumplen con criterios clínicos definidos para alguna entidad genética conocida.

Una vez estratificado el riesgo y a modo de introducción, se brindará a todos los pacientes una explicación clara y detallada sobre los conceptos de cáncer esporádico y síndromes de cáncer hereditario. En los casos en que corresponda, se abordará el diagnóstico clínico de sospecha y se informará acerca de los estudios moleculares disponibles, incluyendo sus costos estimados y los tiempos requeridos para la obtención de resultados. Si el paciente opta por realizar un estudio molecular, se le brindará asesoramiento genético preprueba, durante el cual se explicarán en detalle las ventajas, limitaciones y beneficios de dicho estudio, así como los posibles escenarios diagnósticos asociados a los distintos resultados: positivo, negativo o indeterminado.

La decisión de realizar pruebas moleculares debe fundamentarse en la sospecha clínica del síndrome hereditario correspondiente; si bien los criterios de sospecha varían según el tumor y el síndrome involucrado para orientar esta decisión, existen diversas guías internacionales que proporcionan criterios detallados para la indicación de estudios genéticos. Entre las principales referencias a nivel global se encuentran las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), las cuales han sido adaptadas en múltiples contextos clínicos. Además, la NCCN mantiene colaboraciones con la Latin American

Cooperative Oncology Group (LACOG), con sede en Brasil, organización que trabaja activamente en la investigación y adaptación de recomendaciones internacionales a la realidad epidemiológica y estructural de América Latina.

TABLA 1. SÍNDROMES DE CÁNCER HEREDITARIO, GENES CAUSALES, PORCENTAJE DE RIESGO ABSOLUTO Y TIPO DE CÁNCER. TOMADO Y ADAPTADO SEGÚN LAS GUÍAS DEL NCCN

SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO	GEN/GENES CAUSALES	RIESGOS DE CÁNCER (%)
Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	BRCA1: Cáncer de mama 60-72 % Cáncer de ovario 39-58 % Otros: Riesgo aumentado para cáncer de páncreas <5 %, próstata 7-26 % y melanoma BRCA2: Cáncer de mama 55-69 % Cáncer de ovario 13-29 % Otros: Riesgo aumentado para cáncer de páncreas 5-10 %, próstata 19-61 % y melanoma.
Síndrome Lynch	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i>	MLH1: Cáncer colorrectal 46-61 % Cáncer de endometrio 34-54 % Cáncer de ovario 4-20 % MSH2 y EPCAM: Cáncer colorrectal 33-52 % Cáncer de endometrio 21-57 % Cáncer de ovario 8-38 % Cáncer de próstata 3.9-23.8 % MSH6: Cáncer colorrectal 10-44 % Cáncer de endometrio 16-49 % Cáncer de ovario 1-13 % Cáncer de próstata 2.5-11.6 % PMS2: Cáncer colorrectal 8.7-20 % Cáncer de endometrio 13-26 % Otros (para todos los genes): Riesgo aumentado para cáncer gástrico, renal, vías biliares, intestino delgado, sistema nervioso central, páncreas, próstata.
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	Cáncer de colon antes de los 40 años 100 %

SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO	GEN/GENES CAUSALES	RIESGOS DE CÁNCER (%)
Síndrome Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	50 % a los 40 años 90 % a los 60 años Cáncer de mama >60 % Cáncer de páncreas 5 % Cáncer de próstata 25-50 % Clásicamente sarcomas de tejido blando, osteosarcoma, carcinoma adrenocortical, cáncer de mama, tumores de SNC y leucemia

Fuente: elaboración propia.

Otras guías relevantes incluyen las de la European Society for Medical Oncology (ESMO) y las del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), las cuales han desarrollado lineamientos específicos para distintos síndromes de cáncer hereditario, abarcando desde la identificación clínica hasta el diagnóstico molecular y el seguimiento del paciente y su familia; en la tabla 1 se resumen los síndromes de cáncer hereditario más frecuentes, los genes implicados y el tipo de cáncer asociado.

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO QUE FACILITAN LA IDENTIFICACIÓN DE CANDIDATOS ADECUADOS A ESTUDIOS MOLECULARES EN SÍNDROMES DE CÁNCER HEREDITARIO

Individuos con el antecedente de un familiar con estudio molecular positivo para una variante que produzca síndrome de cáncer hereditario.
Edad de presentación temprana, diagnóstico temprano de cáncer, de acuerdo con el tipo de cáncer, sexo y etnia del paciente vs. la población general. Ejemplo: cáncer de colon antes de 50 años.
Múltiples generaciones con individuos afectados de una sola línea familiar (materna o paterna) con el mismo tipo de cáncer o diferentes tipos de cáncer, pertenecientes a un síndrome de cáncer hereditario. Ejemplo: síndrome Lynch, cáncer colorrectal, endometrial, ovárico, gástrico.
Más de un cáncer primario en la misma persona. Puede ser sincrónico o metacrónico.
Presentación inusual de un cáncer. Ejemplo: cáncer de mama en varones.
Pertenecer a una población con riesgo aumentado. Ejemplo: judíos ashkenazi.
Algunos tipos histológicos de cáncer. Ejemplo: triple negativo en cáncer de mama.

Fuente: Vidal Millán et al., 2017.

Comunicación de resultados

La correcta transmisión de la información genética es crucial, ya que influye directamente en la toma de decisiones del paciente. El asesoramiento genético tiene como objetivo facilitar decisiones informadas, proporcionando datos precisos y comprensibles, que no necesariamente se ofrecen en una sola sesión. Sin embargo, en genética, conceptos como la penetrancia incompleta o los riesgos intermedios pueden dificultar la interpretación de los resultados, por lo que es esencial garantizar que la información sea entendida de forma adecuada.

Durante esta consulta se retomarán los fundamentos de genética y conceptos de síndromes de cáncer hereditario con especial énfasis en el diagnóstico identificado para cada caso particular. La información deberá ser transmitida de manera clara y adaptada al nivel educativo, contexto sociocultural y estado emocional del paciente, a fin de facilitar su comprensión.

Se recomienda complementar la comunicación verbal con material didáctico, como recursos visuales (gráficos, figuras, infografías o folletos), que pueden resultar útiles para reforzar los conceptos clave.

Asimismo, se informará el diagnóstico y los riesgos específicos de desarrollar determinados tipos de cáncer, según corresponda en cada caso. Para facilitar la comprensión, se sugiere presentar los riesgos en términos estimados en porcentaje. Por ejemplo, un 30 % a 40 % de riesgo para cáncer de mama, explicando además que estos valores son dependientes de la edad y pueden modificarse a lo largo del tiempo.

La orientación otorgada debe integrar no solo el diagnóstico, significado molecular y clínico del mismo, sino también las estrategias de prevención disponibles, que pueden incluir métodos imagenológicos, uso de biomarcadores y cirugías reductoras de riesgo. Todas ellas deberán ser abordadas considerando sus ventajas, desventajas y tiempos/edad de aplicación (periodicidad, edad de inicio). Además, debe abordarse el riesgo de recurrencia en familiares, incentivando —cuando corresponda— la evaluación y el estudio de aquellos con mayor probabilidad de portar la misma alteración hereditaria.

El proceso de asesoramiento debe realizarse con respeto, empatía, sensibilidad, ética y considerando la idiosincrasia del paciente, evaluando las necesidades individuales, brindando apoyo emocional, presentando opciones clínicas

y acompañando al paciente en la toma de decisiones sin dirigir, coordinar o juzgar en ningún momento. Debido a la complejidad de este proceso, los profesionales en oncogenética deben contar con habilidades comunicativas efectivas (figura 2).

Para ello es necesario generar un entorno seguro que permita al paciente expresar dudas, inquietudes y emociones. Estrategias como la escucha activa, realizar preguntas abiertas, brindar tiempo para la reflexión y contener emocionalmente al paciente son herramientas clave. Además, es importante reforzar la información en consultas posteriores y mantener una actitud abierta al diálogo, promoviendo siempre la comprensión y participación activa del paciente en su proceso de atención.

FIGURA 2. ELEMENTOS NECESARIOS PARA UNA COMUNICACIÓN EFECTIVA QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO PRE Y POSTPRUEBA



Fuente: elaboración propia.

Recomendaciones para la prevención y detección temprana

La prevención y la detección temprana del cáncer son estrategias fundamentales para reducir su incidencia y mortalidad. En este sentido, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en conjunto con la Organización Mundial de

la Salud (WHO), han publicado 17 acciones clave orientadas a la reducción del riesgo de cáncer, centradas principalmente en la adopción de hábitos de vida saludables. Entre las recomendaciones más relevantes se encuentran:

- ♦ La adopción de una dieta equilibrada, rica en frutas, verduras y fibra, y la limitación del consumo de bebidas azucaradas y alimentos ultraprocesados.
- ♦ El mantenimiento de un peso corporal saludable, con un índice de masa corporal (IMC) entre 18.5 y 24.9 kg/m², y el control de la grasa abdominal (circunferencia de cintura: <88 cm en mujeres y <102 cm en hombres).
- ♦ La práctica regular de actividad física, con al menos 150–300 minutos semanales de intensidad moderada o 75–150 minutos de intensidad vigorosa.
- ♦ La reducción o eliminación del consumo de alcohol y tabaco, factores de riesgo ampliamente asociados a múltiples tipos de cáncer.
- ♦ La protección frente a la radiación ultravioleta, mediante el uso de protector solar, ropa adecuada y la reducción de la exposición directa al sol.
- ♦ La vacunación contra virus oncogénicos como el virus del papiloma humano (VPH) y la hepatitis B, lo que constituye una medida efectiva para prevenir ciertos cánceres como el de cuello uterino y el hepático, respectivamente.
- ♦ Realizar estudios de detección precoz como son el papanicolaou o pruebas para detección de virus de papiloma humano (VPH) en mujeres de 25 a 65 años cada 3–5 años. Mamografías en mujeres de 50 a 69 años cada 2 años. Colonoscopia o pruebas de sangre oculta en heces en adultos desde los 50 años o antes, si hay antecedentes.

Desafíos, regulación y acceso a pruebas de tamizaje/diagnóstico en Latinoamérica

Las limitaciones en la identificación, diagnóstico y seguimiento generan la pérdida de oportunidades valiosas de atención y prevención para los pacientes y sus familiares.

En Latinoamérica el panorama es diverso respecto a programas de detección de cáncer y estos se enfocan principalmente a cáncer esporádico o multifactorial. Argentina representa el caso más consolidado. Desde 2011 cuenta con el Programa Nacional de Cáncer Familiar (PROCAFA), dependiente del Instituto Nacional del Cáncer, este programa promueve la detección, diagnóstico y seguimiento a través de una red de profesionales capacitados, guías clínicas y cobertura gratuita de estudios moleculares. Además, se articula con la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF), que integra decenas de instituciones públicas y privadas con capacidad diagnóstica y de asesoramiento genético en todo el país.

En Brasil, aunque no existe una legislación formal, el país ha desarrollado una amplia red de servicios. La Sociedad Brasileña de Genética Médica y el Grupo de Estudios de Tumores Hereditarios (GETH) han publicado guías clínicas nacionales desde 2011.

En Chile, la promulgación de la Ley Nacional del Cáncer (Ley 21.258) en 2020 representó un hito legislativo al incluir explícitamente el asesoramiento genético en su artículo 90. No obstante, su implementación efectiva ha sido limitada. En 2024 se lanzó un programa regional piloto en la Región del Maule, que incluye pruebas multigénicas de nueva generación (NGS) y asesoramiento genético mediante telemedicina, con apoyo de laboratorios externos.

Perú incorporó el abordaje del cáncer hereditario dentro de su Plan Esperanza, una estrategia nacional de control del cáncer. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) implementó en 2008 un programa que ofrece asesoramiento genético, diagnóstico molecular y seguimiento clínico a pacientes y familias en riesgo.

En Uruguay, si bien no existe legislación específica, el país cuenta con el Grupo Colaborativo Uruguayo de Cáncer Hereditario, una iniciativa sin fines de lucro reconocida oficialmente por el Ministerio de Salud. Este grupo ha logrado brindar asesoramiento genético gratuito en múltiples hospitales públicos y ha evaluado a más de 14 000 pacientes hasta la fecha.

México ha iniciado un desarrollo progresivo con la apertura, en 2016, de la primera clínica de cáncer hereditario en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), la cual ofrece estudios moleculares y seguimiento multidisciplinario; posteriormente, se han creado unidades similares en otros estados;

particularmente en Jalisco, se cuenta con diversos centros de atención, destacando la Unidad de Citogenética del Hospital Civil Nuevo, la cual ofrece atención médica, pruebas moleculares y seguimiento. Sin embargo, el país no cuenta con legislación específica ni programas nacionales estandarizados.

En términos generales, la mayoría de los países latinoamericanos carecen de una legislación específica que regule el abordaje del cáncer hereditario. La región enfrenta barreras estructurales comunes, como la ausencia de normativas claras, una cobertura desigual de servicios, la concentración de recursos en zonas urbanas y la limitada disponibilidad de personal capacitado en oncogenética. Si bien varios países han desarrollado guías nacionales que recomiendan el asesoramiento genético y la realización de estudios moleculares en casos seleccionados, estas intervenciones no suelen estar cubiertas por los sistemas públicos de salud, lo que restringe su implementación efectiva.

Conclusiones

El asesoramiento genético constituye un proceso clínico complejo y multidimensional que abarca la transmisión de información científica sobre una enfermedad, la discusión de opciones diagnósticas, la estimación y comunicación del riesgo de recurrencia, así como la interpretación de resultados genéticos y el acompañamiento en la toma de decisiones informadas. Asimismo, cumple con la función esencial de acompañamiento a pacientes y sus familias, facilitando la adaptación a eventos potencialmente traumáticos como el diagnóstico de una condición hereditaria, el duelo o la pérdida. Este proceso debe enmarcarse en principios éticos fundamentales, en particular el respeto por la autonomía del paciente y la confidencialidad, elementos clave en el manejo de enfermedades genéticas hereditarias.

Además de los retos ya planteados, como la ausencia de cohortes locales y registros familiares que permitan entender mejor las mutaciones fundadoras o prevalentes en la región y la falta de financiamiento estructural para garantizar acceso equitativo a pruebas moleculares, la expansión de la medicina genómica continúa incorporando nuevas complejidades. Entre ellas, destaca la interpretación de variantes de significado clínico incierto (VUS), cuya gestión

requerirá una comunicación clara, manejo de la incertidumbre y seguimiento continuo y la inclusión de genes con penetrancia moderada o baja que no cuentan con directrices clínicas claras.

Referencias

- Batool, Z., Kamal, M. A., y Shen, B. (2025). Evidence-based advancements in breast cancer genetic counseling: A review. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*, 32(2), 258–277. <https://doi.org/10.1007/s12282-024-01660-9>
- Berliner, J. L., Fay, A. M., Cummings, S. A., Burnett, B., y Tillmanns, T. (2013). NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *Journal of genetic counseling*, 22(2), 155–163. <https://doi.org/10.1007/s10897-012-9547-1>
- Bonadona, V., Bonaïti, B., Olschwang, S., Grandjouan, S., Huiart, L., Longy, M., Guimbaud, R., Buecher, B., Bignon, Y. J., Caron, O., Colas, C., Noguès, C., Lejeune-Dumoulin, S., Olivier-Faivre, L., Polycarpe-Osaer, F., Nguyen, T. D., Desseigne, F., Saurin, J. C., Berthet, P., Leroux, D., y French Cancer Genetics Network (2011). Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 305(22), 2304–2310. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.743>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023). What can I do to reduce my risk of cancer? *Centers for Disease Control and Prevention*. <https://www.cdc.gov/cancer/dcpc/prevention/index.htm>
- Chavarri-Guerra, Y., Blazer, K. R., & Weitzel, J. N. (2017). Genetic Cancer Risk Assessment for Breast Cancer in Latin America. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 69(2), 94–102. <https://doi.org/10.24875/ric.17002195>
- Del Castillo Ruiz, V. (2019). *Genética clínica*. Manual Moderno.
- Foulkes W. D. (2008). Inherited susceptibility to common cancers. *The New England journal of medicine*, 359(20), 2143–2153. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0802968>

- Hampel, H., Bennett, R. L., Buchanan, A., Pearlman, R., Wiesner, G. L., y Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee (2015). A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 17(1), 70–87. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.147>
- Jamal, L., Schupmann, W., y Berkman, B. E. (2020). An ethical framework for genetic counseling in the genomic era. *Journal of genetic counseling*, 29(5), 718–727. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1207>
- Landeros N, Vargas-Roig L, Denita S, Mampel A, Hasbún R, Araya H, Castillo I, Valdes C, Flores M, Salter JS, Vasquez K, Romero J, y Pérez-Castro R. (2024). Regional Hereditary Cancer Program in Chile: A scalable model of genetic counseling and molecular diagnosis to improve clinical outcomes for patients with hereditary cancer across Latin America. *Biological Research* 57(1), 99. doi: 10.1186/s40659-024-00579-x. PMID: 39710803; PMCID: PMC11664851.
- Mai, P. L., Best, A. F., Peters, J. A., DeCastro, R. M., Khincha, P. P., Loud, J. T., Bremer, R. C., Rosenberg, P. S., y Savage, S. A. (2016). Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*, 122(23), 3673–3681. <https://doi.org/10.1002/cncr.30248>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) *Guidelines* (2024). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Núñez, L. M., et al. (2013). *Asesoramiento genético en oncología: Manual para la práctica clínica*. Instituto Nacional del Cáncer.
- Pan American Health Organization. (2023). *Early detection of cancer: Key messages*. Pan American Health Organization. <https://www.paho.org/en/topics/cancer>
- Pensabene, M., Calabrese, A., von Arx, C., Caputo, R., & De Laurentiis, M. (2024). Cancer genetic counselling for hereditary breast cancer in the era of precision oncology. *Cancer Treatment Reviews*, 125, 102702. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102702>

- Riley, B. D., Culver, J. O., Skrzynia, C., Senter, L. A., Peters, J. A., Costalas, J. W., Callif-Daley, F., Grumet, S. C., Hunt, K. S., Nagy, R. S., McKinnon, W. C., Petrucelli, N. M., Bennett, R. L., y Trepanier, A. M. (2012). Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling*, 21(2), 151–161. <https://doi.org/10.1007/s10897-011-9462-x>
- Rock, C.L., Thomson, C., Gansler, T., Gapstur, S.M., McCullough, M.L., Patel, A.V., Andrews, K.S., Bandera, E.V., Spees, C.K., Robien, K., Hartman, S., Sullivan, K., Grant, B.L., Hamilton, K.K., Kushi, L.H., Caan, B.J., Kibbe, D., Black, J.D., Wiedt, T.L., McMahon, C., Sloan, K. y Doyle, C. (2020), American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA A Cancer J Clin*, 70. <https://doi.org/10.3322/caac.21591>
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2019). *Cáncer hereditario*. SEOM.
- Trepanier, A., Ahrens, M., McKinnon, W., Peters, J., Stopfer, J., Grumet, S. C., Manley, S., Culver, J. O., Acton, R., Larsen-Haidle, J., Correia, L. A., Bennett, R., Petersen, B., Ferlita, T. D., Costalas, J. W., Hunt, K., Donlon, S., Skrzynia, C., Farrell, C., Callif-Daley, F. y National Society of Genetic Counselors (2004). Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of genetic counseling*, 13(2), 83–114. <https://doi.org/10.1023/B:JOGC.0000018821.48330.77>
- Vidal Millán, S., Núñez Martínez, P. M., y Wegman Ostrosky, T. (2017). *Manual de asesoramiento genético en oncología*. Publicidad Permanyer, S.L.
- Weitzel, J. N., Blazer, K. R., MacDonald, D. J., Culver, J. O., y Offit, K. (2011). Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(5), 327–359. <https://doi.org/10.3322/caac.20128>
- World Health Organization. (2022). *Cancer prevention and control*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Aportaciones de los abordajes de análisis masivo de genes al estudio del cáncer familiar

| Sinhué Alejandro Brukman Jiménez

La presencia del cáncer, es un fenómeno que ocurre de manera global y generalizado entre los seres humanos, los factores que contribuyen a su presentación pueden ser individuales, genéticos —incluso ambientales— y la suma de todos ellos incrementan el riesgo individual o poblacional.

Existen tipos de cáncer en los que los factores ambientales a los que está expuesto el individuo tienen mayor impacto que los factores genéticos que porta el individuo, por ejemplo el cáncer de pulmón. De la misma manera, existen otros tipos de cáncer en los que la intervención de los factores ambientales tienen poco impacto y la presencia de variantes (mutaciones) génicas explican de manera directa (causal) el desarrollo de tumores, esto es lo que ocurre en los casos de cáncer hereditario, en los que podemos observar patrones de herencia entre el tipo de cáncer y el hallazgo de genes implicados.

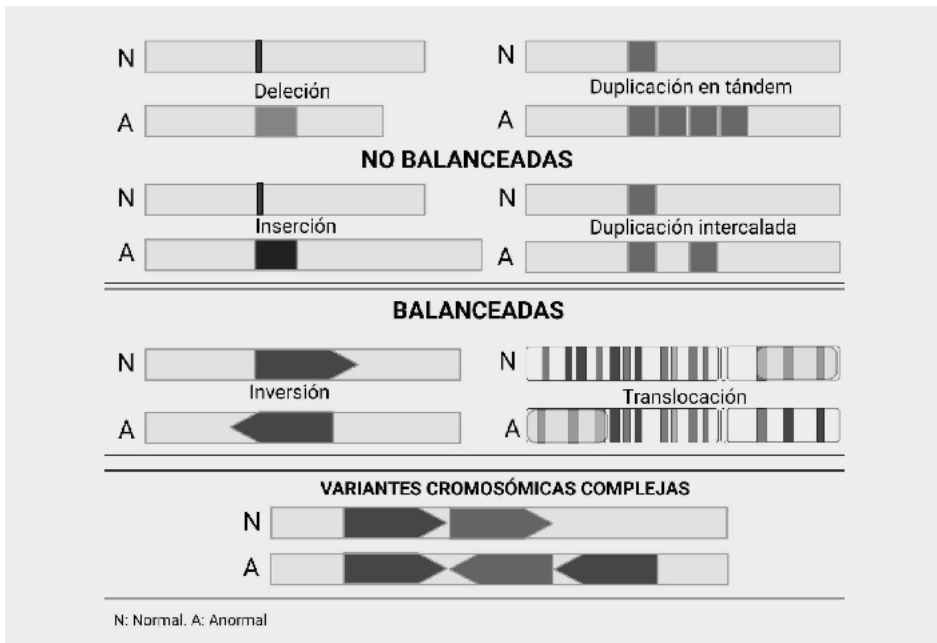
Al observar estos patrones de herencia podemos entonces asumir que el riesgo de la presencia de cáncer se va multiplicando entre esos integrantes de la familia y así otorgando una susceptibilidad relacionada a efectos de genes específicos. En este capítulo abordaremos las estrategias utilizadas para la búsqueda de genes que otorgan esta susceptibilidad a la presentación de cáncer familiar.

Tipos de variantes génicas

Es importante saber cuál tipo de mutación o variante estamos sospechando en nuestro paciente para poder elegir la metodología de análisis de genes ideal. A grandes rasgos las variantes génicas se dividen en dos: estructurales y no estructurales.

Las variantes genéticas estructurales pueden ser ocasionadas por la ganancia o pérdida de pequeños segmentos del DNA, desde un par de nucleótidos hasta perder grandes segmentos cromosómicos. En la siguiente imagen se describen los tipos de alteraciones que pueden surgir por variaciones en números de copias o CNV (*Copy Number Variation*) para la detección de variantes tipo inserción/ deleción (Indel).

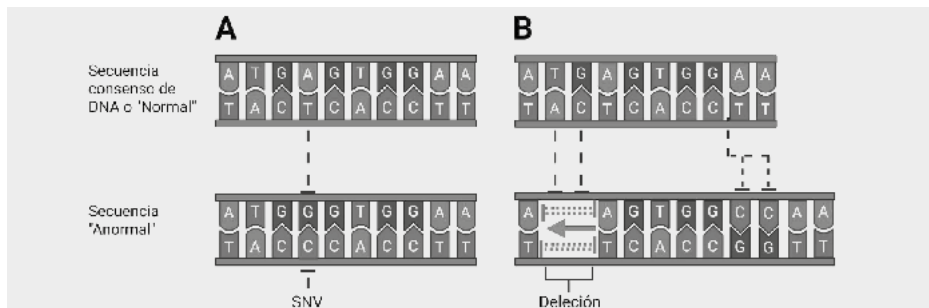
FIGURA 1. DIFERENTES TIPOS DE VARIANTES ESTRUCTURALES CITOGENÓMICAS



Fuente: Wang et al., 2023.

Cuando tenemos un cambio de un único nucleótido o SNV (*Single Nucleotide Variant*), nos referimos a las mutaciones puntuales y por lo tanto, el tamaño de la secuencia no se verá afectado, pero un simple cambio de nucleótido es capaz de poder modificar el aminoácido que se codificará y por lo tanto, puede tener un efecto patogénico en la proteína resultante y así poder ser el origen de la enfermedad que estamos buscando.

FIGURA 2. REPRESENTACIÓN DE SNV Y MUTACIONES TIPO INDEL



A: Representación de SNV, en la secuencia nombrada como normal hace referencia a la secuencia consenso y debajo de ella está representado un cambio de un solo nucleótido. B: Representación de las mutaciones o variantes tipo Indel (inserciones/delecciones) los cuales a diferencia de los SNV, pueden aumentar o disminuir el tamaño de la secuencia de DNA al insertar o deletar nucleótidos a la secuencia. Fuente: Nesta et al., 2020.

Las variantes de nucleótido único SNV se puede clasificar de la siguiente manera:

- ♦ Ubicados en regiones no codificantes.
- ♦ Ubicados en regiones codificantes.
 - » Sinónimos (silentes)
 - » No sinónimos: 1) pérdida de sentido (Missense): conservadores y no conservadores; 2) sin sentido (Nonsense).

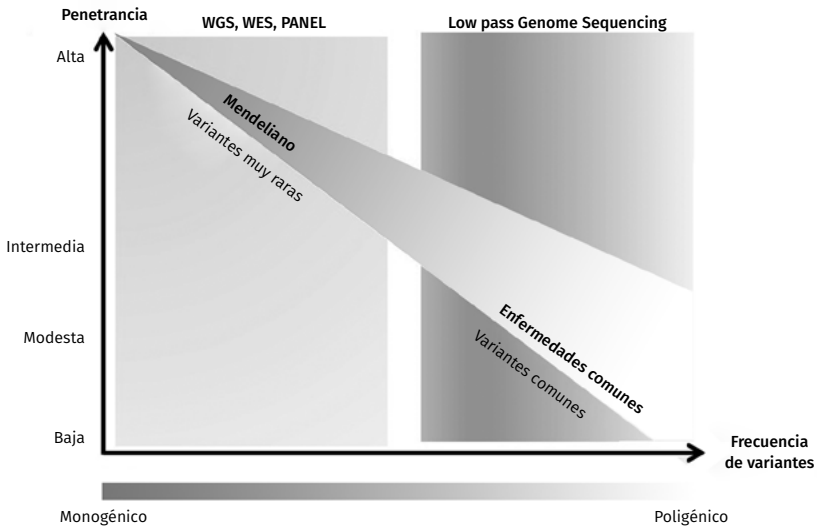
FIGURA 3. TIPOS DE MUTACIONES PUNTUALES O VARIANTES DE NUCLEÓTIDO ÚNICO SNV

	Mutaciones Génicas				
	Sin mutación	Silenciosa	Sin sentido	Con cambio de sentido	
			Conservadores	No conservadores	
ADN	CCC	CCT	ATC	TCC	TGC
ARNm	GGG	GGA	UAG	AGG	ACG
Proteína	Gly	Gly	STOP	Arg	Thr
			—		
				Básico	Polar

Se representan las modificaciones que pueden ocurrir a nivel del DNA, del RNAm (RNA mensajero) o en la proteína. Dependiendo del cambio de nucleótido se pueden presentar variantes "silenciosas" o "silentes", las cuales no modifican la proteína que se codificará (Ejemplo reportado para el aminoácido Glicina (Gly) que es codificado por una secuencia de RNAm "GGG" o una "GGA" por igual. Las mutaciones de tipo "sin sentido" hacen referencia a cambios en la secuencia de DNA que generan un RNAm que codifica un codón de paro (codones que indican que debe detenerse la codificación de la proteína), pueden ser 3 tipos de secuencias (AUU, UGA y UAG). En el caso de mutaciones con cambio de sentido, puede ser de tipo conservativa o no conservativa, dependiendo si la modificación genera un aminoácido de básico a polar viceversa. Mutaciones puntuales o génicas. Fuente: elaboración propia.

Si tenemos la sospecha de la relación de un tipo de cáncer que estamos analizando y un gen o un grupo de genes relacionados, es necesario conocer las pruebas de genotipificación disponibles para poder solicitar la ideal para resolver el nuestro caso en estudio. Para poder ubicar la prueba a solicitar, es necesario saber si el tipo de cáncer a analizar, cuenta con genes de alta penetrancia relacionados. En caso de ser así, se puede abordar por NGS para el gen de interés, un panel de los genes de interés, todos los exones (WES) en caso de no tener un gen candidato o un genoma completo (WGS), para analizar a todos los genes posibles, lo cual sigue un modelo (monogénico).

FIGURA 4. IMAGEN PARA LA REPRESENTACIÓN DE LA PRUEBA DE ANÁLISIS MASIVO IDEAL, SEGÚN LA FRECUENCIA Y LA PENETRANCIA DE LOS GENES DE INTERÉS

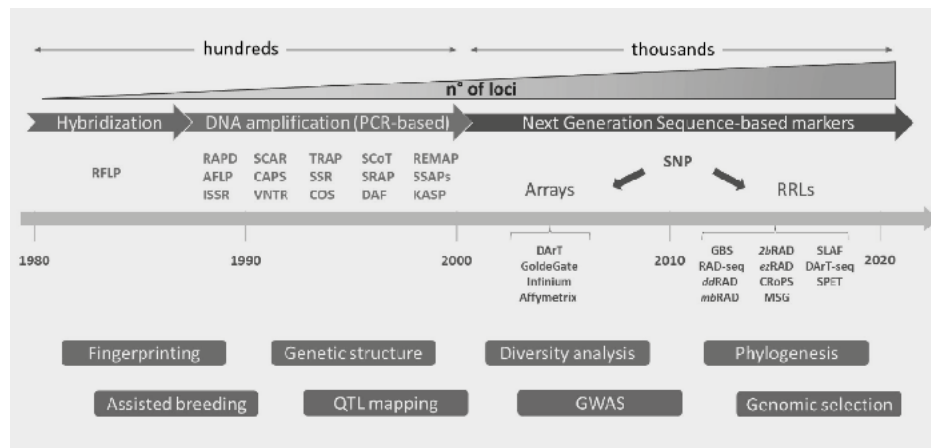


Fuente; elaboración propia.

En el caso contrario, si se sospecha de una enfermedad sin gen candidato relacionado se puede proponer un abordaje para múltiples genes que tienen variantes comunes en la población (genes de baja penetrancia), pero que sumando varios genes de baja penetrancia pueden explicar la presencia de cierto tipo de cáncer (modelo poligénico). Para este abordaje se pueden utilizar metodologías de LPGS (*Low Pass Genome Sequencing*) (figura 4).

Para poder hacer una elección adecuada de la prueba molecular ideal, es necesario ubicar que tipo de “mutación” es la más frecuente en el tipo de cáncer que pretendemos analizar, y la resolución que se puede obtener; así cómo si es necesario analizar un único *locus* o miles de *loci* (figura 5).

FIGURA 5. IMAGEN REPRESENTATIVA DE LA EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES MOLECULARES Y SUS APLICACIONES EN GENÉTICA



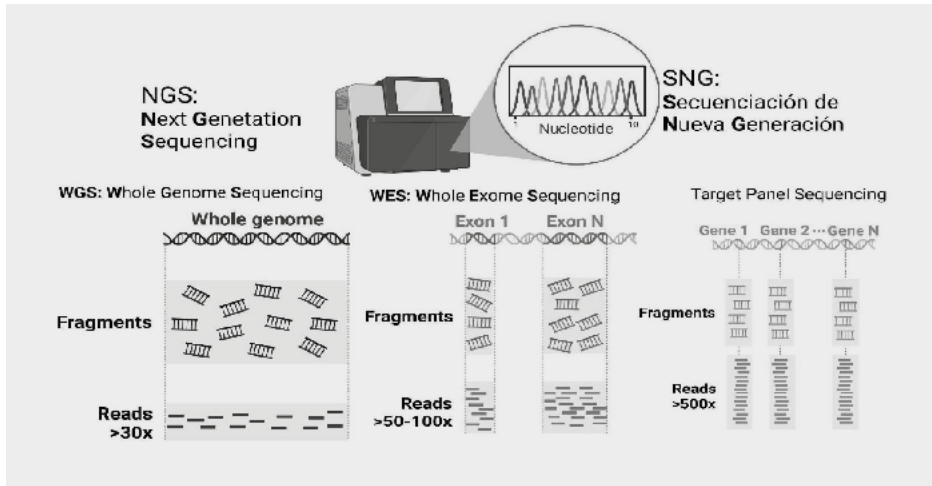
Se muestra la evolución en una línea del tiempo desde la década de 1980 y las tecnologías que se han agregado para el abordaje de las necesidades diagnósticas. Comenzando por 1) La Hibridación para analizar polimorfismos por fragmentos RFLP's (*Restriction fragment length polymorphism*). 2) Amplificación de segmentos de DNA por PCR. 3) NGS (secuenciación de nueva generación) dividido en 2, los microarreglos y librerías de representación reducida (RRL's), esta última utilizada para la genotipificación por secuenciación GBS. Fuente: Tripodí et al., 2023.

Estas tecnologías para la búsqueda de variantes génicas, como lo son la secuenciación masiva o secuenciación de nueva generación (NGS), han permitido realizar la búsqueda de genes relacionados a cáncer que previamente no se conocían y localizaciones (*loci*) en lo que previamente no se habían descrito mutaciones.

Esta metodología se basa en la fragmentación del genoma en millones de pequeños fragmentos, seguido de la selección de fragmentos que están ubicados en los exones e intrones de interés y así poderlos secuenciar; esos segmentos secuenciados deben ser ordenados para reconocer su ubicación en el genoma y al compararlos con un genoma de referencia (un genoma considerado cómo normal), lograr reconocer las variantes qué existen entre ambos. Estas

variaciones son lo qué antes describimos como mutaciones, actualmente nos debemos referir a estas modificaciones cómo variantes.

FIGURA 6. APLICACIONES DE LA SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN



La imagen ilustra las 3 aplicaciones disponibles para secuenciación masiva, siendo el WGS la secuenciación de todo el genoma completo, el cual puede llegar a tener una profundidad de hasta 30x. La WES, se ilustra cómo la secuenciación de exomas de todos los genes, el cual puede tener una profundidad de >50-100x. La secuenciación por paneles dirigidos, únicamente se enfoca en la secuenciación de segmentos genómicos de interés para una enfermedad o un grupo de enfermedades en específico. Fuente: elaboración propia.

FIGURA 7. FLUJO DE TRABAJO PARA SECUENCIACIÓN MASIVA A PARTIR DE DNA GENÓMICO

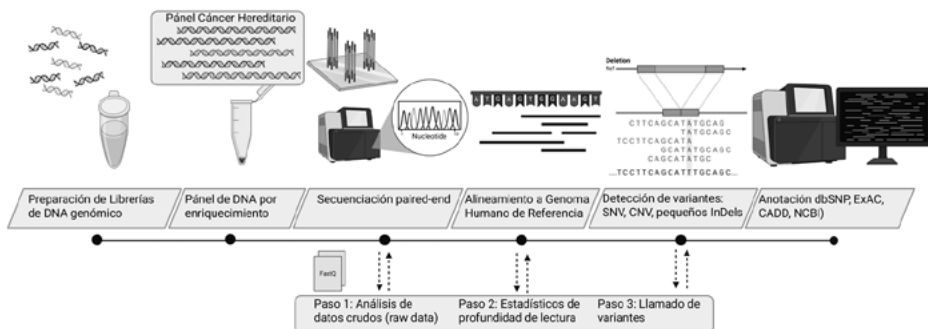
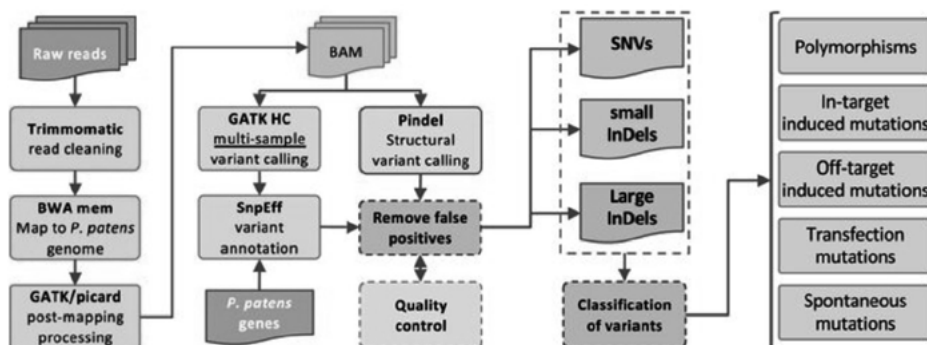


Ilustración de un ejemplo de la generación de librerías/bibliotecas utilizando un panel dirigido a genes involucrados con cáncer hereditario, con metodología de enriquecimiento. Fuente: Gulilat et al., 2019.

El análisis de las variantes posibles encontradas por NGS, es un reto que se vive día a día en las unidades de tipificación de variantes, ya que implica una serie de pasos que nos permiten filtrar los datos obtenidos. En la siguiente imagen se muestra el análisis de librerías obtenidas por secuenciación masiva, partiendo de datos crudos (*raw data*) conocido cómo archivo fastq (figura 7).

La obtención de lecturas de los fragmentos de DNA generados de las bibliotecas o librerías por NGS, necesitan seguir su filtrado y análisis de calidad de los datos obtenidos. El archivo fastq obtenido pasará por una serie de pasos para poder interpretar los resultados y así poder buscar una relación entre el hallazgo de secuenciación y los datos clínicos del paciente. En la siguiente imagen se muestra un ejemplo de la serie de pasos necesarios para su interpretación.

FIGURA 8. PIPELINE PARA ANÁLISIS DE VARIANTES OBTENIDAS POR NGS

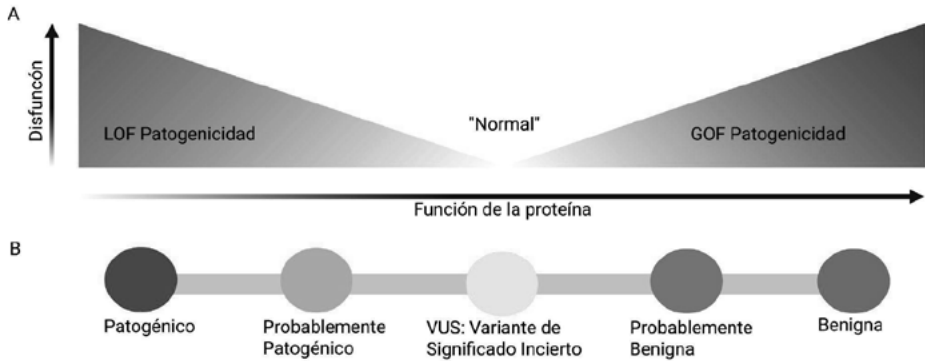


Se muestra un ejemplo de análisis desde los datos crudos, pasando por la limpieza o filtración de datos hasta llegar al archivo BAM, seguido de la clasificación de variantes. Fuente: Bessoltane et al., 2022.

Posteriormente se deben hacer limpiezas de los datos obtenidos así como alineamiento con genomas de referencia (genomas considerados como normales) para poder posteriormente clasificar las variantes como:

- ♦ SNV
- ♦ Pequeños InDels: Inserciones/ deleciones de 1- 50pb
- ♦ Grandes deleciones: mayor a 50pb
- ♦ Posteriormente se clasifican las variantes en 5 grupos, según el efecto que tienen en la proteína que codifican (figura 9)

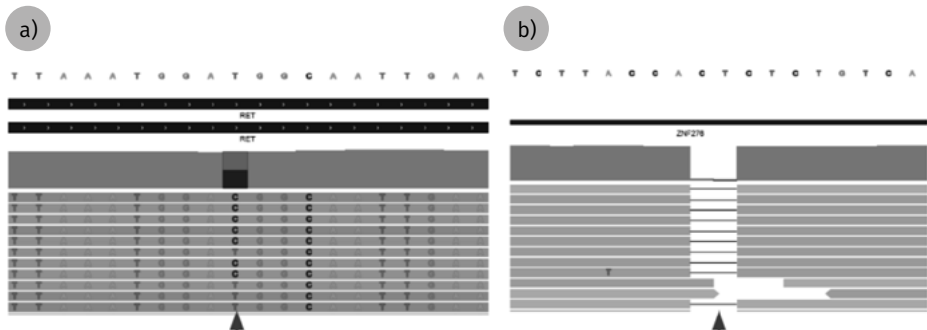
FIGURA 9. PATOGENICIDAD DE LAS VARIANTES Y SU CLASIFICACIÓN SEGÚN LA ACMG



A: en el eje de las Y, indican el grado de disfunción para variantes GOF y LOF. Menos función tiende a la izquierda de la línea media, indicando alelos con pérdida de la función LOF (Lost Of Funsion) y mientras más función tiene, tiende a posicionarse más a la derecha de la línea media, indicando que se trata de una variante benigna o alelos con ganancia de función, GOF (Gain Of Funsion). B: Imagen representativa de la categorización de las variantes según su patogenicidad, categorías otorgadas por la ACMG. Fuente: Richards et al., 2015 y Sullivan et al., 2021.

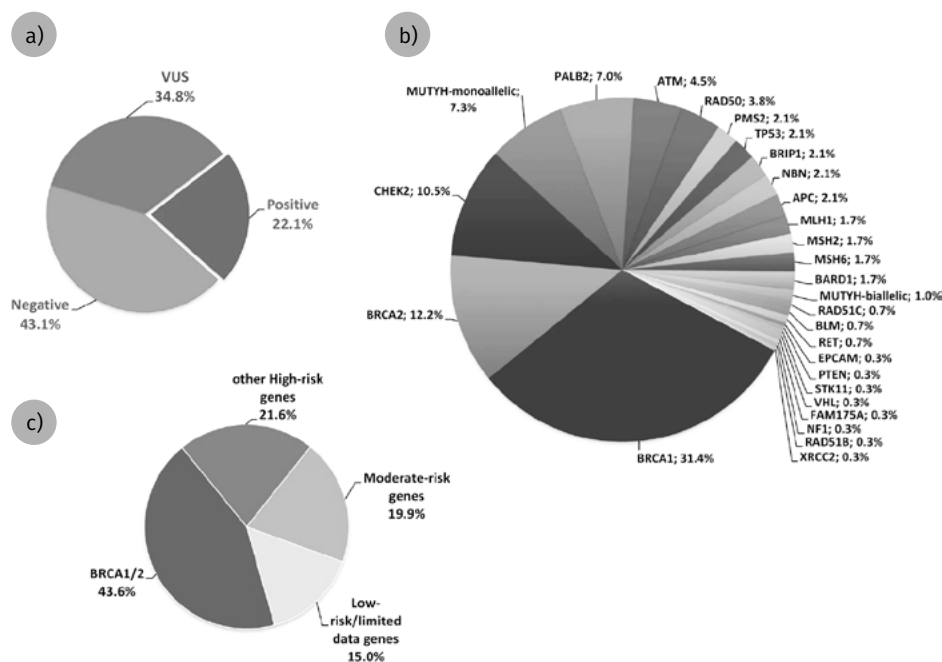
La visualización y análisis de las variantes encontradas por NGS se pueden realizar mediante herramientas y aplicaciones genómicas avanzadas que utilizan inteligencia artificial para la interpretación de los datos obtenidos; y así poder ser aplicado en la toma de decisiones de la genética clínica y en investigación. En la siguiente imagen se muestran dos ejemplos de variantes encontradas por NGS, correspondiendo a una SNV y una CNV.

FIGURA 10. EJEMPLO DE HALLAZGOS POR NGS



A: Variante genética tipo SNV encontrada en el gen RET (señalada por flecha) en estado heterocigoto, en el cual se observa un cambio de una Timina (T) por una Citosina (C). B: Variante genética tipo CNV, por la delección de 2 nucleótidos, en este caso se muestra la pérdida de una Citosina (C) y una Timina (T). Fuente: Cuero-Quezada et al., 2025.

FIGURA 11. PRUEBA DE NGS POR PANEL CON RESULTADOS PARA 1 197 INDIVIDUOS AGRUPADOS POR GENES Y CATEGORÍAS GÉNICAS BASADA EN RIESGO PARA TIPOS DE SANGRE



A: Resultados de panel de NGS para 1197; resultados positivos, se refieren a casos con variantes patogénicas y probablemente patogénicas. B: Porcentajes de variantes patogénicas/ probablemente patogénicas identificadas para cada uno de los genes analizados. C: Hallazgos de variantes patogénicas/ probablemente patogénicas, estratificadas por categorías de riesgo para cualquier tipo de cáncer. Fuente: Tsousis et al., 2019.

Entonces, tomando en cuenta que una prueba de NGS puede analizar muchos *loci* de muchos exones, de muchos genes y de muchos pacientes de manera simultánea en una sola reacción, los resultados se pueden reportar según la frecuencia de los genes encontrados (figura 11), según su patogenicidad (figura 9), y según el riesgo que representa para un tipo de cáncer en específico (figura 11).

Así llegamos al final de este capítulo, recalcando la importancia de la elección de la técnica adecuada para optimizar la búsqueda o el llamado de variantes de interés y aplicación clínica que pueden estar involucrados con el tipo de cáncer de nuestro interés.

Referencias

- Bessoltane, N., Charlot, F., Guyon-Debast, A., Charif, D., Mara, K., Collonnier, C., Perroud, P. F., Tepfer, M., y Nogué, F. (2022). Genome-wide specificity of plant genome editing by both CRISPR-Cas9 and TALEN. *Scientific Reports*, 12, 9330. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13034-2>
- Cuero-Quezada, I., Brukman-Jiménez, S. A., Corona-Rivera, A., Corona-Rivera, J. R., Ortiz-Sandoval, M. M., Juárez-Zucco, L., y Bobadilla-Morales, L. (2025). Unveiling a pathogenic FANCA gene variant in a Mexican family with Fanconi anemia through next-generation sequencing. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 29, 48. <https://doi.org/10.3892/etm.2025.12798>
- Fletcher, O., y Houlston, R. (2010). Architecture of inherited susceptibility to common cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10(5), 353–361. <https://doi.org/10.1038/nrc2840>
- Gulilat, M., Lamb, T., Teft, W. A., Wang, J., Dron, J. S., Robinson, J. F., Tirona, R. G., Hegele, R. A., Kim, R. B., y Schwarz, U. I. (2019). Targeted next generation sequencing as a tool for precision medicine. *BMC Medical Genomics*, 12(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0527-2>
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., y Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 60(5), 277–300. <https://doi.org/10.3322/caac.20073>
- Nagy, R., Sweet, K., y Eng, C. (2004). Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*, 23(38), 6445–6470. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207714>
- Nesta, A. V., Tafur, D., y Beck, C. R. (2021). Hotspots of human mutation. *Trends in Genetics*, 37(8), 717–729. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.10.003>
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H. L., y ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Shen, L., Zhang, S., Wang, K., y Wang, X. (2021). Familial breast cancer: Disease-related gene mutations and screening strategies for Chinese population. *Frontiers in Oncology*, 11, 740227. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.740227>

- Sullivan, K. E. (2021). The scary world of variants of uncertain significance (VUS): A hitchhiker's guide to interpretation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(2), 492–494. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.011>
- Tripodi, P. (2023). The evolution of molecular genotyping in plant breeding. *Agronomy*, 13(10), 2569. <https://doi.org/10.3390/agronomy13102569>
- Tsaousis, G. N., Papadopoulou, E., Apeessos, A., Agiannitopoulos, K., Pepe, G., Kampouri, S., Diamantopoulos, N., Floros, T., Iosifidou, R., Katopodi, O., Koumariannou, A., Markopoulos, C., Papazisis, K., Venizelos, V., Xanthakis, I., Xepapadakis, G., Banu, E., Eniu, D. T., Negru, S., Stanculeanu, D. L., y Nasioulas, G. (2019). Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: Novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer*, 19(1), 535. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5756-4>
- Wang, H., Wang, L. S., Schellenberg, G., y Lee, W. P. (2023). The role of structural variations in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 1073905. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1073905>
- White, R., Lalouel, J. M., Leppert, M., Lathrop, M., Nakamura, Y., y O'Connell, P. (1989). Linkage maps of human chromosomes. *Genome*, 31(2), 1066–1072. <https://doi.org/10.1139/g89-183>
- Zhao, M., Wang, Q., Wang, Q., Jia, P., y Zhao, Z. (2013). Computational tools for copy number variation (CNV) detection using next-generation sequencing data: Features and perspectives. *BMC Bioinformatics*, 14(Suppl 11), S1. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-S11-S1>

Cuarta sección.

Abordaje genético integrado de neoplasias comunes pediátricas*

.....

* Se estima que ocurren entre doscientos mil y cuatrocientos mil nuevos casos de cáncer por año en menores de 15 años, lo que contrasta enormemente con los 20 millones de casos nuevos de cáncer en adultos. Los cánceres infantiles presentan muy pocas mutaciones somáticas, lo que indica que la susceptibilidad a desarrollar cáncer está dada principalmente por variaciones en la línea germinal, en el desarrollo embrionario o en cambios epigenéticos en este periodo del desarrollo. En este apartado se revisan los aspectos genéticos de los principales cánceres en niños, incluyendo la leucemia aguda, el retinoblastoma y los meduloblastomas. Sección coordinada por Lucina Bobadilla Morales.

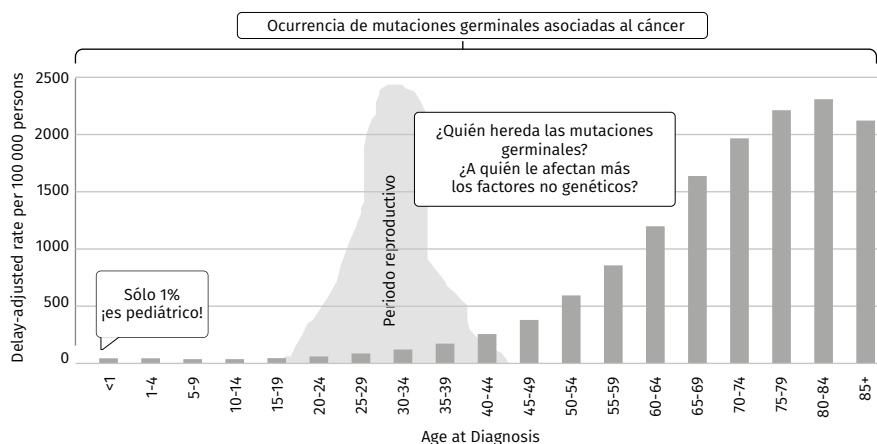
Diferencias entre cáncer pediátrico y de adultos

Alfredo Corona Rivera
Alejandro Brukman Jiménez

El cáncer es un evento más frecuente en la edad adulta. Es interesante reconocer que la biología y comportamiento entre niños y adultos presenta diferencias que impactan en la atención de los pacientes, de allí la razón del capítulo presente.

En la figura 1 resulta evidente que el cáncer es un evento de la edad adulta mientras que el cáncer infantil corresponde al 1% de los casos. Es decir, se estima que ocurren entre 200 000 y 400 000 nuevos casos de cáncer por año en menores de 15 años, lo que contrasta enormemente con los 20 millones de casos nuevos de cáncer en adultos. El cáncer pediátrico además es genéticamente y multifactorialmente diferente con respecto al de adultos, como veremos a continuación.

FIGURA 1. OCURRENCIA DE CÁNCER Y EDAD



Fuente: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>

El cáncer pediátrico tiene poco parecido con respecto al de adultos, aunque evidentemente es continuo. Además de una menor frecuencia, está más sujeto a la presencia de variantes patogénicas o asociadas temprana o *in utero* y con menor efecto de factores ambientales. Las diferencias principales se indican en la tabla 1.

TABLA 1. DIFERENCIAS ENTRE CÁNCER PEDIÁTRICO VS. ADULTOS

CÁNCER PEDIÁTRICO	CÁNCER DE ADULTOS
Se origina de células madre y progenitoras	Diverso
Presenta baja carga mutacional (menos mutaciones acumuladas)	Más carga mutacional
Presenta más genes oncogénicos de fusión	Menos número de genes de fusión
Presenta mayor desregulación epigenética	Menor
Presenta menor efecto de factores ambientales	Influencia ambiental considerable
Involucra más genes del desarrollo	Participan menos genes del desarrollo
Mejor pronóstico y respuesta a tratamiento	Esperanza de vida menor

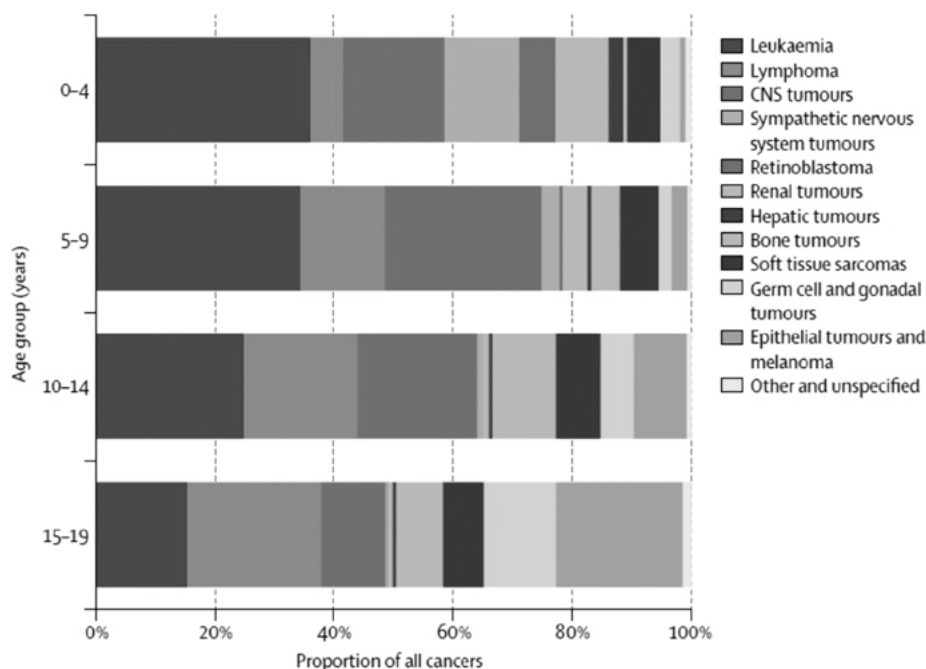
Fuente: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45975-9>

Cánceres pediátricos comunes en el mundo

Los cánceres pediátricos mas frecuentes del mundo son: leucemia, linfoma, tumores cerebrales, neuroblastoma, sarcoma de tejidos blandos, tumores óseos, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de pulmón y cáncer de tiroides, de frecuencia mayor a menor.¹

¹ Se puede cotejar la información en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children> o <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil>

FIGURA 2. CÁNCERES MÁS FRECUENTES EN LA EDAD PEDIÁTRICA



Fuente: Hoang et al., 2025.

Los factores de riesgo ambientales difieren también entre los principales cánceres pediátricos y del adulto. En el cáncer pediátrico se sitúan durante el periodo periconcepcional, los cuales se pueden observar en la figura 3.

De estos cánceres podemos decir:

- ♦ Leucemia, tumor que se origina en la médula ósea y propaga a sangre.
- ♦ Retinoblastoma se trata de un tumor que se forma en las células del sistema nervioso central y la retina (tumor neuroectodérmico primitivo), es el tumor ocular más frecuente en niños.
- ♦ Meduloblastoma, tumor cerebral de cerebelo (tumor neuroectodérmico primitivo), el tumor del sistema nervioso más frecuente en niños.

Se les estudiará con mayor profundidad en los próximos capítulos. Es evidente que los tipos de cáncer y en el caso de las leucemias, aun un mismo tipo de leucemia, presentan diferencias cuando ocurren en niños con respecto a adultos.

FIGURA 3. FACTORES DE RIESGO PERICONCEPCIONALES Y PERINATALES ASOCIADOS A LA OCURRENCIA DE LOS PRINCIPALES CÁNCERES INFANTILES

	ALL [21]	AML	Hodgkin lymphoma	Non-Hodgkin lymphoma	CNS tumors [10,11]**	Neuroblastoma [22]	Retinoblastoma	Wilms tumor [23]**	Hepatoblastoma	Osteosarcoma	Ewing sarcoma	Rhabdomyosarcoma	Intracranial/intraspinal GCT	Extracranial/extragonadal GCT	Gonadal GCT
Demographics and Perinatal Factors															
Birth weight <2500g [12]*															
Birth weight >4000g [12]*															
Breastfeeding [50-52]															
Cesarean Delivery [19]															
Cryptorchidism															
Family history															
Increased maternal age [20]															
Large-for-gestation [13,14]															
Male															
Maternal vitamin use															
Preterm birth [18]															
Race/ethnicity [8]															
Small-for-gestation [13,14]															
Structural birth defects [9]															
Environmental Risk Factors [27]*															
Air pollution															
Infections/Allergies															
Electromagnetic fields															
Immunodeficiency															
Ionizing radiation															
Parental smoking															
Pesticides															
Pubertal growth															
Genetic Risk Factors															
Genetic syndromes															

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CNS, central nervous system; GCT, germ cell tumor

Key

	Decreased risk
	Suggestive decreased risk
	No association
	Suggestive increased risk
	Increased risk
	Not enough evidence/inconclusive

Fuente: Hoang et al., 2025.

Referencias

- Hoang, T. T., Scheurer, M. E., y Lupo, P. J. (2025). Overview of the etiology of childhood cancer and future directions. *Current Opinion in Pediatrics*, 37(1), 59–66. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001419>
- National Cancer Institute. (s.f.). *Cáncer infantil*. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil>
- National Cancer Institute. (s.f.). *Edad*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
- Organización Mundial de la Salud. (s.f.). *Cáncer en niños*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
- Sociedad Americana Contra El Cáncer. (s.f.). *Tipos de cáncer infantil*. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-en-ninos/tipos-de-cancer-infantil.html>

La leucemia aguda como modelo de tumores tempranos

Alfredo Corona Rivera
Idalid Cuero Quezada
Citlalli Ortega de la Torre
Aurea Márquez Mora
Lucina Bobadilla Morales

Si bien las leucemias son más frecuentes en adultos, en esta sección nos referiremos a las pediátricas que corresponden tal vez al tipo de cáncer más estudiado y con mayor impacto clínico. Se originan en células del tejido hematopoyético que proliferan sin control, habitualmente en etapas tempranas de la hematopoyesis. La leucemia aguda es un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica caracterizado por un aumento en la producción de células inmaduras (blastos). Es el tipo de cáncer más común presente durante la infancia y existen 4 subtipos: leucemia linfoblástica aguda (LLA), la más frecuente (75%); leucemia mieloblástica aguda (LMA) (16%), LLA de células T (4%) y de fenotipo mixto (4%) (Lepe-Zúñiga et al., 2017). La leucemia aguda es la que ofrece el número mayor de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos (asociados a tratamiento), de utilidad clínica para un diagnóstico preciso, pronóstico o clasificación de riesgo, tratamiento y seguimiento de progresión de la enfermedad (mejoría, recaída) o curación (remisión molecular).

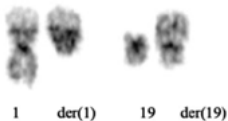
El estudio integrado de las leucemias se rige actualmente por las guías oficiales de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2022), que se actualizan periódicamente considera:

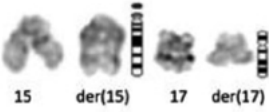
- ♦ Citomorfología: históricamente, la leucemia aguda se ha clasificado, por criterios de morfología celular aunque cada vez más en desuso (FAB-French-American-British, 1976), para LLA como: L1, (80-85 % de los casos), L2 (15 %) y L3 (1-2 %). Mientras que para LMA como: M0, indiferenciada; M1, con mínima maduración; M2, con maduración; M3, leucemia promielocítica aguda (LPA); M4, leucemia mielomonocítica aguda; M5,

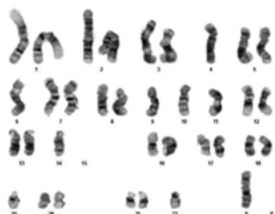
leucemia monoblástica aguda; M6, leucemia eritroblástica y M7, leucemia megacarioblástica aguda (Davila-Rodriguez et al., 2017).

- ♦ Inmunofenotipo: al diagnóstico es fundamental definir el linaje y sublinaje hematopoyético del cual proviene la clona para estimar pronóstico (clasificación de riesgo) y contribuir a las decisiones terapéuticas. Es posible por que existen antígenos de superficie, citoplasmáticos o nucleares específicos de linaje, identificables con el uso de anticuerpos monoclonales (CD's o *Cluster of Differentiation*) en un citómetro de flujo. Por ejemplo, las células de linaje linfoide se clasifican como pre-B (85 %), T (15 %) o B madura (1 -2 %).
- ♦ Citogenómica: considera principalmente translocaciones, aneuploidías y amplificaciones (tabla 1), que implican la presencia de gen de fusión, o rearrreglos génicos y que tienen un alto valor diagnóstico, pronóstico o terapéutico. Se detectan por cariotipo, FISH, PCR tiempo real para expresión, MLPA, secuenciación Sanger y secuenciación masiva (Tasian y Hunger, 2017).
- ♦ Integración WHO, diagnóstico y clasificación de riesgo: para LLA, identifica 12 subtipos (tabla 2), al diagnóstico además de citomorfología, caracterización inmunofenotípica, alteraciones citogenómicas, se considera la edad, el conteo de leucocitos al momento del diagnóstico y la respuesta inicial al tratamiento (remisión), para estimar en la sobrevida de los pacientes (Gabert et al., 2003). Además provee una clasificación de riesgo (tabla 3).

TABLA 1. ALTERACIONES CITOGÉNOMICAS RECURRENTES EN LAS LEUCEMIAS INFANTILES

ALTERACIÓN CROMOSÓMICA	GENES HÍBRIDOS	FENOTIPO	FRECUENCIA	PRONÓSTICO
t(1;19)(q23;p13)  1 der(1) 19 der(19)	TCF3::PBX1	LLA pre-B	5-6 %	Mal pronóstico

ALTERACIÓN CROMOSÓMICA	GENES HÍBRIDOS	FENOTIPO	FRECUENCIA	PRONÓSTICO
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6::RUNX1</i>	LLA pre-B	25 %	Buen pronóstico
t(4;11)(q21;q23)  4 der(4) 11 der(11)	<i>MLL::AFF1</i>	LLA Pre-B	60-80 % <1 año 5-10 % >1 año	Mal pronóstico y una breve latencia
del(1)(p32)	<i>SIL::TAL</i>	LLA-T	15 %	Pronóstico desfavorable
t(9;22)(q34;q11)  9 der(9) 22 der(22)	<i>BCR::ABL1</i> (m-bcr)	LLA-B	1-3 %	Mal pronóstico
t(15;17)(q22;q12)  15 der(15) 17 der(17)	<i>PML::RARA</i>	LMA-M3 (LPA)	7-10 %	Buen pronóstico al tratarse con ATRA (terapia blanco)
inv(16)(p13;q22)  16 inv (16)	<i>CBFB::MYH11</i>	LMA-M4	7-10 %	Pronóstico favorable
t(8;21)(q22;q22)  8 der(8) 21 der(21)	<i>RUNX1::RUNX1T1</i>	LMA subtipo M2	12-14 %	Pronóstico favorable
Hiperdiploidía alta (ganancia de cr. 4, 10 y 17) 		Pre-B	25 %	Pronóstico favorable

ALTERACIÓN CROMOSÓMICA	GENES HÍBRIDOS	FENOTIPO	FRECUENCIA	PRONÓSTICO
Hipodiploidía 			1-2 %	mal pronóstico

t: translocación, q: brazo corto, p: brazo largo, del: delección, LLA pre-B: Leucemia Linfoblástica Aguda Pre-B, LMA: Leucemia Mieloide Aguda, der: derivativo, inv: inversión. Fuente: Unidad de Citogenética del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

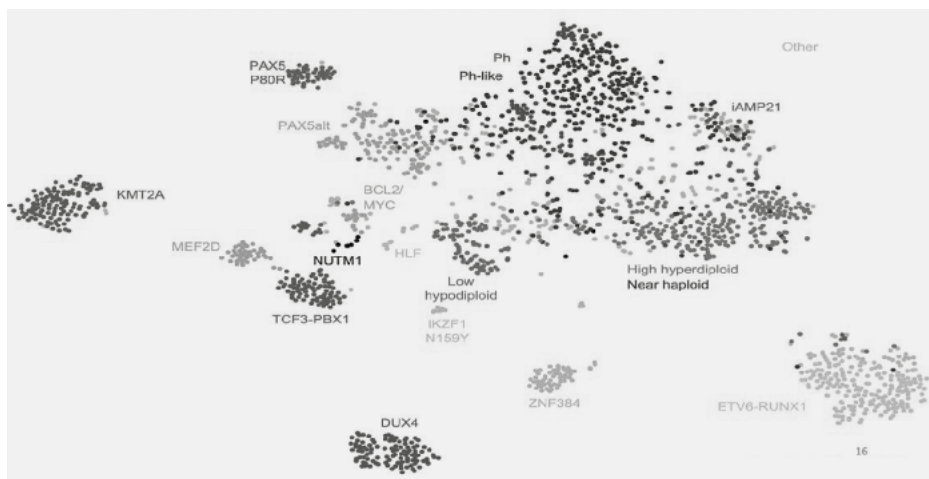
TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS DE CÉLULAS B DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (WHO, 2022)

LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS DE CÉLULAS B (LLA PREB)
LLA preB/linfoma, sin otra especificación (NOS: <i>Not Otherwise Specified</i>). LLA preB/linfoma, con hiperdiploidía elevada. LLA preB/linfoma, con iAMP21. LLA preB/linfoma, con fusión BCR::ABL1. LLA preB/linfoma, con características similares a BCR::ABL1. LLA preB/linfoma, con reordenamiento de KMT2A. LLA preB/linfoma, con fusión ETV6::RUNX1. LLA preB/linfoma, con características similares a ETV6::RUNX1. LLA preB/linfoma, con fusión TCF3::PBX1. LLA preB/linfoma, con fusión IGH::IL3. LLA preB/linfoma, con fusión TCF3::HLF. LLA preB/linfoma, con otras anomalías genéticas definidas.

La categoría de LLA-B con otras anomalías genéticas definidas incluye posibles entidades nuevas, como LLA-B con reordenamientos de *DUX4*, *MEF2D*, *ZNF384* o *NUTM1*; LLA-B con fusiones *IGH::MYC*; y LLA-B con anomalías *PAX5alt* o *PAX5 p.P80R* (NP_057953.1). Fuente: Alaggio et al., 2022.

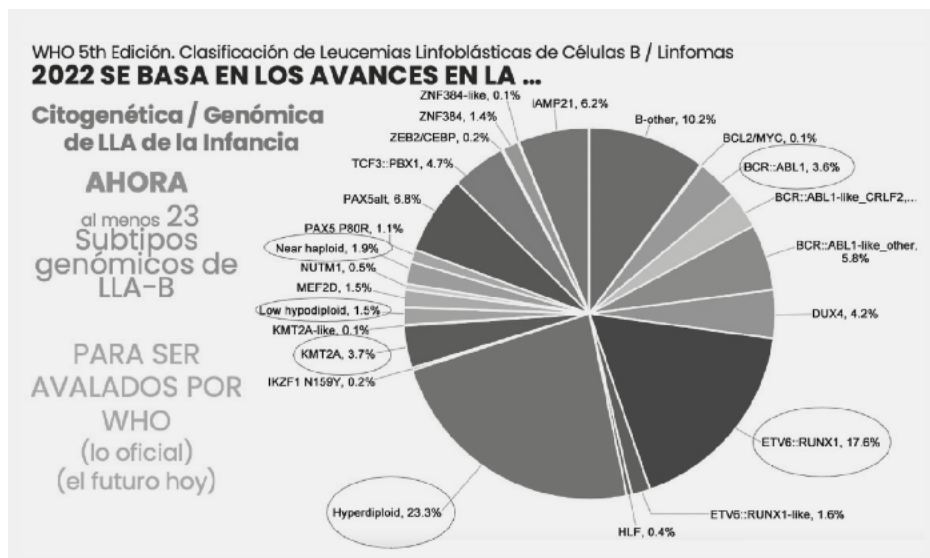
Con la incorporación de más biomarcadores genéticos y la identificación de firmas mutacionales o paisajes genómicos con el advenimiento de la secuenciación masiva, se han identificado grupos moleculares que definen hasta 23 subtipos de LLA-B (figuras 1 y 2).

FIGURA 1. NUEVOS SUBTIPOS DE LEUCEMIAS BASADOS EN LA NGS. GRUPOS MOLECULARES



Datos de 2 288 pacientes. Fuente: Brady et al., 2022; Kimura y Mullighan, 2020.

**FIGURA 2. NUEVOS SUBTIPOS DE LEUCEMIAS
BASADOS EN LA NGS. NUEVOS SUBTIPOS POR FRECUENCIA**



Los subtipos clásicos vigentes se circularon. Datos de 2 288 pacientes. Fuente: Brady et al., 2022; Kimura y Mullighan, 2020. Datos de 2 288 pacientes.

Los pacientes se clasifican de acuerdo con determinadas características, como se muestra en la tabla 3.

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE RIESGO EN LLA

RIESGO	CARACTERÍSTICAS
Bajo	Inmunofenotipo de células pre-B Edad entre 1 y 9 años Conteo de leucocitos $<50 \times 10^9$ por litro Presencia del gen de fusión <i>ETV6::RUNX1</i> Sin infiltración a SNC o testículos Sin t(1;19), t(9;22) o re-arreglos en <i>MLL</i> EMR <0.01 % al final de las 6 semanas de inducción a la remisión
Estándar	Inmunofenotipo de células T y de células B que no son clasificados como de bajo y alto riesgo
Alto	Presencia de t(9;22)(q34;q11) Falla de inducción a la remisión con ≥ 1 % de blastos a las 6 semanas

Origen temprano de las leucemias agudas

Las leucemias agudas pueden originarse *in utero* (de Smith y Spector, 2024). Consideremos primero algunos argumentos circunstanciales. Conforme menor es la edad de presentación de la leucemia, más probable es que el evento genético primario ocurre *in utero*, si consideramos el tiempo necesario de leucemogénesis.

La mayoría de los cánceres requieren más de un evento mutacional o *hit* en secuencia por lo que en leucemias de niños menores de 5 años es muy probable que hubiese ocurrido un primer *hit* preleucémico. Seguramente los factores de riesgo prenatales y los postnatales así como el tipo de célula involucrada en el tejido hematopoyético modificarán la probabilidad de aparición de la leucemia. En apoyo a lo anterior, existen reportes clínicos que demuestran la aparición de leucemia *in utero*.

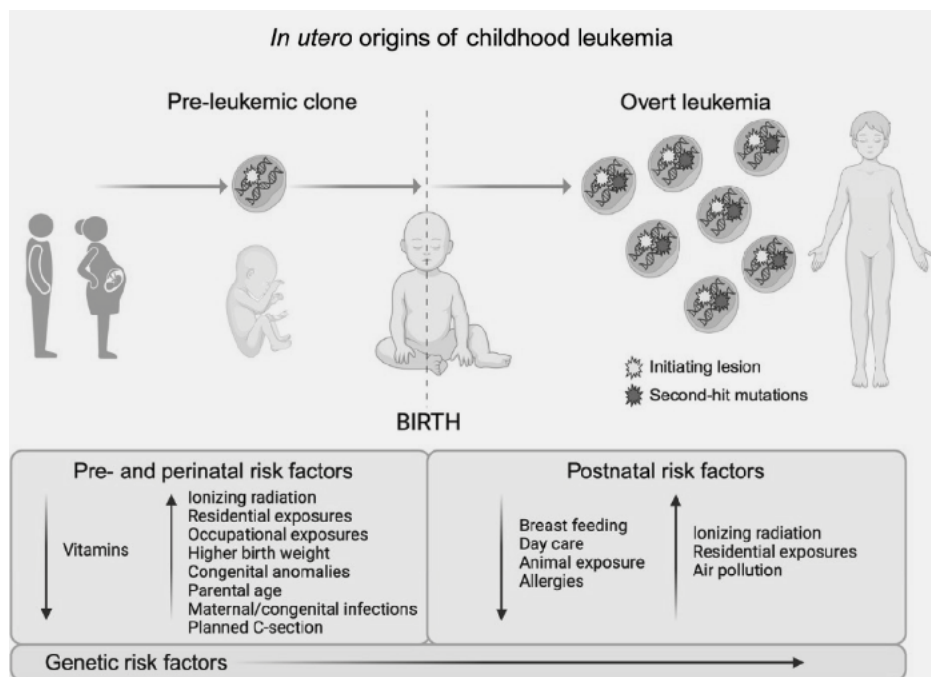
Dos evidencias consistentes, apoyan el origen *in utero*: estudios de gemelos monocigóticos (genomas idénticos) y estudios retrospectivos al nacimiento. Respecto a gemelos, existen estudios desde hace décadas, los cuales han

reportado una concordancia de 5-25 % significativamente mayor que en dicigóticos o hermanos no gemelos, mayoría LLA, siendo en todos los casos menores a 5 años y la mayoría menores a un año (Clarkson et al., 1971).

Posteriormente se demostró que la mayoría presentan además una misma clona molecular, es decir, mismos genes de fusión: por ejemplo, *BCR-ABL1* o *TCF3-ZNF384* o hiperdiploidía y lo más contundente, secuencias únicas de los genes *IGH* y *TCR* que se usan habitualmente para caracterizar la clona individualizada de cada paciente (Bueno et al., 2019). Todo lo anterior demuestra la existencia de al menos un evento mutacional preleucémico *in utero* y apoya la teoría de dos o más *hits* de genes conductores o *drivers*, para el inicio de la leucemia. La segunda evidencia consistente, los estudios retrospectivos al nacimiento, no es menos interesante que la anterior. A partir de muestras de sangre al nacimiento conservadas en tarjetas de Guthrie de recién nacidos sanos (Wiemels et al., 1999), se identificaron alteraciones genéticas recurrentes de leucemia, por ejemplo, genes de fusión *ETV6-RUNX1* and *TCF3-PBX1* con frecuencias de 5 % y 0.6 % .

Aquellos individuos en los que posteriormente se diagnosticó leucemia, con mayor frecuencia habían presentado al nacimiento dichas alteraciones. Estas alteraciones actúan como eventos iniciadores que no son suficientes por sí mismos para desarrollar la enfermedad, pero predisponen a la célula progenitora a adquirir mutaciones adicionales postnatales (Ford et al., 1993; Ma et al., 2015). Adicionalmente está bien demostrado que individuos con síndrome Down tienen un riesgo mucho mayor de presentar LMA si presentan reacción leucemoide al nacimiento y una mutación particular *in utero* en el gen *GATA1*, para mayores detalles, ver figura 11 del capítulo 7. Finalmente, debemos considerar que en la aparición temprana de las leucemias agudas participan factores de riesgo pre- y postnatales. Una síntesis propuesta por de Smith y Spector en 2024, se observa en la figura 3.

FIGURA 3. LA EVOLUCIÓN DE LA LEUCEMIA PEDIÁTRICA INDICA QUE SU INICIO PUEDE OCURRIR *IN UTERO*



Se muestra la presencia de mutación preleucémica prenatal que suma a mutaciones postnatales (segundo *hit* al menos), consolidando la leucemogénesis. Los factores pre- y postnatales contribuyen a una estimación global de riesgo. Fuente: Smith y Spector, 2024.

Conclusiones

En resumen, la leucemia aguda pediátrica constituye un modelo ejemplar de cómo el entendimiento de los mecanismos moleculares y genéticos subyacentes puede transformar el abordaje clínico de los tumores hematológicos. El diagnóstico ya no se limita a una clasificación morfológica, sino que integra análisis inmunofenotípicos, citogenéticos y genómicos que permiten estratificar el riesgo, predecir la respuesta terapéutica y seleccionar tratamientos dirigidos con mayor precisión.

La incorporación de terapias blanco ha marcado un hito en el tratamiento de subgrupos específicos de leucemia, consolidando la medicina de precisión

como una estrategia efectiva para mejorar la sobrevivencia y la calidad de vida de los pacientes. Este enfoque integral refuerza la necesidad de sistemas de diagnóstico robustos, oportunos y accesibles que permitan traducir el conocimiento científico en beneficios clínicos concretos para la población infantil.

Por último, la leucemia aguda pediátrica puede iniciar *in utero*, con implicaciones biológicas y clínicas ya expuestas en el presente capítulo. Considerar este modelo de leucemia proporciona una visión más profunda de la biología de la enfermedad, y destaca la importancia de estrategias de detección temprana y vigilancia en poblaciones de riesgo (Greaves, 2006, 2018).

Referencias

- Alaggio R., Amador C., y Berti E. (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 36, 1720–1748; <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
- Brady, S. W., Roberts, K. G., Gu, Z., Shi, L., Pounds, S., Pei, D., Cheng, C., Dai, Y., Devadas, M., Qu, C., Hill, A. N., Payne-Turner, D., Ma, X., Iacobucci, I., Baviskar, P., Wei, L., Arunachalam, S., Hagiwara, K., Liu, Y., Flasch, D. A., y Mullighan, C. G. (2022). The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Nature Genetics*, 54(9), 1376–1389. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01159-z>
- Bueno, C., Tejedor, J. R., Bashford-Rogers, R., González-Silva, L., Valdés-Mas, R.; Agraz-Doblás, A., Díaz de la Guardia, R., Ribera, J., Zamora, L., Bilhou-Nabera, C., et al. (2019) Natural History and Cell of Origin of TCF3-ZNF384 and PTPN11 Mutations in Monozygotic Twins with Concordant BCP-ALL. *Blood*, 134, 900–905.
- Clarkson, B., y Boyse, E. (1971) Possible Explanation of the High Concordance for Acute Leukæmia in Monozygotic Twins. *Lancet*, 297:699–701.
- Dávila-Rodríguez, M. I., Cerda-Flores, R. M., Leal-Garza, C. H., Arana-Trejo, R. M., Báez-de la Fuente, E., y Cortés-Gutiérrez, E. I. (2004). Alteraciones cromosómicas secundarias en pacientes con leucemia mieloide crónica, en un hospital de referencia del noreste de México [Secondary chromosomal changes in patients with chronic myeloid leukemia in a reference hospital in Northeastern Mexico]. *Gaceta Médica de México*, 140(6), 589–592.

- Ford, A. M., Ridge, S. A., Cabrera, M. E., Mahmoud, H., Steel, C. M., Chan, L. C., y Greaves, M. (1993). In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature*, 363(6427), 358–360. <https://doi.org/10.1038/363358a0>
- Gabert, J., Beillard, E., van der Velden, V. H. J., Bi, W., Grimwade, D., Pallisgaard, N., Barbany, G., Cazzaniga, G., Cayuela, J. M., Cavé, H., Pane, F., Aerts, J. L. E., De Micheli, D., Thirion, X., Pradel, V., González, M., Viehmann, S., Malec, M., Saglio, G., y van Dongen, J. J. M. (2003). Standardization and quality control studies of “real-time” quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia: A Europe Against Cancer program. *Leukemia*, 17(12), 2318–2357. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403135>
- Greaves, M. (2006). Leukaemia ‘first hits’ in utero. *Nature Reviews Cancer*, 6(4), 250–256. <https://doi.org/10.1038/nrc1831>
- Greaves, M. (2018). A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, 18(8), 471–484. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0015-6>
- Kimura S., y Mullighan C.G., (2020) Molecular markers in ALL: Clinical implications. *Best Pract Res Clin Haematol*, 33(3):101193. doi: 10.1016/j.beha.2020.101193.
- Lepe-Zúñiga, J. L., Jerónimo-López, F. J., y Hernández-Orantes, J. G. (2017). Características citopatológicas de la leucemia aguda infantil en el Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, México [Cytopathologic features of childhood acute leukemia at the Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, Mexico]. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 74(2), 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.12.002>
- Ma, X., Edmonson, M., Yergeau, D., Muzny, D., Hampton, O., Rusch, M., y Downing, J. R. (2015). Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Communications*, 6, 6604. <https://doi.org/10.1038/ncomms7604>
- National Cancer Institute. (s.f.). *Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®) – Versión para profesionales de salud*. https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#_2092_toc
- Tasian, S. K., y Hunger, S. P. (2017). Genomic characterization of paediatric acute lymphoblastic leukaemia: An opportunity for precision medicine therapeutics. *British Journal of Haematology*, 176(6), 867–882. <https://doi.org/10.1111/bjh.14474>

- Wiemels, J. L., Cazzaniga, G., Daniotti, M., Eden, O. B., Addison, G. M., Masera, G., y Greaves, M. F. (1999). Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *The Lancet*, 354(9189), 1499–1503. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05364-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05364-1)
- World Health Organization. (2022). *WHO classification of haematolymphoid tumours*. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>
- Smith, A. J., y Spector, L.G. (2024). In utero origins of acute leukemia in children. *Biomedicines*, 12, 236. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010236>

Retinoblastoma y los genes supresores de tumores

José de Jesús Pérez Becerra
Juan Antonio Ramírez Corona

El retinoblastoma (RB) es un tumor intraocular maligno que se origina en la retina. Su incidencia global es de aproximadamente 1 caso por cada 15 000 a 20 000 nacidos vivos. Aunque representa menos del 4 % de todos los cánceres pediátricos, su relevancia en la oncología molecular es enorme, ya que permitió por primera vez la identificación de un gen supresor de tumores, el *RB1*. Este tumor puede manifestarse de forma hereditaria o esporádica, siendo el primero caracterizado por la presencia de alteraciones citogenómicas germinales que frecuentemente resulta en tumores bilaterales y multifocales, mientras que el segundo se presenta típicamente como una lesión unilateral y unifocal. La historia del RB, junto con su base genética bien definida, lo convierten en un modelo paradigmático para comprender los principios fundamentales de la oncogénesis y en particular el funcionamiento de los genes supresores de tumores.

Descubrimiento del gen *RB1*

El estudio del RB fue clave para el desarrollo del concepto de gen supresor de tumores. En 1971, el médico y genetista Alfred G. Knudson propuso la llamada “hipótesis del doble golpe”. Según esta hipótesis, el retinoblastoma se desarrolla cuando ambos alelos de un gen esencial para el control del ciclo celular están inactivados, ya sea por mutaciones hereditarias o adquiridas (Knudson, 1971). Esta idea explicó por qué algunos niños desarrollan la enfermedad en ambos ojos y a una edad más temprana. Posteriormente, los estudios genéticos identificaron este gen en el cromosoma 13 y la región q14. Finalmente, en 1986, el gen *RB1* fue clonado y caracterizado, convirtiéndose en el primer gen supresor

de tumores identificado. Su descubrimiento marcó un hito en la oncología, al demostrar que la pérdida de función de ciertos genes puede conducir al cáncer.

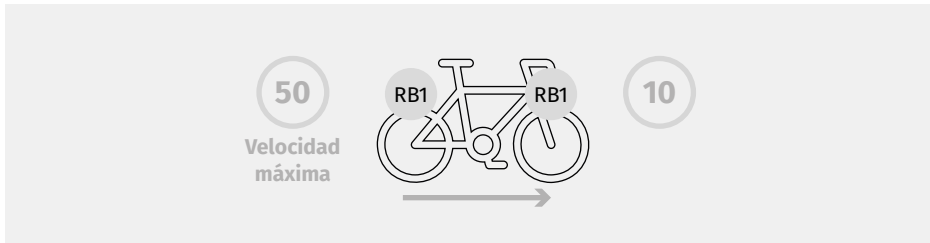
Mecanismo molecular del gen *RB1*

El gen *RB1* codifica una proteína nuclear llamada pRb, cuya función principal es la regulación negativa del ciclo celular. Su actividad está centrada en el punto de control G1/S, donde actúa como un freno que impide la progresión del ciclo si las condiciones no son adecuadas para la replicación del DNA. En su forma activa (hipofosforilada), pRb se une a los factores de transcripción E2F, bloqueando la activación de genes necesarios para la entrada en fase S. Cuando las señales mitogénicas estimulan la célula, complejos de ciclinas y cinasas dependientes de ciclina (CDKs) fosforilan a pRb, lo que provoca su inactivación. Como resultado, los factores de transcripción quedan libres, se activan los genes diana, y la célula progresa hacia la replicación del DNA. La pérdida de función de *RB1* (ya sea por variantes puntuales en *RB1*, grandes deleciones en 13q14, o alteraciones epigenéticas) elimina este control, permitiendo una desregulación de la proliferación celular (Dick, 2013).

Hipótesis del doble golpe

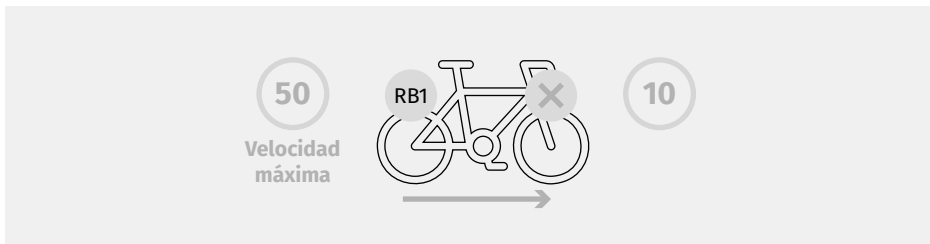
Sobre la pérdida de función de *RB1*, la hipótesis del doble golpe de Knudson, explica cómo los genes supresores de tumores como *RB1* deben perder la función de ambas copias o pérdida bialélica para que se inicie el desarrollo tumoral. Este modelo es especialmente ilustrativo en el caso del RB y puede entenderse fácilmente con una metáfora: la bicicleta como célula y los frenos como los alelos del gen *RB1* (figuras 1, 2 y 3):

FIGURA 1. AMBOS ALELOS DE RB1 ESTÁN FUNCIONANDO



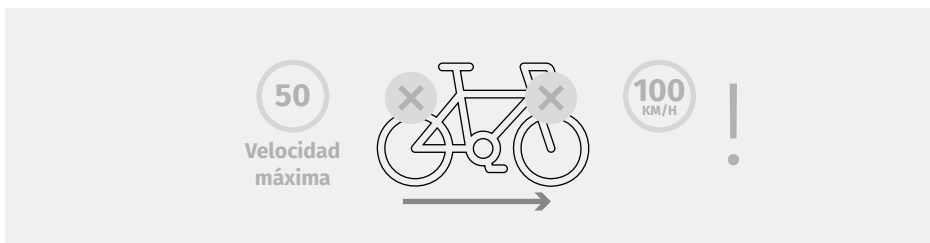
En condiciones normales, ambos frenos (alelos de *RB1*) están intactos. La bicicleta (representando la célula) avanza controladamente (flecha verde), ya que puede detenerse si es necesario. En términos celulares, el ciclo celular está regulado y no hay riesgo de proliferación descontrolada. Fuente: elaboración propia.

FIGURA 2. UN ALELO DE RB1 FUNCIONANDO Y OTRO MUTADO



En caso de un evento mutacional (primer golpe), uno de los frenos ha fallado (un alelo de *RB1* está inactivo), pero el otro aún funciona. La bicicleta sigue controlada. Esto representa una mutación heterocigota en *RB1*: aún no hay tumor, pero existe riesgo aumentado si se pierde la segunda copia. Fuente: elaboración propia.

**FIGURA 3. EN CASO DE UN SEGUNDO EVENTO MUTACIONAL (SEGUNDO GOLPE),
LOS DOS FRENOS ESTÁN INACTIVOS (AMBOS ALELOS DE RB1 ESTÁN INACTIVOS)**



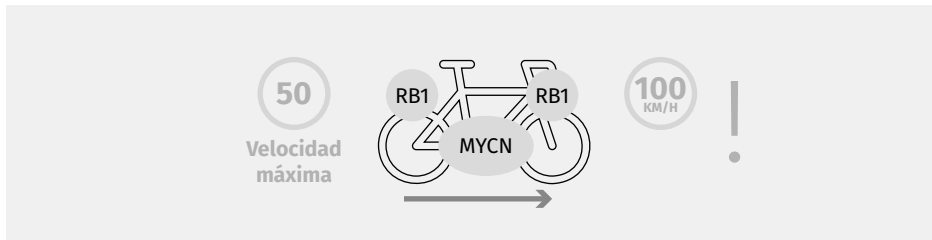
La bicicleta pierde el control y avanza sin freno (flecha roja), lo que representa una proliferación celular desregulada: el inicio del tumor. Esta es la esencia del modelo de Knudson: el cáncer aparece solo cuando ambos alelos del gen supresor están inactivados. Fuente: elaboración propia.

Este modelo revolucionó la comprensión del cáncer al establecer que no basta con una mutación puntual para iniciar la transformación maligna, en ciertos genes se requiere la pérdida de función bialélica. Todo esto sirvió como modelo para identificar eventos similares en otros genes supresores de tumores como *TP53*, *BRCA1* y *APC*.

La amplificación de *MYCN*: una vía alternativa

Si bien la inactivación de *RB1* es el evento causal principal en la mayoría de los casos de retinoblastoma, se ha descubierto que un pequeño subgrupo de tumores no presenta mutaciones en este gen. En estos casos, la enfermedad es impulsada por la amplificación del oncogén *MYCN*. En la analogía de la célula como una bicicleta, el gen *RB1* es el freno: su inactivación (el “freno roto”) permite que la bicicleta (la célula) se des controle. Por el contrario, los oncogenes como *MYCN* son los pedales: cuando sus copias se amplifican, es como si una fuerza invisible pedalea sin parar, impulsando una división celular incontrolable, incluso si los frenos están funcionales (figura 4). Los retinoblastomas con amplificación de *MYCN* suelen ser unilaterales, de inicio muy temprano y con un fenotipo clínico más agresivo, lo que subraya la importancia de identificar este subtipo para el pronóstico y el manejo clínico (Roohollahi, 2022).

FIGURA 4. AMBOS ALELOS DE *RB1* SON FUNCIONALES

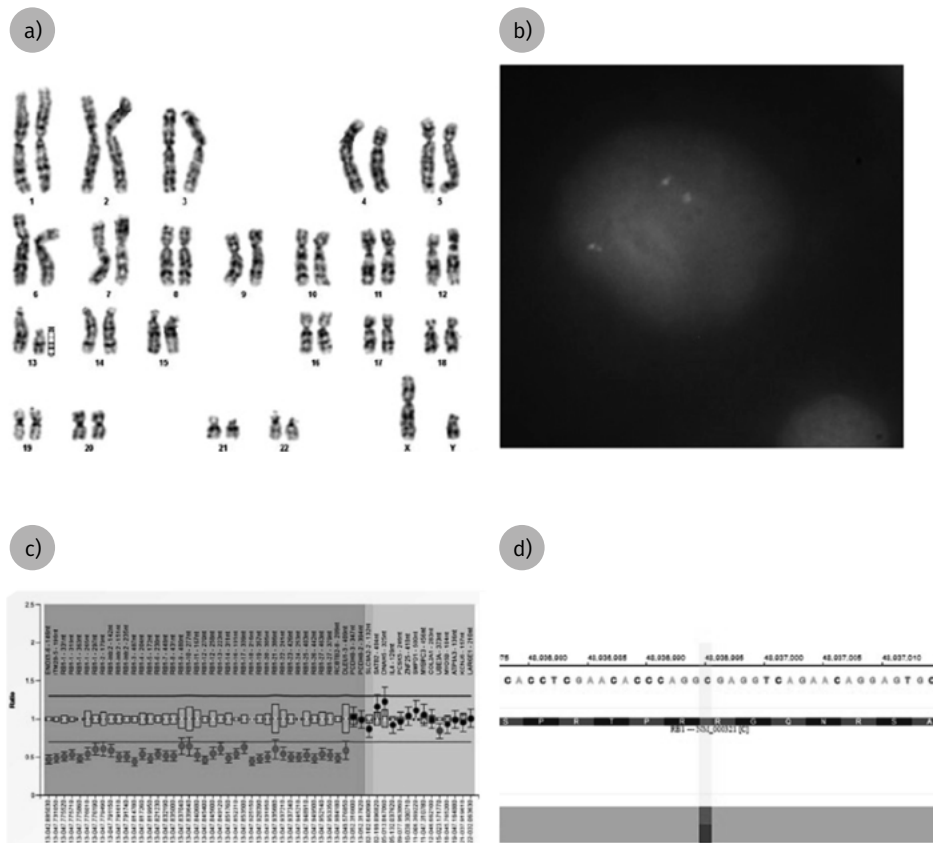


En este caso los dos frenos están activados (ambos alelos de *RB1* son funcionales). Sin embargo existe una fuerza que impulsa la bicicleta hacia adelante (amplificación del gen *MYCN*). La bicicleta pierde el control y avanza (flecha roja), lo que representa una proliferación celular desregulada: el inicio del tumor. Fuente: elaboración propia.

Diagnóstico molecular e implicaciones clínicas

El conocimiento de las alteraciones en el gen *RB1* ha transformado la práctica clínica del RB, tanto en el diagnóstico como en el manejo genético de las familias afectadas. Dado que aproximadamente el 40 % de los casos son de carácter hereditario, la identificación de mutaciones en *RB1* en células de línea germinal tiene consecuencias directas para el paciente y sus familiares.

FIGURA 5. ANÁLISIS MULTIMODAL DEL GEN *RB1* EN MUESTRAS DE SANGRE PERIFÉRICA



a) Cariotipo de bandas G que muestra una delección intersticial en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14), región donde se localiza el gen *RB1*. b) Hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sonda específica para *RB1* (señales verdes) en interfase, evidenciando pérdida de una copia del gen (una sola señal verde por núcleo). c) Perfil de MLPA con reducción en la señal correspondiente a todos los exones de *RB1*, indicando una delección heterocigota. d) Análisis de NGS mostrando una variante patogénica puntual en heterocigosis en el gen *RB1*. Fuente: Unidad de citogenética, OPD Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

El análisis molecular del gen *RB1* puede realizarse a partir de muestras tumorales o de sangre periférica, dependiendo que tipo de mutación busquemos, somática o germinal, utilizando técnicas como Cariotipo de bandas G, FISH, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) o secuenciación de nueva generación (NGS). La detección de una mutación germinal permite confirmar el carácter hereditario del tumor y realizar un seguimiento clínico más estrecho a los familiares portadores (figura 5).

Además, en los casos hereditarios, es fundamental la vigilancia periódica, ya que los pacientes están en riesgo de desarrollar neoplasias malignas subsiguientes. También se recomienda el consejo genético, que permite orientar decisiones reproductivas e identificar a familiares en riesgo antes de la aparición de síntomas.

En los últimos años, se ha avanzado hacia el diagnóstico no invasivo, mediante la detección de DNA tumoral en el humor acuoso o incluso en sangre (biopsia líquida), lo que podría complementar o reemplazar estudios más invasivos en el futuro.

Perspectivas futuras

Aunque actualmente no existen terapias dirigidas específicas contra las mutaciones de *RB1*, su pérdida tiene importantes implicaciones terapéuticas, tanto en el RB como en otros tipos de cáncer. El tratamiento ha evolucionado notablemente ya que las estrategias actuales incluyen la quimioterapia, inyecciones intravítreas, terapias focales (láser, crioterapia) y, en casos avanzados, enucleación. En los pacientes con retinoblastoma bilateral, se prioriza la conservación visual en al menos un ojo, manteniendo un enfoque multidisciplinario que integre la genética, la oncología pediátrica y la oftalmología.

Desde una perspectiva de investigación, se están explorando terapias que restauren funciones de control celular perdidas por la ausencia de pRb, o que exploten vulnerabilidades asociadas a su deficiencia. La integración de datos genéticos, epigenéticos y transcriptómicos promete revelar nuevas dianas terapéuticas relacionadas con la vía *RB1*.

El gen *RB1*, inicialmente clave en el entendimiento del RB, sigue siendo una pieza central en la oncología moderna. Su estudio ha servido no solo para entender el cáncer desde una perspectiva genética, sino también para abrir el camino hacia la medicina de precisión en oncología.

Referencias

- Lohmann, D. R., y Gallie, B. L. (2023). Retinoblastoma. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/>
- Knudson, A. G. (1971). Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(4), 820–823. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820>
- Dick, F. A., y Rubin, S. M. (2013). Molecular mechanisms underlying RB protein function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(5), 297–306. <https://doi.org/10.1038/nrm3567>
- Roohollahi, K., de Jong, Y., van Mil, S. E., Fabius, A. W. M., Moll, A. C., y Dorsman, J. C. (2022). High-level MYCN-amplified RB1-proficient retinoblastoma tumors retain distinct molecular signatures. *Ophthalmology Science*, 2(3), 100188. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2022.100188>
- Online Mendelian Inheritance in Man. (2025). *OMIM®: MIM number: 180200*. Johns Hopkins University. <https://omim.org/>

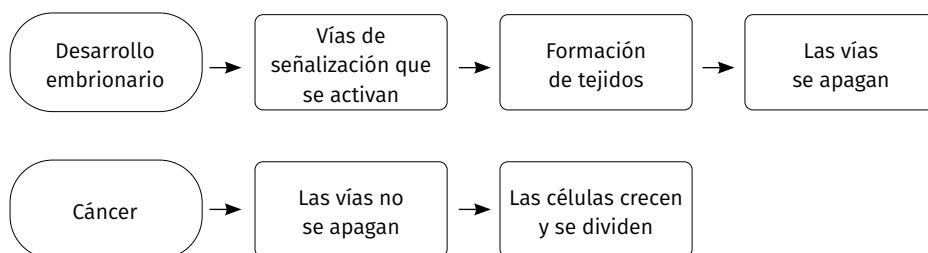
¿Qué aporta el estudio del meduloblastoma pediátrico a la comprensión del cáncer?

Juan Antonio Ramírez Corona
José de Jesús Pérez Becerra
Víctor Rodolfo Arroyo Saucedo
Aurea Márquez Mora

Un tumor infantil que habla el lenguaje de la genética en el desarrollo embrionario

El meduloblastoma (MB) es el tumor maligno más frecuente del sistema nervioso central (TSNC) en la infancia. Aunque representa solo el 20 % de los TSNC, su estudio ha sido clave para entender cómo ciertas vías de señalización, activadas durante el desarrollo embrionario del cerebro, pueden, alteradas, dar lugar a una proliferación celular descontrolada: el cáncer (Northcott et al., 2019) (figura 1).

FIGURA 1. FUNCIÓN DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN



Las vías de señalización como "interruptores temporales" durante el desarrollo embrionario. Fuente: elaboración propia.

El MB se origina en la fosa posterior del cráneo, donde se encuentra el cerebelo y estructuras cercanas. Esta región no solo es responsable de la coordinación motora, sino que en etapas tempranas de la vida es también un nicho de intensa proliferación neuronal. En este entorno, las células progenitoras cerebelosas utilizan vías claves como Wingless (WNT) y Sonic Hedgehog (SHH) y otras señalizaciones para formar un cerebro funcional. Sin embargo, cuando alteraciones génicas desregulan estas vías en etapas posteriores, el resultado no es el desarrollo de cerebro, sino de tejido tumoral (Louis et al., 2021).

Meduloblastoma: una enfermedad de la biología del desarrollo

El MB es un tumor neuroectodérmico de origen embrionario. Esto significa que surge de células que, por diversas razones, no completaron correctamente su proceso de diferenciación. En este caso, se trata de precursores neuronales del cerebelo que quedaron “atrapados” en un estado proliferativo al activarse vías de señalización que normalmente están estrictamente controladas durante el desarrollo embrionario (Hovestadt et al., 2020). Estas vías incluyen, como ya hemos mencionado, la vía de señalización WNT y SHH.

El nombre de vía “WNT” proviene de la fusión entre el gen Wingless (Wg) descubierto en *Drosophila melanogaster* al observarse que mutantes carecían de alas, y el gen *Int-1*, identificado en ratones por su asociación con cáncer de mama (Nusse y Clevers, 2017). Se trata de una vía altamente conservada que regula la proliferación, migración y diferenciación celular.

Por otro lado, la vía SHH hace referencia al personaje Sonic the Hedgehog, nombre inspirado en la semejanza de mutantes con un erizo cubierto de espinas y en honor al personaje de videojuegos por la velocidad de acción de este gen durante la embriogénesis (Ingham y McMahon, 2001). SHH regula la proliferación y diferenciación, especialmente en el desarrollo del sistema nervioso y de las extremidades.

Características de los grupos moleculares de meduloblastoma

Comprender cómo estas vías funcionan en la embriogénesis y cómo su activación patológica produce tumores ha sido una de las principales contribuciones del estudio del MB a la oncología moderna.

Grupo WNT ($\approx 10\%$): activación constitutiva de la vía WNT, usualmente por mutaciones en *CTNNB1* (β -catenina) o en *APC*. Aunque se caracteriza por proliferación continua, tiene excelente pronóstico y raramente metastatiza (Northcott et al., 2019).

Grupo SHH ($\approx 30\%$): activación por mutaciones en *PTCH1*, *SUFU* o *SMO*. Su comportamiento clínico es heterogéneo: mejor en lactantes, más agresivo en adolescentes o adultos jóvenes con mutaciones germinales en *TP53* (Kool et al., 2012).

En la estratificación de los MB también encontramos los grupos No-WNT/No-SHH (Grupo 3 y 4) no están asociados a una vía de señalización clásica del desarrollo y representan aproximadamente el 60 %. Suelen presentar alteraciones en oncogenes como *MYC* y *MYCN*, además de cambios cromosómicos como la *i(17q)*. Estos grupos presentan alta heterogeneidad en todas sus características, son los más frecuentes y agresivos (Taylor et al., 2012).

Las vías WNT y SHH: claves del desarrollo embrionario y su desvío hacia la oncogénesis

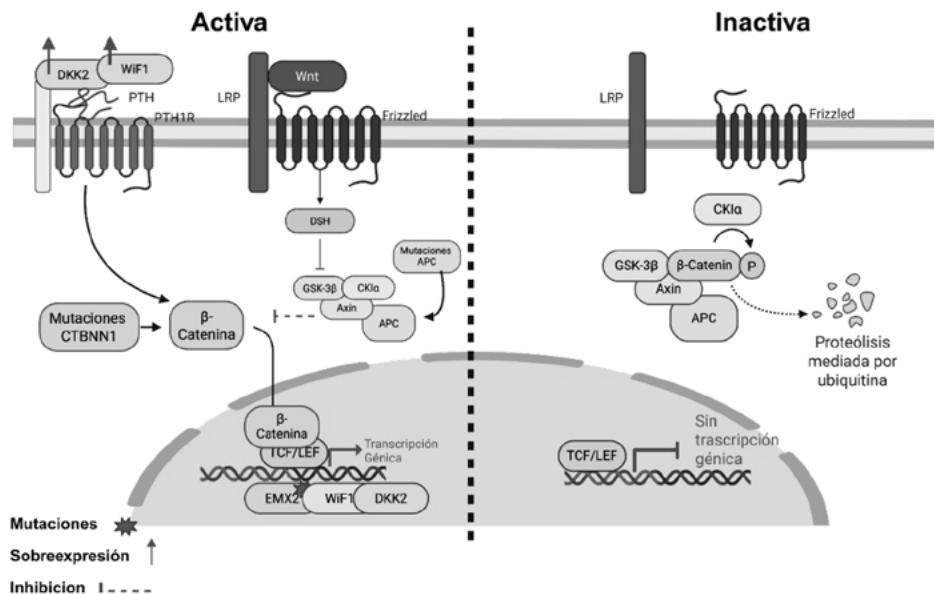
Para profundizar aún más en las vías WNT y SHH en el MB, a continuación, se presenta la figura 2, que resume su interacción genético-molecular. Esta visión detallada permite comprender cómo se activan, cómo se regulan en condiciones normales y qué cambios genéticos pueden favorecer en la generación del cáncer.

Vía WNT

Cuando está inactiva, sin la interacción de la glicoproteína WNT, el receptor Frizzled permanece inactivo. Por lo tanto, el complejo de degradación proteosomal que está compuesto por APC, Axin, GSK3 β , CK1, logra fosforilar y degradar a β -catenina, y sin su translocación al núcleo, no hay activación de genes proliferativos (Clevers y Nusse, 2012).

Cuando está activa la proteína WNT se une al receptor Frizzled en la membrana de la célula. Este complejo activa una proteína transmembranal llamada LRP5/6, después esta activación recluta a Dishevelled (DVL), que inhibe al complejo de degradación proteosomal, y que, al estar inhibido, β -catenina se acumula en el citoplasma, entra al núcleo y se une a factores de transcripción TCF/LEF, activando genes que promueven proliferación celular.

FIGURA 2. ESQUEMA DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN WNT



Vía de señalización WNT activa por el lado izquierdo, representando la vía canónica y una adecuación que sugiere el presente autor en la cual la sobreexpresión de *HHIP* y *EYA1* interfieren en la activación de esta vía, así como *SFRP1* interactúa en la transcripción génica. Del lado derecho la vía está inactivada. Fuente: elaboración propia.

Esta activación puede ser debida a la regulación de microambiente, así como a mutaciones o sobre expresión de genes involucrados en la vía. Mutaciones como en genes *APC* y *CTNNB1* que traduce para β -catenina (Nusse y Clevers, 2017) y sobreexpresión génica de *DKK2*, *WIF1* y *EMX2* (Cruzeiro et al., 2019). Manteniendo así, una activación no canónica de la vía (figura 2).

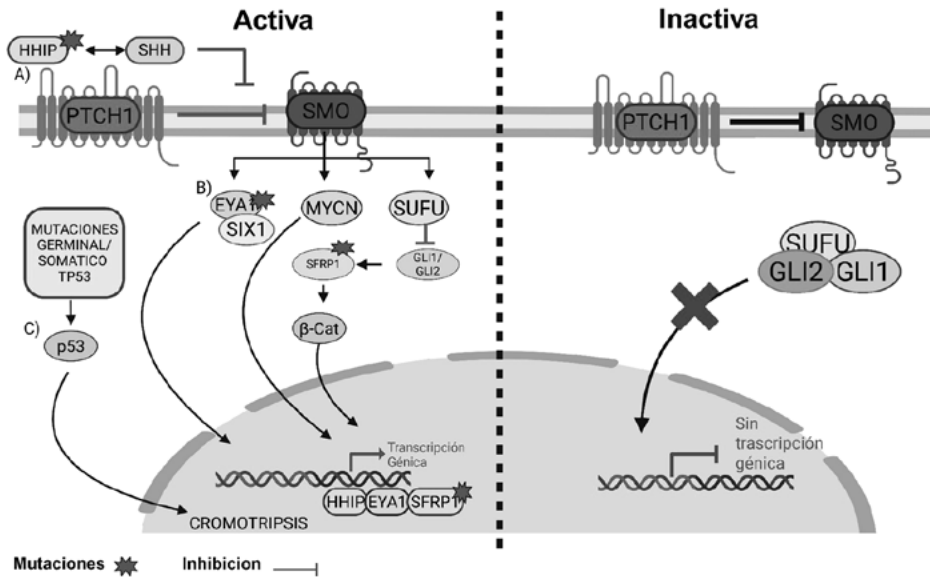
Vía SHH

Se encuentra inactiva en ausencia de la proteína SHH, Patched1 (PTCH1) inhibe a SMO (Smoothened); por lo tanto, los factores GLI se mantienen en su forma represora (GLI-R). En el núcleo, GLI-R inhibe la transcripción de genes de crecimiento (Briscoe y Thérond, 2013).

Cuando se encuentra activa, la proteína SHH secretada se une al receptor PTCH1 y deja de inhibir a SMO, una proteína similar a un receptor acoplado a proteína G. SMO se activa y transduce la señal a través de un complejo intracelular que libera los factores de transcripción GLI y estos entran al núcleo y activan genes responsables de proliferación, crecimiento y supervivencia celular.

De la misma manera, esta activación puede ser debida a la regulación de microambiente, así como a mutaciones o sobre expresión de genes involucrados en la vía. Mutaciones como en genes *PITCH*, *SUFO*, *SMO* y *GLI1/2* (Briscoe y Thérond, 2013) y sobreexpresión génica de *EYA1*, *HHIP* y *SFRP1* (Cruzeiro et al., 2019). Manteniendo así una activación no canónica de la vía (figura 3).

FIGURA 3. ESQUEMA DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN SHH



Vía de señalización SHH activa por el lado izquierdo, representando la vía canónica y una adecuación que sugiere el presente autor por la sobreexpresión de los genes *DDK2* y *WIF1*, más la interacción de transcripción por *EMX2*. Del lado derecho la vía está inactivada. Fuente: elaboración propia.

Perspectivas terapéuticas: de la biología molecular a la clínica

El entendimiento detallado de las vías WNT y SHH ha abierto la puerta a terapias dirigidas que buscan frenar la progresión del meduloblastoma con mayor precisión que los tratamientos convencionales (cirugía, radioterapia y quimioterapia).

- ♦ **SHH:** Inhibidores de *SMO* como vismodegib y sonidegib bloquean la señalización aberrante. Aunque han mostrado eficacia clínica, emergen resistencias, por lo que se exploran inhibidores dirigidos a *GLI* (Skowron et al., 2020).

- ♦ WNT: Por su excelente pronóstico, no se busca bloquear esta vía, sino modularla. Inhibidores de PORCN como LGK974 evitan la secreción de ligandos WNT y se evalúan en tumores sólidos, con potencial para aplicarse en MB (Liu et al., 2013).
- ♦ Inmunoterapia: Estrategias con células CAR-T han demostrado resultados preclínicos prometedores. CAR-T dirigidos contra HER2 han inducido regresión tumoral en modelos animales de MB (Tang et al., 2021).

Conclusiones

En el estudio del BM ha trascendido su importancia clínica como tumor pediátrico para convertirse en una ventana al funcionamiento íntimo del cáncer. A través de él, hemos aprendido que las mismas vías que guían el desarrollo embrionario —como WNT y SHH— pueden, cuando se desregulan, impulsar la oncogénesis. Comprender estos mecanismos no solo amplía nuestro conocimiento biológico, sino que también abre caminos hacia terapias más precisas, personalizadas y efectivas. En este sentido, el MB no solo nos enseña sobre un tumor, sino sobre el cáncer en su forma más fundamental.

Referencias

- Briscoe, J., y Théron, P. P. (2013). The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(7), 416–429. <https://doi.org/10.1038/nrm3598>
- Clevers, H., y Nusse, R. (2012). Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*, 149(6), 1192–1205. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012>
- Cruzeiro, G. A. V., Salomão, K. B., y de Biagi, C. A. O., Jr. (2019). A simplified approach using TaqMan low-density array for medulloblastoma subgrouping. *Acta Neuropathologica Communications*, 7, 33. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0681>

- Hovestadt, V., Ayrault, O., Swartling, F. J., Robinson, G. W., Pfister, S. M., y Northcott, P. A. (2020). Medulloblastomics revisited: Biological and clinical insights from thousands of patients. *Nature Reviews Cancer*, 20(1), 42–56. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0223-8>
- Ingham, P. W., y McMahon, A. P. (2001). Hedgehog signaling in animal development: Paradigms and principles. *Genes & Development*, 15(23), 3059–3087. <https://doi.org/10.1101/gad.938601>
- Kool, M., Korshunov, A., Remke, M., Jones, D. T. W., Schlanstein, M., Northcott, P. A., y Pfister, S. M. (2012). Molecular subgroups of medulloblastoma: An international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathologica*, 123(4), 473–484. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0958-8>
- Liu, J., Pan, S., Hsieh, M. H., Ng, N., Sun, F., Wang, T., y McMahon, M. (2013). Targeting Wnt-driven cancer through the inhibition of Porcupine by LGK974. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(50), 20224–20229. <https://doi.org/10.1073/pnas.1314239110>
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., y Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Northcott, P. A., Robinson, G. W., Kratz, C. P., Mabbott, D. J., Pomeroy, S. L., Clifford, S. C., y Pfister, S. M. (2019). Medulloblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0070-5>
- Nusse, R., y Clevers, H. (2017). Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 169(6), 985–999. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>
- Skowron, P., Ramaswamy, V., y Taylor, M. D. (2020). Genetic and molecular alterations across medulloblastoma subgroups. *Journal of Molecular Medicine*, 98(11), 1517–1529. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01939-2>
- Tang, Y., Huang, X., Guo, Y., Peng, Y., Ye, J., Li, Z., y Han, W. (2021). T cells expressing a HER2-specific chimeric antigen receptor exhibit potent antitumor effects against HER2-positive human medulloblastoma. *OncoImmunology*, 10(1), 1939604. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1939604>
- Taylor, M. D., Northcott, P. A., Korshunov, A., Remke, M., Cho, Y. J., Clifford, S. C., y Pfister, S. M. (2012). Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathologica*, 123(4), 465–472. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>

Quinta sección.

Abordaje genético integrado de neoplasias comunes del adulto*

.....

* En esta sección se explora cómo la genética está transformando el diagnóstico y tratamiento del cáncer en adultos. Presenta el impacto de mutaciones y perfiles moleculares en tumores como mama, sistema nervioso y pulmón. Destaca el valor clínico de integrar la información genética en decisiones terapéuticas. Un enfoque esencial para comprender la medicina oncológica de precisión. Sección coordinada por José Alfredo Domínguez Rosales.

Cánceres de adulto comunes en el mundo, una introducción al contenido de la sección

| José Alfredo Domínguez Rosales

Las principales neoplasias malignas en adultos suelen ser tumores sólidos que epidemiológicamente aparecen después de los 40 años de edad, alcanzando un pico máximo de incidencia después de los 60. ¿Por qué este comportamiento etario? La razón principal radica en que el organismo cuenta con sistemas inmunológicos y de reparación del DNA eficaces, pero que con los años se van desgastando debido, principalmente, a la exposición acumulativa de factores ambientales nocivos del tipo agentes químicos, físicos o biológicos con capacidad mutagénica que a través de los años, poco a poco van minando estas fortalezas. Ejemplos de esto son el consumo de tabaco, la exposición prolongada a la radiación ultravioleta y ciertas infecciones causadas por el papilomavirus humano, por mencionar algunos.

Aunque estos tumores no suelen presentarse en la infancia —con excepciones como el retinoblastoma—, existe un porcentaje de casos (generalmente menor al 10 %) que puede manifestarse antes de los 40 años de edad. En estos casos, la causa suele ser de origen genético. Son pacientes que heredan al menos un alelo mutado de un gen conductor de neoplasias malignas como *RB1*, *TP53*, *BRCA1* o *BRCA2*, *MLH1* entre otros. Estos individuos pueden desarrollar múltiples tumores en diferentes órganos, como ocurre en síndromes hereditarios bien conocidos: el síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden, o síndrome de Lynch, entre otros.

A través de los últimos 45 años, a partir del descubrimiento del primer oncogén viral (v-src), ha habido un desarrollo impresionante en el campo de la oncología que ha impactado y cambiado la perspectiva social de cómo interpretamos el cáncer. Anteriormente, hablar de cáncer era una sentencia de muerte para aquel paciente que lo sufría, pero ahora el avance ha permitido mejorar

técnicas de imagenología, genéticas, histopatológicas y moleculares que permiten un diagnóstico más temprano y preciso, mejorando significativamente el pronóstico de los pacientes, pero indudablemente el entendimiento de los mecanismos genéticos y moleculares del cáncer está permitiendo el desarrollo de nuevos tratamientos de inmunoterapia y fármacos dirigidos a proteínas tumorales específicas, incrementando la supervivencia de quienes padecen estas enfermedades.

Las técnicas genéticas y moleculares continúan perfeccionando el diagnóstico de diversos tipos de cáncer; por ejemplo, actualmente el caso de las neoplasias malignas óseas, la combinación del estudio histopatológico con imágenes radiológicas permite diferenciar entre lesiones benignas o malignas. En el caso de los linfomas, la histopatología y las pruebas de inmunohistoquímica permiten diferenciar entre linfoma Hodgkin y otros tipos de linfoma no Hodgkin que repercuten en el pronóstico y abordaje terapéutico de los pacientes, o el caso de las neoplasias de sistema nervioso central, cada vez se van estableciendo pruebas moleculares más precisas que identifican subgrupos de pacientes que tienen mejor pronóstico y permiten seleccionar el tratamiento adecuado.

Hoy en día, surge una pregunta crucial: ¿en el futuro las pruebas moleculares reemplazarán a las pruebas histopatológicas como herramienta diagnóstica, pronóstica y de tratamiento en paciente con cáncer? La respuesta es que cada vez más habrá el descubrimiento de nuevos genes implicados en cáncer y quizás sea reemplazado el protagonismo que por años ha tenido la histopatología en cáncer, pero es innegable que la medicina en general requiere del conocimiento tanto del fenotipo como del genotipo de una enfermedad. Por lo tanto, es previsible que ambas disciplinas sigan colaborando estrechamente para ofrecer un abordaje más integral, preciso y efectivo que repercuta positivamente en la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

El cáncer ya no se interpreta como un enigma impenetrable, sino como un sistema biológico complejo que podemos desentrañar. Este viaje por los mecanismos genéticos y moleculares de las neoplasias no solo nos revela su origen, sino que también nos muestra el camino hacia terapias más personalizadas, precisas y esperanzadoras.

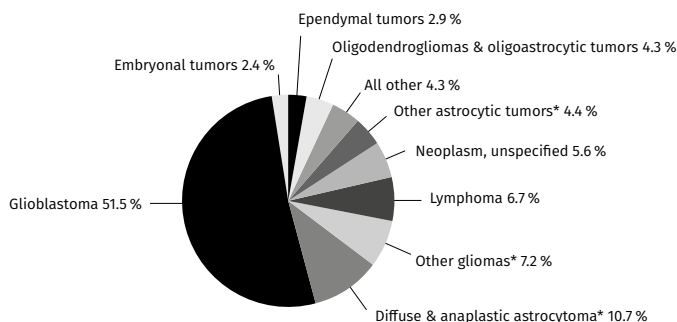
Lecciones sobre los astrocitomas de alto grado: la importancia del vínculo genético y clínico en la práctica

Victor Ulises Rodríguez Machuca

El panorama actual de los astrocitomas de alto grado

Los astrocitomas de alto grado (AAG), entre los que se incluye el históricamente llamado glioblastoma multiforme, representan a los tumores cerebrales más agresivos y letales del sistema nervioso central (figura 1) (Kanderi et al., 2024). A pesar de los avances en neurocirugía, radioterapia y quimioterapia, el pronóstico para estos pacientes continúa siendo desalentador, con una supervivencia que rara vez supera los 15 meses tras el diagnóstico (Hanif et al., 2017).

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE TSNC MALIGNOS POR HISTOPATOLOGÍA



Los gliomas constituyen el grupo más amplio y de mayor grado de agresividad. Fuente: Price et al., 2024.

En los últimos años, el estudio de las alteraciones genéticas que subyacen a estos tumores ha transformado nuestra comprensión de su biología, revelando una heterogeneidad molecular que desafía los esquemas tradicionales de clasificación y tratamiento (Gritsch et al., 2022). Las alteraciones genéticas representan un desafío clínico y biológico debido a su diversidad histológica, comportamiento biológico y pronóstico variable (Álvarez-Guerrero et al., 2021). En este capítulo, se abordará el papel de la genética en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estas neoplasias, con énfasis en un enfoque integrado que combina herramientas moleculares y clínicas.

Bases genéticas y moleculares de los astrocitomas de alto grado

La incorporación de herramientas de análisis genómico ha permitido identificar firmas moleculares específicas de los astrocitomas de alto grado, como mutaciones en los genes *IDH1/2* relacionados con la maquinaria energética tumoral, pérdida de heterocigosidad en algunas regiones cromosómicas y génicas como 9p (*CDKN2A/B*) o 10q (*PTEN*), amplificación del oncogén *EGFR* y metilación del promotor de *MGMT*, relacionado con la respuesta tumoral a la quimioterapia, entre otros que no solo aportan información pronóstica, sino que también abren nuevas oportunidades terapéuticas (tabla 1) (International Agency for Research on Cancer, 2021). Sin embargo, el panorama actual muestra que muchos de estos marcadores aún no se integran de forma uniforme en la práctica clínica, y que existen importantes brechas en el acceso a diagnóstico molecular, particularmente en regiones de recursos limitados, como en nuestro país (Dena et al., 2023; Snow et al., 2024).

TABLA 1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS AAG

	GBM IDH-WT	ASTROCITOMA IDH-MT CON LOH EN CDKN2A/B
Sinónimo	Astrocitoma <i>IDH</i> -wt grado 4	Astrocitoma <i>IDH</i> -mt grado 4

	GBM IDH-WT	ASTROCITOMA IDH-MT CON LOH EN CDKN2A/B
Lesión precursora	No identificable	Astrocitomas grado 2 o 3
Mutación en genes <i>IDH1/2</i>	Ninguna	<i>IDH1</i> : c.G395A (p.R132H) (92.7 %) c.C394T(p.R132C) (4.2 %) c.C394A (p.R132S) (1.5 %) c.C394G (p.R132G) (1.4 %) c.G395T (p.R132L) (0.2 %) <i>IDH2</i> : c.G515A (p.R172K) (64.5 %) c.G515T (p.R172M) (19.3 %) c.A514T (p.R172W) (16.2 %)
Proporción	90 %	10 %
Edad promedio al diagnóstico	~60 años	~40 años
Proporción afectación hombres: mujeres	1.42: 1	1.05:1
Tiempo de historia clínica	4 meses	15 meses
Promedio de supervivencia	15 meses	31 meses
Localización frecuente	Supratentorial	Supratentorial, preferentemente frontal
Necrosis y microvascularización	Extensa	De limitada a extensa
Alteraciones genéticas frecuentes		
<i>Met pMGMT</i>	43 %	73 %
<i>pTERTm</i>	80 %	26 %
<i>TP53m</i>	25-33 %	>81 %
<i>ATRXm</i>	Excepcional (0%)	>68 %
<i>EGFRa</i>	24-55 %	14 %

	GBM IDH-WT	ASTROCITOMA IDH-MT CON LOH EN CDKN2A/B
<i>PTENm</i>	31-40 %	Excepcional (0 %)
<i>delCDKN2A/B</i>	35-50 %	100 %
Met <i>pMGMT</i> : metilación del promotor de <i>MGMT</i> ; pTERTm: mutación del promotor de <i>TERT</i> ; TP53m: mutación de <i>TP53</i> ; ATRXm: mutación de <i>ATRX</i> ; EGFRa: amplificación de <i>EGFR</i> ; PTENm: mutación de <i>PTEN</i> ; delCDKN2A/B: delección del gen <i>CDKN2A/B</i>		

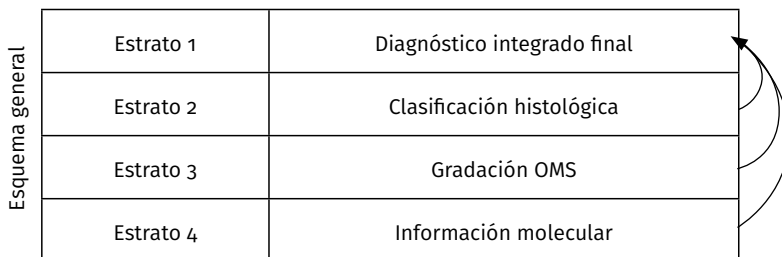
Se muestran las características de los AAG acorde al perfil mutacional de los genes IDH1/2. Fuente: Hartmann et al., 2009; Scheie et al., 2019; Mirchia et al., 2019 e International Agency for Research on Cancer, 2021.

El vínculo genético-clínico: correlación en la práctica

La comprensión profunda de los astrocitomas de alto grado requiere integrar la información genética del tumor con las manifestaciones clínicas que presenta el paciente. Estas asociaciones genético-clínicas han impulsado una reclasificación de los gliomas en las guías más recientes de la Organización Mundial de la Salud (WHO), en las que ya no basta con la histología convencional, sino que se requiere un perfil molecular para establecer un diagnóstico integrado y definitivo (figura 2) (Johnson et al., 2017; Komori, 2017; International Agency for Research on Cancer, 2021). En la práctica clínica, esta integración permite una estratificación más precisa del riesgo, una selección más adecuada de terapias y un asesoramiento pronóstico más informado para los pacientes y sus familias.

Al analizar las alteraciones genómicas específicas presentes en el tumor (mutaciones, delecciones, amplificaciones) y relacionarlas con las características clínicas del paciente (edad, localización del tumor, síntomas neurológicos, respuesta a terapias previas), se puede obtener una comprensión más precisa de la biología tumoral individual. La identificación de biomarcadores genéticos con valor pronóstico o predictivo de respuesta a fármacos específicos es un área de intensa investigación que promete revolucionar el manejo de estos tumores agresivos (Obrador et al., 2024).

FIGURA 2. DIAGNÓSTICO INTEGRADO EN BASE A DIFERENTES ESTRATOS DE DIAGNÓSTICO PROPUESTO POR LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE NEUROPATOLOGÍA



A pesar de que no representa parte de la clasificación propuesta por la WHO, se ha convertido en el estándar para reportar sistemáticamente los diagnósticos de TSNC. Fuente: Johnson et al., 2017.

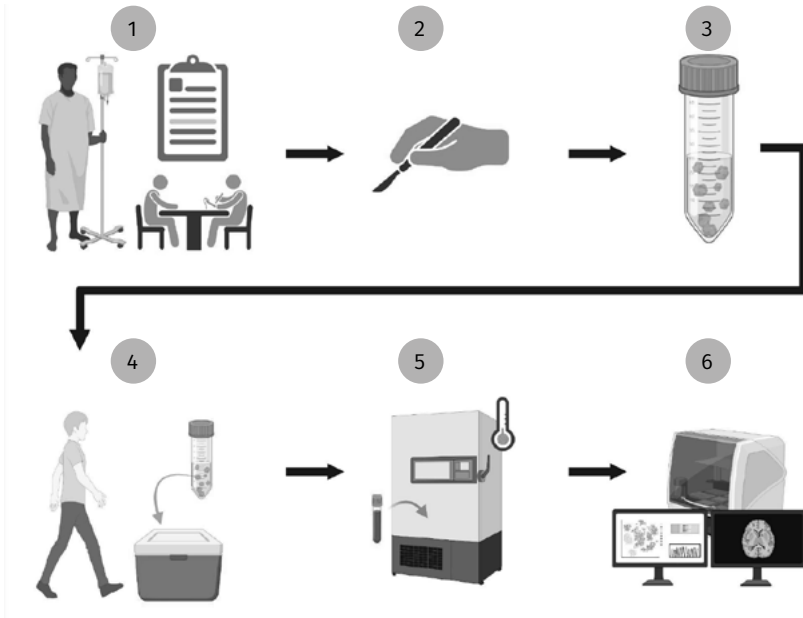
Sin embargo, la implementación de estos avances enfrenta retos importantes, especialmente en contextos con limitaciones en el acceso a pruebas moleculares. La estandarización de paneles genéticos, la capacitación del personal médico y el desarrollo de políticas de salud pública que integren la medicina genómica siguen siendo pasos necesarios para cerrar la brecha entre el laboratorio y la clínica.

Proceso del estudio genético en AAG

La realización de estudios genéticos en astrocitomas de alto grado implica un proceso riguroso que comienza con la obtención de tejido tumoral viable, generalmente durante la resección quirúrgica previo consentimiento informado. Tras esto, se llevan a cabo técnicas de análisis molecular avanzadas, entre ellas, la secuenciación de nueva generación (NGS), que permiten analizar de forma masiva múltiples genes simultáneamente, identificando una amplia gama de alteraciones genéticas relevantes. Estos análisis pueden incluir la detección de mutaciones puntuales, inserciones, deleciones, variaciones en el número de copias y fusiones génicas. Es crucial la interpretación de estos resultados por un equipo multidisciplinario que incluya neuropatólogos, oncólogos, genetistas y biólogos moleculares para contextualizar los hallazgos genéticos con la información clínica del paciente y determinar su significado pronóstico y terapéutico (figura 3). La implementación de paneles genéticos estandarizados

y la participación en consorcios de investigación facilitan la comparación de datos y el avance en la comprensión de la genómica de estos tumores.

FIGURA 3. REPRESENTACIÓN GRÁFICA Y ESQUEMÁTICA DEL PROCESO DE ATENCIÓN PARA LA OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN GENÉTICA RELEVANTE EN PACIENTES CON AAG



Fuente: elaboración propia.

Consejo genético en el contexto de los astrocitomas de alto grado

Aunque los astrocitomas de alto grado no se consideran como enfermedades hereditarias y suelen ocurrir en un contexto más esporádico, la asesoría genética reviste una notable importancia tanto para el paciente como para sus familiares. Para el paciente, la consulta con un genetista puede ayudar a comprender mejor los factores genéticos que, si bien no son necesariamente causales directos en la mayoría de los casos, podrían haber influido

en la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad o en su curso clínico. Esta información puede ser valiosa para la toma de decisiones terapéuticas y para anticipar posibles riesgos asociados a tratamientos específicos. Desde la perspectiva familiar, la asesoría genética puede abordar inquietudes sobre la posibilidad de que otros miembros de la familia puedan estar en riesgo de desarrollar enfermedades similares u otras condiciones relacionadas genéticamente (Schneider, 2023).

Aunque la predisposición hereditaria directa a los astrocitomas de alto grado es rara, existen síndromes genéticos poco comunes que pueden aumentar el riesgo de desarrollar tumores cerebrales, incluyendo astrocitomas. Identificar estos síndromes a través de la historia familiar y, si es necesario, mediante pruebas genéticas, puede tener implicaciones importantes para la vigilancia y la prevención en otros miembros de la familia. Entre los síndromes que presentan una asociación frecuente con diversos tumores cerebrales destacan las Neurofibromatosis, síndrome de von Hippel Lindau, esclerosis tuberosa, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden, síndrome de deficiencia constitucional de reparación por mal apareamiento, síndrome de carcinoma basocelular nevoide, complejo de Carney, síndrome de predisposición asociado a *BAP1* y anemia de Fanconi, entre otros (International Agency for Research on Cancer, 2021).

En este contexto, el consejo genético no debe verse únicamente como una herramienta para estimar riesgos familiares, sino como una parte integral de la atención multidisciplinaria del paciente con astrocitoma de alto grado. Su incorporación favorece una atención centrada en el paciente y su entorno, permitiendo tomar decisiones informadas, reducir la ansiedad frente a lo desconocido, y eventualmente prevenir la aparición de otras neoplasias en individuos genéticamente predispuestos. A medida que el conocimiento genómico continúa expandiéndose y se democratiza el acceso a pruebas genéticas, el consejo genético se consolidará como un componente esencial en el abordaje clínico de los tumores cerebrales, incluso en aquellos de presentación aparentemente esporádica. Brindar información clara y comprensible sobre la genómica tumoral permite a los pacientes tomar decisiones informadas sobre su atención médica y participar activamente en su manejo.

Conclusiones

El vínculo intrínseco entre la genética y la clínica es fundamental para comprender y abordar los astrocitomas de alto grado. La caracterización genética profunda de estos tumores proporciona información valiosa para el diagnóstico, el pronóstico y la selección de terapias personalizadas. El consejo genético desempeña un papel importante en la atención integral de los pacientes y sus familias. Las futuras investigaciones en la UdeG tienen el potencial de generar avances significativos en el conocimiento y tratamiento de estos tumores devastadores, mejorando así la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. El trabajo colaborativo es indispensable puesto que áreas como la neurocirugía, oncología, patología y genética se ven fortalecidas por el trabajo grupal y permiten el avance de la ciencia en beneficio del eje de la atención sanitaria: el paciente.

Referencias

- Álvarez-Guerrero, A. F., y López-Revilla, R. (2021). Biomarkers of gliomas and their impact on diagnosis, prognosis, and treatment. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 22(1), 22–29. <https://doi.org/10.24875/rmn.20000029>
- Gritsch, S., Batchelor, T. T., y Gonzalez Castro, L. N. (2022). Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*, 128(1), 47–58. <https://doi.org/10.1002/cncr.33918>
- Hanif, F., Muzaffar, K., Perveen, K., Malhi, S. M., y Simjee, S. U. (2017). Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(1), 3–9. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3>
- Hartmann, C., Meyer, J., Balss, J., Capper, D., Mueller, W., Christians, A., Felsberg, J., Wolter, M., Mawrin, C., Wick, W., Weller, M., Herold-Mende, C., Unterberg, A., Jeuken, J. W. M., Wesseling, P., Reifenberger, G., y von Deimling, A. (2009). Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: A study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathologica*, 118(4), 469–474. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0561-9>

- Johnson, D. R., Guerin, J. B., Giannini, C., Morris, J. M., Eckel, L. J., y Kaufmann, T. J. (2017). 2016 updates to the WHO brain tumor classification system: What the radiologist needs to know. *Radiographics*, 37(7), 2164–2180. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170037>
- Kanderi, T., Munakomi, S., y Gupta, V. (2024). *Glioblastoma multiforme*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558954/>
- Komori, T. (2022). Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Laboratory Investigation*, 102(2), 126–133. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00667-6>
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., y Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Matalon, D. R., Zepeda-Mendoza, C. J., Aarabi, M., Brown, K., Fullerton, S. M., Kaur, S., Quintero-Rivera, F., y Vatta, M. (2023). Clinical, technical, and environmental biases influencing equitable access to clinical genetics/genomics testing: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 25(6), 100812. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100812>
- McClellan, K., Avard, D., y Simard, J. (2013). Personalized medicine and access to health care: Potential for inequitable access? *European Journal of Human Genetics*, 21(2), 143–147. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.149>
- Obrador, E., Moreno-Murciano, P., Oriol-Caballo, M., López-Blanch, R., Pineda, B., Gutiérrez-Arroyo, J. L., Loras, A., Gonzalez-Bonet, L. G., Martinez-Cadenas, C., Estrela, J. M., y Marqués-Torrejón, M. Á. (2024). Glioblastoma therapy: Past, present and future. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2529. <https://doi.org/10.3390/ijms25052529>
- Price, M., Ballard, C., Benedetti, J., Neff, C., Cioffi, G., Waite, K. A., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J. S., y Ostrom, Q. T. (2024). CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro-Oncology*, 26(Suppl 6), vi1–vi85. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae145>
- Scheie, D., Kufaiishi, H. H. A., Broholm, H., Lund, E. L., de Stricker, K., Melchior, L. C., y Grauslund, M. (2019). Biomarkers in tumors of the central nervous system – A review. *APMIS*, 127(5), 265–287. <https://doi.org/10.1111/apm.12916>

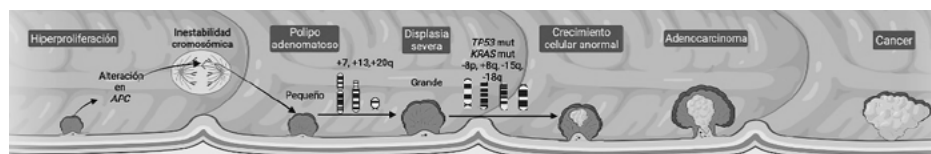
- Schneider, K. A., Chittenden, A., y Mahoney Shannon, K. (2023). *Counseling about cancer: Strategies for genetic counseling*. John Wiley & Sons.
- Snow, S., Brezden-Masley, C., Carter, M. D., Dhani, N., Macaulay, C., Ramjeeasingh, R., Raphael, M. J., Slovinec D'Angelo, M., y Servidio-Italiano, F. (2024). Barriers and unequal access to timely molecular testing results: Addressing the inequities in cancer care delays across Canada. *Current Oncology*, 31(3), 1359–1375. <https://doi.org/10.3390/curroncol31030103>

Cáncer colorrectal e inestabilidad cromosómica, genética y genómica: contribución al cáncer y síndromes o tipos de neoplasias

David Fernández Sánchez

El cáncer colorrectal (CCR) representa una de las neoplasias malignas más frecuentes a nivel mundial y una causa significativa de mortalidad en adultos. Globalmente, es el tercer tipo de cáncer más diagnosticado en varones, después del cáncer de pulmón y próstata, y el segundo en mujeres, tras el de mama (Sung et al., 2021). Su distribución geográfica no es homogénea, con las tasas de incidencia más altas en Europa, Oceanía y América del Norte, lo que subraya la fuerte influencia de factores ambientales, dietéticos, estilos de vida y el acceso a sistemas de salud (Mattiuzzi et al., 2019).

FIGURA 1. ANEUPLOIDÍAS FRECUENTES ENCONTRADAS DURANTE LA SECUENCIA PÓLIPO-CARCINOMA EN LA TUMOROGÉNESIS DEL CCR



Fuente: Ried et al., 2019.

A nivel molecular, el CCR es una enfermedad heterogénea que surge de una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. La acumulación

progresiva de alteraciones genéticas (figura 1) y epigenéticas impulsa la transformación del epitelio normal del colon en un carcinoma invasor. Clásicamente, los casos se distinguen en esporádicos, familiares y hereditarios, cada uno con implicaciones distintas para su origen, cribado y manejo clínico.

Alteraciones genéticas en el cáncer colorrectal esporádico

El CCR esporádico es la forma más común, representando entre el 65 % y el 75 % de todos los casos. Ocurre en individuos sin antecedentes familiares claros ni una mutación germinal de alta penetrancia identificable. Su origen se atribuye a la acumulación secuencial de mutaciones somáticas a lo largo de la vida del individuo, un proceso fuertemente influenciado por factores exógenos.

La vía molecular predominante en el CCR esporádico es la de inestabilidad cromosómica (CIN), presente en un 65-85 % de estos tumores. Esta vía se caracteriza por una alta tasa de ganancia o pérdida de cromosomas enteros o grandes fragmentos (aneuploidía) y una elevada frecuencia de pérdida de heterocigosidad (LOH).

El modelo clásico de progresión tumoral en la vía CIN fue descrito por Vogelstein y sus colaboradores, conocido como la secuencia adenoma-carcinoma. Este postula una progresión escalonada de eventos genéticos clave:

- ♦ Inactivación del gen *APC*: considerado el evento iniciador en la mayoría de los casos. La pérdida de función de este gen supresor de tumores activa constitutivamente la vía de señalización WNT/ β -catenina, promoviendo la proliferación celular descontrolada que da origen a los adenomas tempranos (Fearon y Vogelstein, 1990).
- ♦ Activación del oncogén *KRAS*: ocurre en etapas intermedias del adenoma. Las mutaciones activadoras en *KRAS* (y en menor medida en *NRAS*) impulsan la señalización de la vía MAPK, confiriendo ventajas de crecimiento y supervivencia a las células tumorales.

- ♦ Pérdida de genes supresores en 18q: La LOH en el brazo largo del cromosoma 18 es un evento tardío que afecta a genes como *SMAD4* y *DCC*, alterando la vía de señalización del TGF- β y contribuyendo a la progresión del adenoma.
- ♦ Mutación del gen *TP53*: La inactivación de este “guardián del genoma” es un evento tardío y crítico que facilita la transición de un adenoma avanzado a un carcinoma invasor, al permitir que las células evadan la apoptosis y acumulen más daño genómico.

Inestabilidad cromosómica (CIN) vs. inestabilidad de microsatélites (MSI)

El desarrollo del CCR está impulsado principalmente por dos formas de inestabilidad genómica mutuamente excluyentes: la inestabilidad cromosómica (CIN) y la inestabilidad de microsatélites (MSI).

- ♦ Vía de Inestabilidad Cromosómica (CIN): es la más frecuente (~85 % de los CCR). Se define por cambios a gran escala en el número y la estructura de los cromosomas (aneuploidía), como se describió anteriormente. Los tumores CIN son típicamente microsatélite estables (MSS). La progresión tumoral se debe a la ganancia de oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumores.
- ♦ Vía de Inestabilidad de Microsatélites (MSI): Caracteriza aproximadamente al 15 % de los CCR. En lugar de alteraciones cromosómicas masivas, estos tumores acumulan miles de mutaciones en secuencias repetitivas de DNA llamadas microsatélites. Esto ocurre debido a una deficiencia en el sistema de reparación de errores de apareamiento del DNA (dMMR), cuyas proteínas (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) son responsables de corregir errores durante la replicación. Los tumores con dMMR se clasifican como MSI-Alto (MSI-H). Este fenotipo hipermutado genera una gran cantidad de neoantígenos, lo que provoca una fuerte infiltración de linfocitos y los hace altamente sensibles a la inmunoterapia (Boland y Goel, 2010).

La tabla 1 compara las características clave de ambas vías:

TABLA 1. COMPARATIVA DE LAS VÍAS DE INESTABILIDAD GENÓMICA EN CCR

CARACTERÍSTICA	VÍA DE INESTABILIDAD CROMOSÓMICA (CIN)	VÍA DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (MSI)
Frecuencia	~85 %	~15 %
Mecanismo	Ganancias/pérdidas de cromosomas (aneuploidía), LOH	Deficiencia del sistema de reparación del DNA (dMMR)
Estado Microsatélite	MSS (Estable) o MSI-Bajo (MSI-L)	MSI-Alto (MSI-H)
Tasa de Mutación	Baja a moderada	Alta (hipermutado)
Genes Clave	<i>APC, KRAS, TP53, SMAD4</i>	Genes MMR (<i>MLH1, MSH2...</i>), <i>BRAF, TGFR2</i>
Origen Común	CCR esporádico	CCR hereditario (Lynch) y esporádico (metilación de <i>MLH1</i>)
Respuesta Inmune	Variable, a menudo baja	Alta infiltración linfocitaria
Implicación Terapéutica	Sensibilidad a quimioterapia; resistencia a anti-EGFR si RAS mutado	Alta respuesta a inmunoterapia; resistencia a 5-FU en adyuvancia

Fuente: elaboración propia.

Cáncer colorrectal hereditario: síndrome de Lynch, FAP y MAP

Entre el 5 % y el 10 % de los casos de CCR se deben a síndromes hereditarios causados por mutaciones germinales en genes de alta penetrancia. La sospecha clínica se basa en una edad de inicio temprana (<50 años), múltiples tumores primarios y una fuerte agregación familiar. Los síndromes más importantes son:

- ♦ Síndrome de Lynch (o cáncer colorrectal hereditario no polipósico-CCHNP): Es el síndrome hereditario más común (~3 % de todos los CCR). Se debe a mutaciones germinales en uno de los genes del sistema

MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Conduce a un fenotipo MSI-H y confiere un riesgo de hasta el 80 % de desarrollar CCR, así como un riesgo elevado para otros cánceres (endometrio, ovario, estómago).

- ♦ Poliposis adenomatosa familiar (FAP). Causada por mutaciones germinales en el gen APC. Se caracteriza por el desarrollo de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon durante la adolescencia. Sin una colectomía profiláctica, el riesgo de desarrollar CCR es prácticamente del 100 %. La vía molecular subyacente es la CIN.
- ♦ Poliposis asociada a *MUTYH* (MAP). Es un síndrome autosómico recesivo causado por mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH*, implicado en la reparación por escisión de bases. El fenotipo es similar a una FAP atenuada, con un número menor de pólipos (10-100) y un alto riesgo de CCR.

Clasificación molecular del cáncer colorrectal (CMS1-4)

Más allá de las vías CIN y MSI, el análisis de la expresión génica ha permitido una clasificación más robusta y clínicamente relevante del CCR. En 2015, un consorcio internacional estableció cuatro Subtipos Moleculares de Consenso (CMS), que integran información genómica, transcriptómica y clínica (Guinney et al., 2015).

- ♦ CMS1 (Inmune, ~14 %): se caracteriza por un fenotipo MSI-H, alta tasa de mutación (hipermutado), frecuente mutación en BRAF V600E y una fuerte activación del sistema inmune con infiltración de linfocitos. Corresponde a la mayoría de los tumores MSI, tanto hereditarios (Lynch) como esporádicos (por metilación de MLH1). A pesar de su buen pronóstico en estadios localizados, cuando ocurre metástasis el pronóstico es malo, si no se tratan con inmunoterapia.
- ♦ CMS2 (Canónico, ~37 %): es el subtipo más común. Se caracteriza por inestabilidad cromosómica (CIN), alta activación de las vías WNT y MYC, y un fenotipo epitelial diferenciado. Son tumores típicamente MSS y se localizan preferentemente en el colon distal.

- ♦ CMS3 (Metabólico, ~13 %): muestra un fenotipo epitelial con una desregulación metabólica prominente. Presenta una alta frecuencia de mutaciones en KRAS y una activación moderada de la vía WNT. Su inestabilidad genómica es intermedia y son tumores MSS.
- ♦ CMS4 (Mesenquimal, ~23 %): se asocia con el peor pronóstico. Estos tumores muestran una activación prominente de la vía del TGF- β , transición epitelio-mesénquima (EMT), angiogénesis y una fuerte infiltración estromal. Son tumores CIN y frecuentemente se diagnostican en estadios avanzados.

Esta clasificación no solo tiene valor pronóstico, sino que también está sentando las bases para predecir la respuesta a diferentes terapias (Loree et al., 2019).

Biomarcadores y utilidad clínica

La caracterización molecular del CCR es fundamental en la práctica clínica moderna para guiar el diagnóstico, el pronóstico y, sobre todo, las decisiones terapéuticas.

Integración de biomarcadores en la toma de decisiones

En el contexto del CCR metastásico, la determinación de biomarcadores sigue un algoritmo escalonado para personalizar el tratamiento. Ejemplo de un caso clínico: un paciente con CCR metastásico se somete a una biopsia del tumor.

- ♦ Análisis de MMR/MSI: el primer paso es determinar el estado del sistema de reparación.
- ♦ Si el resultado es dMMR/MSI-H: el paciente es candidato a recibir inmunoterapia (ej. pembrolizumab) como tratamiento de primera línea, ya que se espera una alta tasa de respuesta (André et al., 2020). Este resultado anula la necesidad de analizar otros marcadores para la decisión inicial.
- ♦ Análisis de mutaciones en RAS y BRAF: si el tumor es pMMR/MSS (la mayoría de los casos), se procede al siguiente análisis.
- ♦ Si KRAS o NRAS están mutados: el paciente no se beneficiará de terapias anti-EGFR (ej. cetuximab, panitumumab), ya que la vía MAPK está

constitutivamente activa aguas abajo del receptor. El tratamiento estándar sería quimioterapia combinada, a menudo con un anti-angiogénico (bevacizumab).

- ❖ Si BRAF V600E está presente: este marcador confiere un muy mal pronóstico y resistencia a la monoterapia anti-EGFR. El tratamiento de elección es una combinación de quimioterapia con inhibidores específicos de BRAF y EGFR (ej. encorafenib + cetuximab) (Kopetz et al., 2019).

TABLA 2. ENFOQUE INTEGRADO DE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CCR

PARÁMETRO	CMS1 (INMUNE)	CMS2 (CANÓNICO)	CMS3 (METABÓLICO)	CMS4 (MESENUIMAL)
Frecuencia	~14 %	~37 %	~13 %	~23 %
Vía principal	MSI-H / dMMR	CIN / MSS	MSS	CIN / MSS
Genética clave	Mutación <i>BRAF</i> V600E, hipermutación	Mutación <i>APC</i> , <i>TP53</i> , amplificación de <i>EGFR</i>	Mutación <i>KRAS</i>	Mutaciones diversas, activación <i>TGF-β</i>
Microambiente	Inmune-infiltrado ("caliente")	Epitelial, poco inmune	Epitelial, metabólico	Mesenquimal, estromal, angiogénico
Pronóstico	Bueno (localizado), Malo (metastásico sin IO)	Intermedio	Intermedio	Malo
Biomarcador predictivo clave	MSI-H: Sensibilidad a inmunoterapia	<i>RAS/BRAF</i> WT: Sensibilidad a anti-EGFR	<i>KRAS</i> mutado: Resistencia a anti-EGFR	Pobre respuesta a quimio convencional
Utilidad clínica	Identifica candidatos a inmunoterapia	Identifica candidatos a terapia anti-EGFR	Excluye de terapia anti-EGFR	Pacientes de alto riesgo, candidatos a ensayos clínicos

Fuente: Guinney et al., 2015.

Conclusiones

El cáncer colorrectal ha pasado de ser considerado una entidad única a un conjunto heterogéneo de enfermedades definidas por sus características moleculares subyacentes. La comprensión de las vías de inestabilidad genómica (CIN y MSI) y, más recientemente, la clasificación por subtipos moleculares de consenso (CMS1-4) ha revolucionado el manejo de los pacientes. La integración de biomarcadores como el estado de MSI, y las mutaciones en *RAS* y *BRAF* en la práctica clínica diaria es ahora el estándar de oro para la toma de decisiones terapéuticas, permitiendo una medicina de precisión que mejora los resultados y la supervivencia. El futuro se dirige hacia una caracterización aún más profunda que integre el genoma tumoral, el microambiente y la respuesta inmune para desarrollar estrategias terapéuticas cada vez más personalizadas y efectivas.

Referencias

- André, T., Shiu, K. K., Kim, T. W., Vicuna, B., Altves, S., Filip, D. y Tougeron, D. (2020). Pembrolizumab in microsatellite-instability–high advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2207–2218. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>
- Boland, C. R., y Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2073–2087.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>
- Dolatkhah, R., Somim, H., Shabanloei, R., Farassati, F., Fakhari, A., y Dastgiri, S. (2018). Main risk factors association with proto-oncogene mutations in colorectal cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(8), 2183–2190. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.8.2183>
- Fearon, E. R., y Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5), 759–767. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-I](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I)
- Goosenberg, E., Kaur, A., y Babiker, H. M. (2025). *A review of hereditary colorectal cancers*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537101/>
- Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X., de Reyniès, A., Schlicker, A., Soneson, C. y Colorectal Cancer Subtyping Consortium. (2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, 21(11), 1350–1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>

- Kasprzak, A. (2023). Prognostic biomarkers of cell proliferation in colorectal cancer (CRC): From immunohistochemistry to molecular biology techniques. *Cancers*, 15(18), 4570. <https://doi.org/10.3390/cancers15184570>
- Kopetz, S., Grothey, A., Yaeger, R., Van Cutsem, E., Desai, J., Yoshino, T. y Tabernero, J. (2019). Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(17), 1632–1643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075>
- Loree, J. M. (2019). Comprehensive molecular subtypes of colorectal cancer and their clinical utility. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), 571–583. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0171-6>
- Mattiuzzi, C., Sanchis-Gomar, F., y Lippi, G. (2019). Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Annals of Translational Medicine*, 7(21), 609. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.68>
- Muhar, M., Velaro, A. J., Prananda, A. T., Nugraha, S. E., Halim, P., y Syahputra, R. A. (2025). Precision medicine in colorectal cancer: Genomics profiling and targeted treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1532971. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1532971>
- Ogino, S., y Goel, A. (2008). Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 10(1), 13–27. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2008.070082>
- Papadia, A., y Vymetalkova, V. (2025). Recent advances in prognostic and predictive molecular biomarkers for colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*, 15, 1532924. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1532924>
- PDQ Cancer Genetics Editorial Board. (2025). *Genetics of colorectal cancer (PDQ®): Health professional version*. <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq>
- Pruitt, S. L., Harzke, A. J., Davidson, N. O., y Schootman, M. (2013). Do diagnostic and treatment delays for colorectal cancer increase risk of death? *Cancer Causes & Control*, 24(5), 961–977. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0174-4>
- Ramos, M., Esteva, M., Cabeza, E., Campillo, C., Llobera, J., y Aguiló, A. (2007). Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: A review. *European Journal of Cancer*, 43(17), 2467–2478. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.07.023>

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., y Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Wang, S., Zhang, T., Li, D., y Cao, X. (2025). The global, regional, and national burden of colorectal cancer attributable to smoking from 1990 to 2021: A population-based study. *European Journal of Cancer Prevention*.. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000864>
- Zhang, J., Zhu, H., Liu, W., Miao, J., Mao, Y., y Li, Q. (2025). Prognostic and predictive molecular biomarkers in colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*, 15, 1532924. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1532924>

Biomarcadores en cáncer pulmonar: fundamentos y aplicaciones clínicas

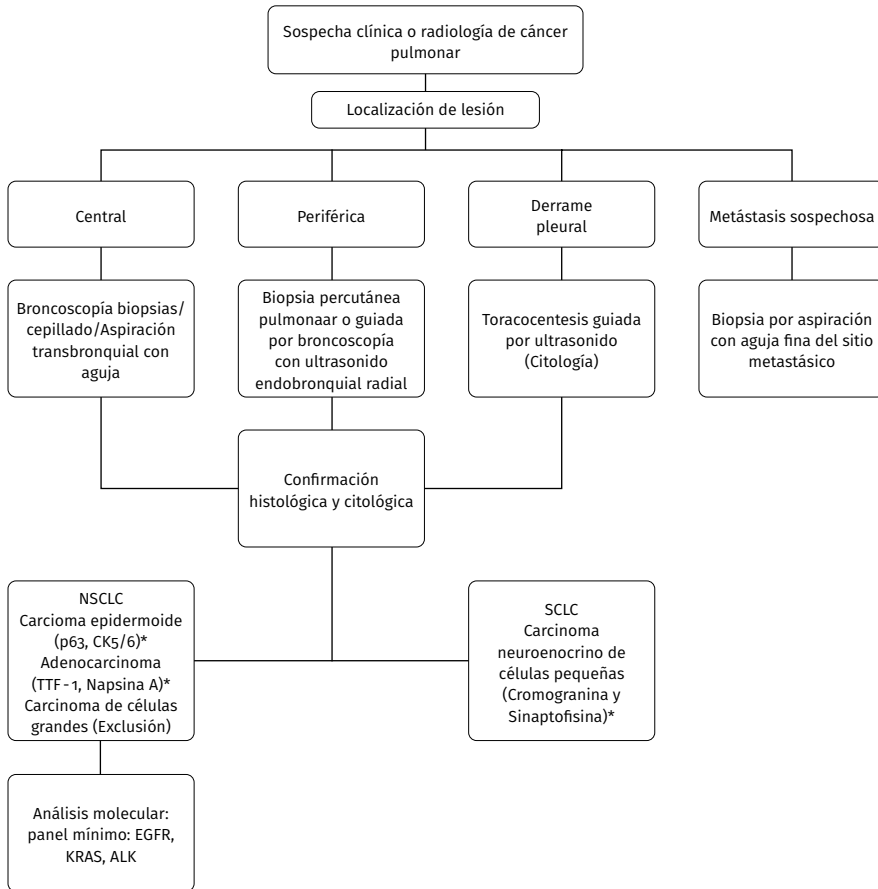
| José Alfredo Domínguez Rosales

El carcinoma pulmonar representa la neoplasia más frecuente a nivel mundial en adultos de ambos sexos y la primera causa de muerte por cáncer (WHO, Globocan 2022). La alta tasa de mortalidad se debe principalmente a que se diagnostica en etapas tardías de la enfermedad. Algunos de sus síntomas iniciales son tos crónica, disnea leve y fatiga generalizada; síntomas comunes a otros tipos de patologías pulmonares. Pero, cuando se añaden síntomas como esputo sanguinolento, dolor pleurítico y disnea progresiva por derrame pleural, síntomas de neumonía aguda por obstrucción bronquial y sobre todo pérdida de peso, significa que la neoplasia ya está diseminada a otros tejidos.

Ante este panorama clínico y epidemiológico, surge la necesidad de clasificar adecuadamente al cáncer pulmonar, ya que ello permite entender la biología de la neoplasia, conocer el comportamiento epidemiológico, diagnóstico, la sobrevida y a mejorar los tratamientos. Con las nuevas herramientas de la genética y la biología molecular, la clasificación ha mejorado continuamente. La clasificación histológica ha sido la base para organizar esta neoplasia, la subdivide principalmente en: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma neuroendocrino y carcinoma de células grandes. Asimismo, la práctica clínica ha permitido reducir a dos entidades esta clasificación, de acuerdo al pronóstico de los pacientes: el carcinoma de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que incluye al adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de células grandes que —en general— tienen un mejor pronóstico y el subtipo de carcinoma de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) con un solo integrante, el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas con un pronóstico grave, es decir con una tasa de supervivencia más corta que el

anterior subtipo (Rivera et al., 2013). En la figura 1 se describe un algoritmo de seguimiento, útil en la práctica clínica para la clasificación correcta del paciente con fines de establecer el tratamiento más adecuado.

FIGURA 1. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA PULMONAR



*Marcadores de inmunohistoquímica utilizados en la distinción de los diversos subtipos histológicos de carcinoma epitelial de pulmón. Fuente: elaboración propia.

El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo del carcinoma pulmonar esporádico, particularmente de los subtipos carcinoma epidermoide, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y en menor grado al adenocarcinoma. La neoplasia se considera de origen poligénica por lo que

varios genes pueden estar participando en la predisposición del cáncer, pero actualmente el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se le considera uno de los primordiales genes conductores de esta y de otras neoplasias. No obstante, se estima que entre el 5 % al 10 % de los casos presentan un componente hereditario (Tomoshige et al., 2015).

El *EGFR* promueve la proliferación celular a través de la activación de las vías de señalización RAS/MAPK y PI3K/PKB. Cuando sufre mutaciones actúa como oncogen, favoreciendo el crecimiento tumoral. Se han descrito diversas alteraciones genéticas en *EGFR*, incluyendo amplificaciones, sobreexpresión, metilación del DNA y mutaciones. Las mutaciones más frecuentes suelen ser puntuales y recaen en el dominio cinasa del receptor: T790M, P848L, V843L, R776G y R776H. Los pacientes portadores de estas mutaciones suelen tener características epidemiológicas distintas a los casos esporádicos: la mayoría son adenocarcinomas, no fumadores, mujeres, jóvenes y de ascendencia asiática con antecedentes familiares de cáncer pulmonar u otras neoplasias. La mutación de *EGFR* en T790M aumenta el riesgo de adquirir la neoplasia en comparación al conferido por el consumo de tabaco. Aclarar que existen pacientes con carcinoma pulmonar que no son fumadores, pero conviven con un fumador por lo que se consideran fumadores pasivos; a los fumadores pasivos no se les clasifica en este grupo.

Dado el papel clave de *EGFR* en la patogénesis del NSCLC, particularmente en el adenocarcinoma, se convirtió en un blanco terapéutico atractivo. Esto impulsó el desarrollo de terapias dirigidas que actúan específicamente sobre el receptor. Entre ellas destacan los inhibidores de la tirosina cinasa del *EGFR* (TKIs, por sus siglas en inglés), los anticuerpos monoclonales y el RNA de interferencia dirigido contra *EGFR* (Marin-Acevedo et al., 2023).

Los TKIs son inhibidores competitivos que bloquean la unión del ligando con su receptor. Los TKIs de primera generación: erlotinib y gefitinib, inhiben *EGFR* con deleciones del exón 19 y el exón 21 con la mutación L858R, los de segunda generación: afatinib y dacomitinib y tercera generación: osimertinib, inhiben *EGFR* con mutaciones G719X, L861Q, S768I y T790M. Actualmente la utilización de los TKIs en pacientes con carcinoma pulmonar positivos a *EGFR* mutados, se utilizan en varios esquemas de tratamiento; como monoterapia o en combinación con diferentes fármacos quimioterapéuticos. Estudios clínicos

controlados de fase 3 han mostrado que los TKIs mejoran la tasa de respuestas entre el 70 % a 75 % y la supervivencia libre de progresión en 10 a 14 meses en comparación al uso de agentes quimioterapéuticos convencionales.

Uno de los principales desafíos clínicos es la aparición de resistencia a los TKIs. Esta puede deberse a diversos mecanismos, incluyendo la selección y proliferación de clones celulares resistentes, adquisición de nuevas mutaciones en el *EGFR* o activación compensatoria de otras vías de señalización intracelular. En algunos casos de resistencia a TKIs, se ha observado cambio histológico del tumor, transformándolo de un NSCLC a un carcinoma SCLC de mayor agresividad y peor pronóstico.

EGFR no es el único gen implicado en la carcinogénesis del NSCLC. Otro gen relevante es *RAS*, cuya mutación constituye una de las alteraciones más frecuentes en este tipo de cáncer. *RAS* codifica una proteína membranal que sirve como enlace entre el receptor/ligando y las vías de señalización intracitoplasmáticas, específicamente la vía *RAS/RAF/MEK/ERK*, es decir funciona como un segundo mensajero. Esta vía participa en funciones tan importantes como la división celular, apoptosis y diferenciación celular. Su versión mutada es la segunda más frecuente de todas las neoplasias humanas después de la mutación de *TP53*. Se encuentra mutado en el 25 % a 30 % de las neoplasias pulmonares del grupo NSCLC y con mayor frecuencia en los no escamosos. La versión mutada de *RAS*, se considera oncogénica y las principales mutaciones recaen en el sitio de “bolsillo” de la proteína que ocasiona la pérdida de su actividad GTPasa, por lo que no degrada al GTP y la proteína se mantiene activa, insensible a la regulación normal de la proteína. Las mutaciones descritas se localizan en los codones 12, 13 y 61. Los pacientes con la mutación en *KRAS* tienen un pobre pronóstico, asociados a una supervivencia libre de la enfermedad y una supervivencia global más corta, especialmente aquellos pacientes que tienen la mutación G12C. La mutación G12C es diferente a los otros tipos de mutación, ya que induce hiperexcitabilidad en comparación a la sola actividad constitutiva, lo cuál la hace candidata a un blanco terapéutico excelente. Actualmente se han desarrollado dos fármacos con actividad anti-*RAS* G12C, adagrasib y sotorasib, su aplicación terapéutica ha superado a la basada en quimioterapia e inmunoterapia con inhibidores de PD-1/PD-L1 en aquellos pacientes de NSCLC (Peng, 2024).

Otros genes cuyas mutaciones se consideran conductoras del carcinoma pulmonar son los siguientes: *AKT*, *ALK*, *BRAF*, *HER2*, *PIK3CA*, *MAP2K1* y *MET*. Aunque no se abordan aquí en detalle, estos también juegan un papel clave en el desarrollo del cáncer y abren nuevas posibilidades para tratamientos más personalizados (Huang et al., 2025).

Estudios que buscan posibles genes candidatos o genes de susceptibilidad al carcinoma pulmonar hereditario, son difíciles de interpretar debido a que pueden encontrarse mezclados con pacientes de causa esporádica. Por ejemplo, aunque el carcinoma pulmonar en no fumadores puede ser de causa hereditaria, un porcentaje importante es esporádico, los estudios más convincentes son aquellos que se realizan en familias que han tenido carcinoma pulmonar en varios integrantes en al menos dos generaciones o en casos de pacientes con mutaciones conductoras de *EGFR*, *KRAS*, *HER2* u otros ya mencionados. Existen estudios de este tipo en familias con varios casos de carcinoma pulmonar, utilizando técnicas como la de estudios de asociación de rastreo del genoma completo (GWAS) han encontrado variantes en regiones cromosómicas como 15q24-25.1; en esta región se localizan genes como *CHRNA3*, *AGPHD* y *CHRNA5/A3/B4*, 6q23-25; *ARID1B*, *MAP3K4*, *UTRN*, *PHACTR2*, *LPA* y *GPR126*, región cromosómica 12q24 donde se localiza el gen *POLR3B* (Byun y Schwartz, 2018).

Aunque aún se requiere más evidencia para confirmar su papel causal, estos hallazgos abren la puerta a una mejor comprensión del componente genético del carcinoma pulmonar y podrían, en el futuro, contribuir al desarrollo de estrategias de detección y prevención dirigidas a personas con riesgo hereditario.

Referencias

- Byun, J., Schwartz, A. G., Lusk, C., Wenzlaff, A. S., de Andrade, M., Mandal, D., Gaba, C., Yang, P., You, M., Kupert, E. Y., Anderson, M. W., Han, Y., Li, Y., Qian, D., Stilp, A., Laurie, C., Nelson, S., Zheng, W., Hung, R. J., y Amos, C. I. (2018). Genome-wide association study of familial lung cancer. *Carcinogenesis*, 39(9), 1135–1140. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgyo80>

- Huang, Q., Li, Y., Huang, Y., Wu, J., Bao, W., Xue, C., Li, X., Dong, S., Song, Z., y Hu, S. (2025). Advances in molecular pathology and therapy of non-small cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 186. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02243-6>
- Marin-Acevedo, J. A., Pellini, B., Kimbrough, E. O., Hicks, J. K., y Chiappori, A. (2023). Treatment strategies for non-small cell lung cancer with common EGFR mutations: A review of the history of EGFR TKIs approval and emerging data. *Cancers*, 15(3), 629. <https://doi.org/10.3390/cancers15030629>
- Peng, T. R., Wu, T. W., Yi, T. Y., y Wu, A. J. (2024). Comparative efficacy of adagrasib and sotorasib in KRAS G12C-mutant NSCLC: Insights from pivotal trials. *Cancer*, 16(21), 3676. <https://doi.org/10.3390/cancers16213676>
- Rivera, M. P., Mehta, A. C., y Wahidi, M. M. (2013). Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e142S–e165S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2353>
- Tomoshige, K., Matsumoto, K., Tsuchiya, T., Oikawa, M., Miyazaki, T., Yamasaki, N., Mishima, H., Kinoshita, A., Kubo, T., Fukushima, K., Yoshiura, K., y Nagayasu, T. (2015). Germline mutations causing familial lung cancer. *Journal of Human Genetics*, 60(10), 597–603. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.75>

El cáncer de mama como modelo de genes accionables de impacto clínico

María del Rocío González Gutiérrez
José Alfredo Domínguez Rosales
Lucina Bobadilla Morales

En los países occidentales, entre el 5-10 % de los casos de cáncer de mama están asociados a mutaciones genéticas hereditarias que aumentan la predisposición, siendo las alteraciones en el gen *BRCA1* las más frecuentes. Hasta el 20 % de los casos triple negativo están asociados a mutaciones en la línea germinal en *BRCA1* o *BRCA2*. El gen *PALB2* es un gen supresor de tumores que interactúa directamente con *BRCA2*. Las mutaciones en *PALB2* están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama hereditario. Las mujeres con mutaciones en *PALB2* tienen un riesgo relativo de cáncer de mama —hasta 8-9 veces mayor— antes de los 40 años, 6-8 veces mayor entre los 40 y 60 años, y 5 veces mayor después de los 60 años. Tienen un riesgo acumulativo de 14 % a los 50 años y 35 % a los 70 años. El riesgo aumenta significativamente si hay antecedentes familiares de cáncer de mama. Esto justifica la inclusión de *PALB2* en las pruebas genéticas en conjunto con *BRCA1/BRCA2*, *que pueden tener una herencia dominante*. Las mutaciones de los genes *TP53* y *RB1* contribuyen significativamente al desarrollo y progresión del cáncer de mama. La mutación de *TP53* es muy frecuente en cáncer de mama, se encuentra asociado a subtipos agresivos y de mal pronóstico, se presenta hasta en el 3 % de los cánceres esporádicos y especialmente en el triple negativo (TNBC) con tasas hasta del 80 %, en el subtipo HER2+ se presenta en 70 % de las células germinales. Hasta el 10 % de los cánceres de mama presentan mutación en el gen *RB1* siendo más prevalente en los triple negativo y luminal B. Los tumores con mutaciones en *TP53* suelen ser más agresivos, lo que justifica enfoques terapéuticos intensivos y la consideración de terapias dirigidas a vías alternativas. La pérdida de

RB1 puede limitar la eficacia de los inhibidores de CDK4/6, lo que subraya la necesidad de identificar biomarcadores para guiar las decisiones terapéuticas.

Otras variantes génicas de moderada a baja penetrancia asociadas a cáncer de mama

El factor de transcripción c-Myb en el cáncer de mama muestra efectos diferentes en subtipos de cáncer; c-Myb actúa como oncogen o supresor tumoral según el contexto molecular. En su rol oncogénico c-Myb promueve la proliferación celular, en los subtipos luminal A/B regulando genes como *CCND1* y *MYC* e interviniendo con proteínas BCL-2. La expresión de c-Myb se correlaciona con la positividad del receptor de estrógenos (ER). En los tumores HER2 + realiza una cooperación para estimular el crecimiento. Su interacción con el complejo IL-1 α /NF- κ B lo convierte en un regulador crítico de la progresión tumoral. Tiene un efecto anti metastásico ya que la manipulación de la vía c-Myb-IL1 α -NF- κ B podría ofrecer nuevas estrategias terapéuticas.

La vía PI3K/AKT/mTOR es crucial en la patogénesis del cáncer de mama. PI3KCA predice la respuesta a los inhibidores de PI3K en el cáncer de mama metastásico HER2 negativo y RE positivo. Aproximadamente 20 a 30 % de los cánceres de mama presentan mutaciones en la vía. En el cáncer de mama precoz HER2 positivo, las mutaciones de PI3KCA predicen la respuesta patológica completa, pero aún no tienen relevancia clínica. Más del 80 % de las mutaciones de PI3KCA en el cáncer de mama se encuentran en el exón 9 (p.E542 K y p.E545 K) y el exón 20 (p.H1047R/L). Estas mutaciones causan una ganancia de función de la actividad de PI3K que da lugar a una activación aberrante de la señalización descendente AKT/mTOR. El alpelisib es el único inhibidor de PI3K aprobado para cáncer de mama metastásico con mutaciones en PI3KCA. La resistencia a los inhibidores de PI3K se desarrolla en todos los pacientes tratados. Se están explorando combinaciones de inhibidores de PI3K con otros agentes terapéuticos para superar la resistencia.

El gen *ESR1* es especialmente relevante en el cáncer de mama hormonodependiente. Cerca del 30 % de las mutaciones se adquieren durante la terapia

con inhibidores de la aromatasa, es un mecanismo común de resistencia a la terapia hormonal en el cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos y pueden tener implicaciones clínicas para el tratamiento de pacientes con estas mutaciones principalmente cuando hay metástasis. Las mutaciones en el dominio de unión al ligando (LBD) de *ESR1* son activas de forma constitutiva y presentan menor sensibilidad a los antagonistas del receptor de estrógeno, como el tamoxifeno y el fulvestrant. Estas mutaciones inducen cambios en la estructura de la proteína, lo que resulta en una menor afinidad por los ligandos y contribuye a la resistencia al tratamiento. La detección de las mutaciones puede proporcionar información pronóstica importante en pacientes con cáncer de mama metastásico. Se han desarrollado tecnologías de secuenciación más sensibles, como la PCR digital en gotas (ddPCR), que permiten una detección más precisa de estas mutaciones. La comprensión de cómo estas mutaciones afectan la respuesta al tratamiento es crucial para el manejo de la enfermedad metastásica.

Inflamación en cáncer de mama

La inflamación juega un papel muy importante en el comportamiento y progresión del cáncer de mama. El complejo IL-1 α /NF- κ B desempeña un papel crucial en la progresión del cáncer de mama, regulando procesos inflamatorios, proliferación celular, resistencia a terapias y metástasis. La IL-1 α e IL-1 β promueven la progresión del cáncer de mama y la resistencia al tratamiento, crean microambientes tumorales, esto se ha correlacionado con los fenotipos más agresivos. Niveles altos de IL-1 se asocian con características de enfermedad avanzada, como el subtipo basal y la metástasis, puede además inducir proliferación de células malignas en nichos específicos como en el hueso. La asociación de HER2 con la expansión de células madres cancerosas está asociada a la señalización autocrina de IL-1.

Conclusiones

El estudio de la biología molecular del cáncer de mama ha revolucionado su comprensión, permitiendo una clasificación más precisa que trasciende los criterios histopatológicos tradicionales. La identificación de subtipos moleculares ha demostrado que la heterogeneidad tumoral no solo reside en su morfología, sino en alteraciones genómicas y vías de señalización específicas. Estos avances han impulsado terapias dirigidas y personalizadas.

Referencias

- Curigliano, G., Burstein, H. J., Gnant, M., Loibl, S., Cameron, D., Regan, M. M., Denkert, C., Poortmans, P., Weber, W. P., Thürlimann, B., y St Gallen Consensus Conference Panelists. (2023). Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of Oncology*, 34(11), 970–986. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017>
- Diep, S., Maddukuri, M., Yamauchi, S., Geshow, G., y Delk, N. A. (2022). Interleukin-1 and nuclear factor kappa B signaling promote breast cancer progression and treatment resistance. *Cells*, 11(10), 1673. <https://doi.org/10.3390/cells11101673>
- Dúcka, M., Kučeríková, M., Trčka, F., Červinka, J., Biglieri, E., Šmarda, J., Borsig, L., Beneš, P., y Knopfová, L. (2021). c-Myb interferes with inflammatory IL1-NF- κ B pathway in breast cancer cells. *Neoplasia*, 23(3), 326–336. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2021.01.002>
- Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., Denkert, C., y Curigliano, G. (2021). Breast cancer. *The Lancet*, 397(10286), 1750–1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
- Rivenbark, A. G., O'Connor, S. M., y Coleman, W. B. (2013). Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: Challenges for personalized medicine. *The American Journal of Pathology*, 183(4), 1113–1124. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.08.002>
- Satherley, L., y Lloyd Davies, E. (2023). Breast cancer. *Medicine*, 51(1), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2022.10.008>

TSNC: caracterización integral de los tumores para el manejo neuroquirúrgico

Marco Silva Camarena
Roberto Rodríguez Bautista
Héctor Velázquez-Santana

Los tumores del sistema nervioso central (TSNC) son masas neoplásicas producidas por la replicación celular no controlada, por la acumulación de mutaciones en células embrionarias o diferenciadas del contenido craneal y espinal, generando déficit neurológico debido al involucro o compresión de estructuras neurales. Se describen más de 120 tumores que afectan al sistema nervioso; las características clínicas, imagenológicas y moleculares dependen de la estirpe celular de la que se origina, así también del tamaño, localización y compresión de estructuras adyacentes. Los tumores cerebrales pueden ser benignos o malignos con base en los grados de anaplasia que presenten las células que los conforman, de igual manera pueden clasificarse como primarios a los derivados de células intracraneales y secundarios a las metástasis.

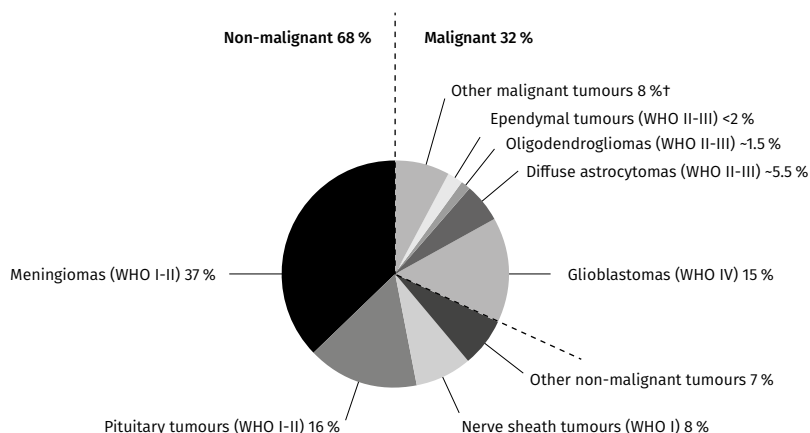
En el presente capítulo se describirán los aspectos generales de los tumores cerebrales, la historia del sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO), la presentación clínica, el abordaje diagnóstico terapéutico, los marcadores genético moleculares de la biología tumoral y el diseño de terapias blanco.

Epidemiología de los tumores cerebrales

Representan el 2 % de todas las neoplasias en el cuerpo humano, y el principal tumor sólido pediátrico (20-30 %). Los tumores primarios representan el 50 %

de los tumores cerebrales (figura 1), y la otra mitad por metástasis provenientes del cáncer pulmonar (50 %), de mama (15 %), renal (10 %), melanoma (9 %) y gastrointestinal (6 %).

FIGURA 1. MUESTRA LOS PRINCIPALES TIPOS DE TUMORES PRIMARIOS DEL SNC Y SU PORCENTAJE DE PRESENTACIÓN



La mayoría son benignos, siendo los meningiomas los más frecuentes. Fuente: Lapointe et al., 2018.

Clasificación integral de la WHO considerando además criterios moleculares de los TSNC

El primer sistema de clasificación de los TSNC fue publicado en 1926 por Bailey y Cushing bajo el título de *Clasificación de los tumores gliales con base citogenética y su correlación con el pronóstico*. En 1979 la WHO publicó la primera clasificación y varias sucesivas hasta la 5ta edición del año 2021. Refiere 120 tumores en 13 categorías, que se pueden observar en la tabla 1, y la treceava se detalla en la tabla 2.

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE TSNC DE LA WHO 2021.
120 TIPOS DE TUMORES ENGLOBAL 13 CATEGORÍAS. GRUPOS DE TUMORES**

GRUPOS DE TUMORES CNS5 DE LA WHO
Gliomas, tumores glioneuronales y neuronales Tumores del plexo coroideo Tumores embrionarios Tumores pineales Tumores de los nervios craneales y paraespinales Meningiomas Tumores mesenquimales no meningoteliales que afectan el SNC Tumores melanocíticos Tumores hematolinfoides que afectan el SNC Tumores de células germinales Tumores de la región silar Metástasis en el SNC Síndromes tumorales genéticos que afectan al SNC

Fuente: Williams et al., 2019; Clasificación WHO, 2022.

TABLA 2. SÍNDROMES GENÉTICOS Y GENES INVOLUCRADOS ASOCIADOS AL SNC

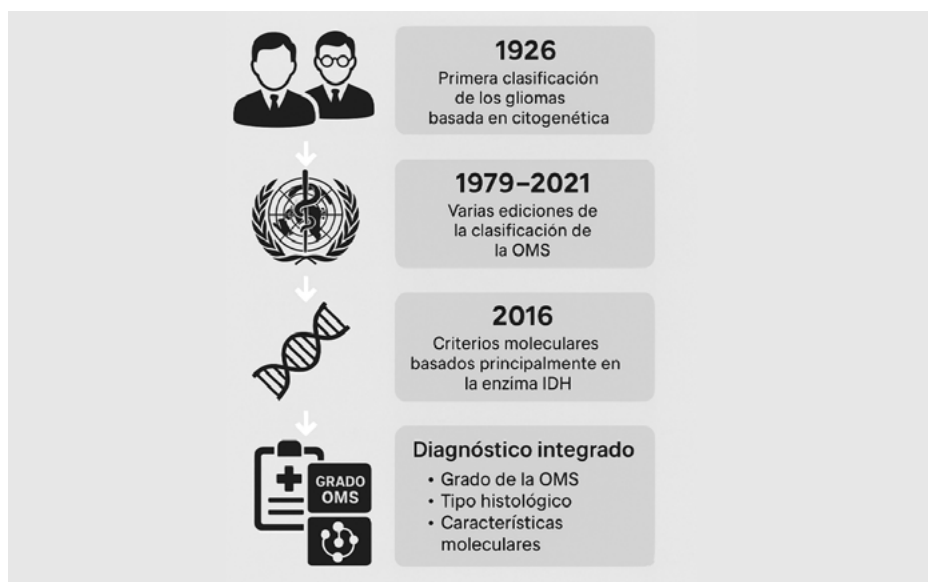
SÍNDROME	GEN/CROMOSOMA	TUMOR DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
De Cowden	<i>PTEN</i> /10q23	Lhermitte-Duclos
De Gorlin	<i>PTCH</i> /9q22.3-q31	meduloblastoma Desmoplástico
<i>MEN1</i>	Fui/11q13	Adenoma hipofisario
<i>NF1</i>	Neurofibroma/17q112	Neurofibromas, gliomas del nervio óptico, gliomas
<i>NF2</i>	Merlin/22q12	Schwannoma vestibular bilateral, meningioma, ependimoma espinal
<i>VHL</i>	pVHL/3p25	Hemangioblastoma, tumor del saco endolinfático
Esclerosis tuberosa	TSC/19q34 TSC/16p13.3	Astrocitoma subependimario de células gigantes
Turcot's	<i>APC</i> /5q21	Meduloblastoma

SÍNDROME	GEN/CROMOSOMA	TUMOR DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Li Fraumeni	<i>TP53/17q13</i>	Glioma, Tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastomas, carcinoma del plexo coroideo

Abreviaturas: MEN1, neoplasia endocrina múltiple tipo 1; NF, neurofibromatosis; VHL, síndrome de Von Hippel-Lindau. Fuente: Williams et al., 2019; Clasificación WHO 2022.

La clasificación de 2021 considera los criterios moleculares, incluidos en 2016: el perfil de la enzima Isocitrato Deshidrogenasa, marcadores moleculares como *MGMT*, *ATRX*, co-delección de 1p/19q, mutación de la Histona H3 K27M, mutación del promotor *TERT*, amplificación del gen *EGFR*, ganancia del cromosoma 7 con pérdida del cromosoma 10 (+7/-10) y deleciones homocigotas en 9p21 que involucran los *loci CDKN2A* y *CDKN2B* (delección homocigota de *CDKN2A/B*). La introducción de estos parámetros moleculares ha permitido un diagnóstico y gradificación más certero, y fortalecer pronósticos del comportamiento tumoral asociados al perfil molecular.

FIGURA 2. RESUMEN HISTÓRICO Y EVOLUCIÓN DE LAS CLASIFICACIONES DE TUMORES DEL SNC PARA ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO INTEGRADO



Fuente: elaboración propia.

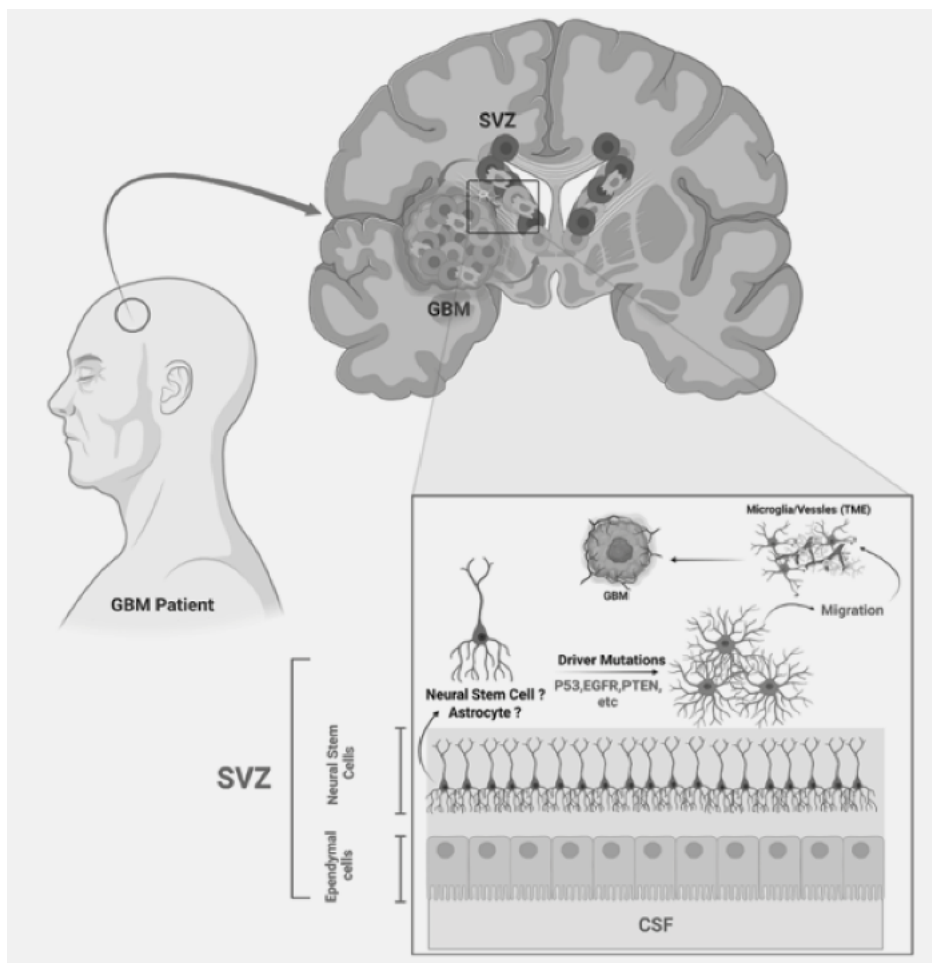
En síntesis, el diagnóstico consiste en niveles sucesivos donde la primera capa indica el diagnóstico integrado, la segunda el tipo histológico, la tercera el grado y la cuarta, las características moleculares (figura 2).

Como se había mencionado, la introducción de los criterios moleculares ha permitido aumentar la sensibilidad del diagnóstico histopatológico, fortalecer el sistema de graduación y predecir el pronóstico terapéutico. En el caso de los Gliomas, el perfil de metilación del promotor *MGMT* se asocia a mayor sobrevida pues estas neoplasias responden bien a la terapia alquilante, en cuanto al grado se refiere, los gliomas con amplificación del *EGFR* corresponden a grado 4 de la OMS independientemente de la presencia de necrosis o hiperplasia microvascular al igual que ha servido como blanco terapéutico en distintos ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales y terapia celular, en el caso de tumores no gliales como los meningiomas, la determinación de la delección homocigota *CDKN2A/B* ha servido para graficar de forma más precisa el comportamiento del tumor, de tal manera, que un meningioma que presente dicha alteración cromosómica, independientemente del sub-tipo histológico corresponderá a un Grado 3 de la WHO, de tal manera la biología molecular aplicada en cáncer ha potenciado la precisión diagnóstica y terapéutica.

Existen diversas vías propias de la tumorigénesis de cada tipo de lesión del SNC. En el caso de los gliomas (lesión primaria del SNC más frecuente en adultos, 33 %) (Aguirre-Cruz, 2016). Dentro del cráneo, zona subventricular alberga células madre y células progenitoras neurales que durante la división celular pueden presentar pérdida de función de genes que regulan ciclo celular, que conllevan a la formación de gliomas (figura 3).

En la actualidad, se sabe que la zona subventricular continúa siendo un área de neurogénesis importante en el adulto, es así que esta región ha cobrado importancia en el estudio de la génesis de los tumores cerebrales.

FIGURA 3. REPRESENTACIÓN DEL CONOCIMIENTO ACTUAL DE LA ARQUITECTURA CELULAR Y EL PROCESO DE LA TUMOROGÉNESIS DEL GLIOBLASTOMA (GBM) EN LA ZONA SUBVENTRICULAR



Fuente: Hoppe et al., 2022.

Abordaje clínico de los tumores cerebrales

En los casos no familiares, el abordaje clínico inicia ante la presencia de signos y síntomas de origen neurológico; los tumores cerebrales producen manifestaciones clínicas dependientes del efecto de masa que ejercen sobre el parénquima

cerebral (tabla 3), ya sea por las células tumorales *per se*, o el edema peritumoral que generan. En el paciente adulto la cefalea asociada a manifestaciones focales constituye la piedra angular en la sospecha diagnóstica, la neuroimagen confirma el diagnóstico.

TABLA 3. PRINCIPALES SIGNOS O SÍNTOMAS Y SU FRECUENCIA, EN PACIENTES CON TUMORES PRIMARIOS DEL SNC

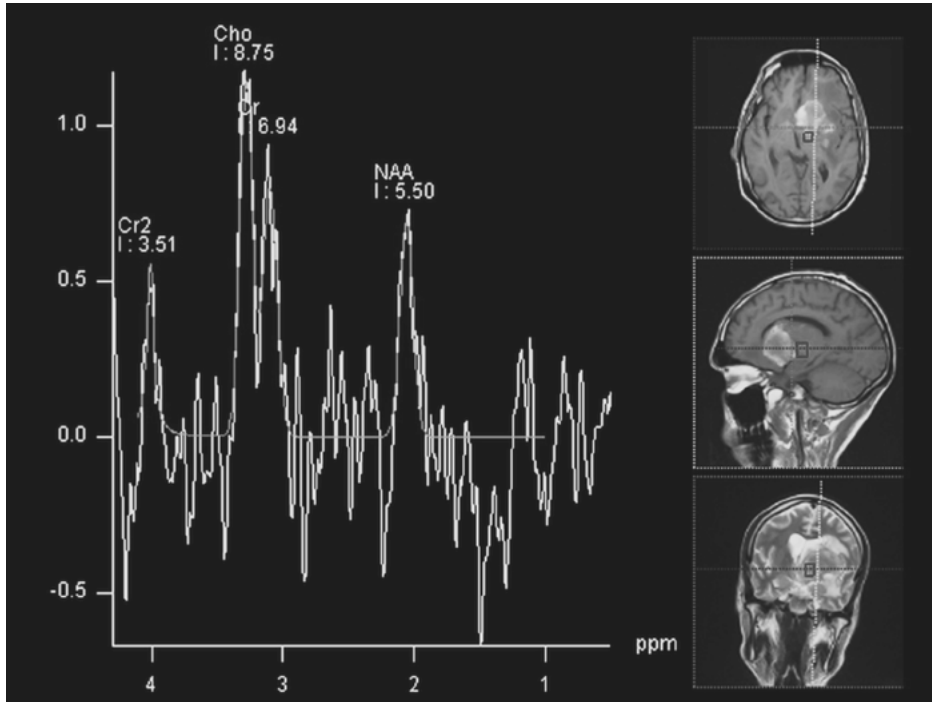
SIGNO O SÍNTOMA	FRECUENCIA (%)
Cefalea	56 %
Crisis convulsiva	50 %
Alteraciones de la memoria	35.5 %
Cambios cognitivos	34.4 %
Déficit motor	33 %
Alteraciones del lenguaje	32.5 %
Cambios de la personalidad	23.1 %
Alteraciones visuales	22 %
Alteraciones en el estado despierto	16 %
Náusea o vómito	13.1 %
Déficit sensitivo	13 %
Papiledema	4.6 %

Fuente: tomado de Alegría-Loyola et al., 2017.

La resonancia magnética contrastada muestra características intratumorales específicas, como la ruptura de la barrera hematoencefálica en tumores con realce al gadolinio, o la presencia de derivados del grupo hemo y metabolitos

(colina, N Acetil Aspartato, el lactato, lípidos libres); por ejemplo, las altas concentraciones de colina se encuentran en procesos que producen hiper celularidad como es el caso de los gliomas de alto grado. En la actualidad se estudian oncometabolitos como el 2 Hidroxioglutarato presente en gliomas IDH mutados. Un ejemplo se muestra en la figura 4.

FIGURA 4. ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA



El vóxel (recuadro negro) se coloca sobre la región de interés, se observa un pico de colina con marcada reducción de pico de N acetil aspartato, lo que sugiere origen neoplásico, el análisis histopatológico demostró la presencia de un astrocitoma.

Manejo neuroquirúrgico de los tumores cerebrales

En la actualidad, bajo algunas excepciones basadas en la quimio y radio sensibilidad, la elocuencia y localización, la piedra angular en el tratamiento de

los tumores cerebrales es la máxima resección quirúrgica segura, es decir, resecar la mayor cantidad sin provocar lesiones que condicionen secuelas funcionales al paciente que empeoren la función más que la evolución natural del tumor. La elección y abordaje de la técnica quirúrgica depende de las características propias de cada lesión, así como de la ubicación y síntomas que presente el paciente, por lo que quedan fuera de los alcances de este capítulo.

Tratamiento coadyuvante en tumores cerebrales

Posterior a la resección quirúrgica, se lleva a cabo el análisis histopatológico y molecular, de acuerdo con la estirpe, al grado tumoral y el volumen residual, se eligen terapias coadyuvantes (quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia) para atacar a la célula neoplásica y su microambiente *in situ*.

Cuando hablamos de terapias blanco nos referimos a nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer. Los avances en las ciencias ómicas como la genómica, la transcriptómica, proteómica o la metabolómica; han permitido mejorar la comprensión de la biología tumoral para el diseño de terapias blanco dirigidas tanto a la célula tumoral como a su microambiente, con el uso de anticuerpo monoclonales, terapia vírica oncolítica, terapia celular con linfocitos T, o vacunas, entre otros. La terapia con células T con receptores antigénicos quiméricos han mostrado resultados prometedores en gliomas de alto grado. Hoy en día lograr un tratamiento efectivo en tumores cerebrales debe vencer los siguientes paradigmas:

1. Terapias duales: atacar a la célula neoplásica y a su microambiente.
2. Sistemas de liberación *in situ*.
3. Caracterización molecular de la célula neoplásica.
4. Comprender el microambiente tumoral y la simbiosis entre el tumor y el parénquima adyacente.
5. Introducir la inteligencia artificial tanto en la aproximación diagnóstica preoperatoria, así como la optimización de las técnicas neuroquirúrgicas para lograr la máxima resección segura.

Conclusiones

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan una entidad compleja que exige un enfoque multidisciplinario, integrando neurología, neuroimagen, neurocirugía y biología molecular. El conocimiento tradicional basado en la histología ha evolucionado hacia una caracterización más precisa, incluyendo datos genéticos, epigenéticos y metabólicos; todo esto ha permitido diagnósticos más certeros y terapias personalizadas.

La clasificación de la WHO de 2021 refleja este cambio al incorporar criterios moleculares que redefinen los tipos tumorales, su pronóstico y posibilidades terapéuticas. Esto resulta especialmente relevante en tumores como el glioblastoma, donde alteraciones específicas, como las mutaciones IDH o la amplificación de EGFR, pueden guiar el tratamiento y predecir su eficacia.

En el ámbito diagnóstico, la resonancia magnética sigue siendo esencial, complementada con espectroscopía e identificación de oncometabolitos. En cuanto al tratamiento, la resección quirúrgica basada en el principio de “máxima resección segura” se mantiene como pilar inicial, mientras que quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y terapias blanco complementan el abordaje terapéutico.

Mirando al futuro, la integración de nuevas estrategias como terapias duales (dirigidas tanto a la célula tumoral como a su microambiente), sistemas de liberación *in situ* e inteligencia artificial en diagnóstico y cirugía prometen optimizar resultados clínicos. Sin embargo, alcanzar una cura definitiva continúa siendo un desafío, que dependerá de una comprensión más profunda del tumor y su entorno biológico. En resumen, el manejo actual de los tumores del SNC debe basarse en una caracterización integral, clave para avanzar hacia una medicina de precisión.

Referencias

- Aguirre-Cruz, L., Rangel-López, E., Cruz-Aguilera, D. L., Rodríguez-Pérez, C. E., Ruano, L., Velásquez-Pérez, L., Martínez-Moreno, M., Garduño-Espinosa, J., y Sotelo, J. (2016). Historical distribution of central nervous system tumors in the Mexican National Institute of Neurology and Neurosurgery. *Salud Pública de México*, 58(2), 171–178. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i2.7786>

- Alegría-Loyola, M. A., Galnares-Olalde, J. A., y Mercado, M. (2017). Tumores del sistema nervioso central [Tumors of the central nervous system]. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(3), 330–340.
- Habib, A., Hoppe, M., y Beiriger, J., (2022). Letter: Glioblastoma cell of origin. *Stem Cell Reviews and Reports*, 18(2), 691–693. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10297-6>
- Lapointe, S., Perry, A., y Butowski, N. A. (2018). Primary brain tumours in adults. *The Lancet*, 392(10145), 432–446. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736%2818%2930990-5>
- Mack, S. C., Hubert, C. G., Miller, T. E., Taylor, M. D., y Rich, J. N. (2016). An epigenetic gateway to brain tumor cell identity. *Nature Neuroscience*, 19(1), 10–19. <https://doi.org/10.1038/nn.4190>
- Torp, S. H., Solheim, O., y Skjulsvik, A. J. (2022). The WHO 2021 classification of central nervous system tumours: A practical update on what neurosurgeons need to know—A minireview. *Acta Neurochirurgica*, 164(9), 2453–2464. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05301-y>
- Williams, B. J. (2019). *Special report: Neuro-oncology*. Practical Neurology. <https://practicalneurology.com/diseases-diagnoses/imaging-testing/special-report-neuro-oncology/31582/>

Sexta sección. **Genes, ambiente y cáncer***

.....

* Durante décadas se consideró al cáncer como el resultado de alteraciones genéticas; sin embargo, hoy se reconoce que su desarrollo responde a una interacción multifactorial en la que el ambiente juega un papel determinante. La exposición crónica a agentes externos como contaminantes, radiaciones, compuestos químicos, hábitos de vida y alimentación, puede inducir o acelerar procesos tumorales, incluso en individuos sin predisposición genética aparente. Esta sección aborda los principios generales que definen al cáncer como fenómeno biológico complejo, analizando tanto la contribución genética como la influencia del entorno en su aparición y progresión. Asimismo, se exploran estrategias actuales de diagnóstico temprano, tratamiento y control, subrayando la importancia de intervenir sobre los factores de riesgo modificables como vía fundamental para reducir su incidencia a nivel poblacional. Sección coordinada por Uriel Francisco Santana Bejarano.

Cómo los factores ambientales modifican la expresión de los genes y el origen del cáncer

Uriel Francisco Santana Bejarano
Adriana María Salazar Montes

El cáncer es una enfermedad heterogénea que involucra alteraciones genéticas que convergen en una característica común: el crecimiento descontrolado de las células. Esta propiedad encierra una notable complejidad biológica y clínica, manifestada en la variedad de tejidos afectados, los distintos mecanismos moleculares involucrados y las múltiples formas de evolución de la enfermedad.

Comprender el origen del cáncer implica enfrentarse a preguntas fundamentales sobre su causa: ¿es estrictamente una consecuencia de alteraciones genéticas heredadas o surge como respuesta al entorno en el que vivimos lo que activa estos mecanismos? En la actualidad, la comunidad científica coincide en que la etiología del cáncer no responde a un único factor, sino que es el resultado de una interacción compleja entre predisposición genética y exposición a diversos agentes ambientales. Esta paradoja es el punto de partida para explorar la naturaleza multifacética del cáncer y entender por qué, a pesar de los avances, sigue siendo una enfermedad difícil de erradicar.

En este capítulo se abordarán los aspectos generales que definen al cáncer como fenómeno biológico, su heterogeneidad y la relación de los factores genéticos y ambientales implicados en su desarrollo. Con ello se busca proporcionar una base sólida para comprender los múltiples desafíos que plantea esta enfermedad, no solo en el plano clínico y terapéutico, sino también en el ámbito de la prevención. Asimismo, se analizarán las estrategias actuales de diagnóstico temprano, tratamiento y control, con especial atención al papel que desempeña la exposición a factores de riesgo ambientales modificables en la incidencia del cáncer.

Interacción gen-ambiente

El desarrollo del cáncer es el resultado de una interacción multifactorial y dinámica entre la constitución genética del individuo y las exposiciones ambientales acumuladas a lo largo de la vida. Esta interacción dinámica implica que la presencia de factores de riesgo ambientales, tales como agentes carcinógenos físicos, químicos o biológicos, no resulta uniformemente en la aparición de neoplasias malignas en todos los individuos expuestos. De igual manera, las alteraciones genéticas heredadas que predisponen al cáncer no necesariamente conducen al desarrollo de la enfermedad en ausencia de estímulos ambientales que puedan actuar como desencadenantes. La comprensión de esta interdependencia gen-ambiente permitirá el avance de estrategias de medicina personalizada y preventiva en oncología. La integración de los componentes involucrados en este paradigma permitirá no solo identificar individuos con mayor susceptibilidad biológica, sino también intervenir de forma temprana sobre factores modificables del entorno.

Concepto de susceptibilidad individual

La susceptibilidad individual al desarrollo de cáncer muestra una considerable variabilidad, incluso entre individuos expuestos a factores ambientales similares. Esta heterogeneidad interindividual se debe, en parte, a diferencias genéticas que afectan procesos fundamentales como el metabolismo de carcinógenos, la reparación del DNA y el control de la proliferación celular.

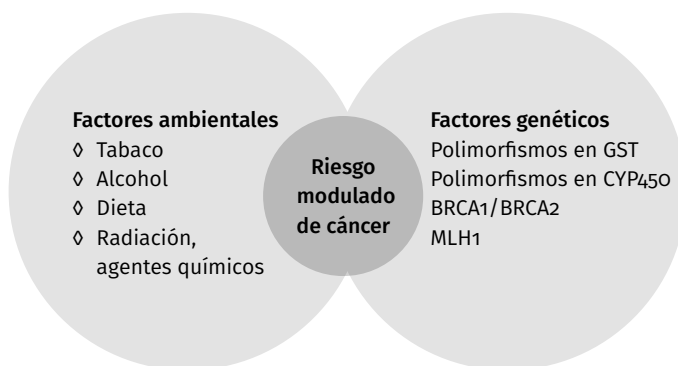
En este contexto, los polimorfismos en genes que codifican enzimas de biotransformación, tales como las glutatión-S-transferasas (GSTs) y miembros del sistema citocromo P450 (*CYP450*), pueden modificar significativamente la eficiencia con la que se neutralizan y eliminan compuestos carcinogénicos. Por ejemplo, variantes del gen *GSTM1* (deleción nula) o del *CYP1A1* se han asociado con una mayor susceptibilidad al cáncer de pulmón en fumadores.

Asimismo, mutaciones germinales o variantes funcionales en genes de reparación del DNA, como *BRCA1*, *BRCA2* (vinculados al cáncer de mama y ovario), o *MLH1* (relacionado con el cáncer colorrectal hereditario no polipósico

o síndrome de Lynch), comprometen la estabilidad genómica y aumentan significativamente el riesgo de transformación maligna en presencia de agentes genotóxicos (figura 1).

Estas variantes genéticas no actúan de forma determinista, pero sí modulan el efecto de las exposiciones ambientales, potenciando o atenuando su impacto sobre la iniciación y progresión tumoral.

FIGURA 1. FACTORES DE RIESGO EN LA INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE



Fuente: elaboración propia.

La interacción entre factores genéticos y ambientales desempeña un papel fundamental en el proceso de carcinogénesis. Esta interacción es compleja, multifactorial y frecuentemente interdependiente, lo que implica que múltiples vías moleculares pueden verse simultáneamente alteradas por la combinación de susceptibilidad genética y exposiciones ambientales (tabla 1). A continuación, se describen los principales mecanismos biológicos que median esta interacción.

Modulación del metabolismo de carcinógenos

La biotransformación de compuestos carcinógenos exógenos depende en gran medida de enzimas metabolizadoras de fase I y fase II, cuya expresión y actividad están determinadas por polimorfismos genéticos. Por ejemplo, variantes en genes como *CYP1A1*, *GSTM1* o *NAT2* pueden influir en la capacidad del organismo para activar o detoxificar carcinógenos presentes en el humo del

tabaco, la dieta o el medio ambiente. Estos polimorfismos pueden modificar el riesgo individual de desarrollar cáncer al alterar el equilibrio entre activación y eliminación de compuestos genotóxicos.

Mecanismos epigenéticos inducidos por el ambiente

Los factores ambientales tienen un impacto directo sobre el epigenoma, modificando la expresión génica sin alterar la secuencia del DNA. Estos cambios incluyen la metilación del DNA, modificaciones post traduccionales de histonas y la regulación por RNA no codificantes, como los microRNAs. Por ejemplo, la exposición a contaminantes ambientales, estrés crónico o una dieta deficiente en nutrientes metilantes puede inducir hipermetilación de genes supresores tumorales o hipometilación global del genoma, ambos eventos asociados al inicio y progresión tumoral.

Inflamación crónica como nexo entre ambiente y predisposición genética

La inflamación persistente, ya sea inducida por infecciones, obesidad, consumo de alcohol o exposición a irritantes químicos, constituye un microambiente favorable para la oncogénesis. La predisposición genética puede amplificar esta respuesta inflamatoria mediante la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias o defectos en mecanismos de resolución. La inflamación crónica promueve la proliferación celular, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la angiogénesis y la evasión inmunitaria, facilitando así la transformación celular maligna.

Acumulación progresiva de daño en el DNA

La exposición sostenida a agentes genotóxicos como radiación ionizante, compuestos químicos como el benceno o la aflatoxina B1, y ciertos virus oncogénicos puede causar daño directo al DNA. Cuando la capacidad de reparación genómica, regulada por genes como *BRCA1*, *TP53* o *MLH1*, está comprometida por variantes heredadas o adquiridas, se incrementa la probabilidad de

acumulación de mutaciones somáticas. La interacción prolongada entre exposición ambiental y un sistema de reparación deficiente, eleva significativamente el riesgo de alcanzar el umbral mutacional necesario para la transformación neoplásica.

TABLA 1. EJEMPLOS DE INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE EN LA CARCINOGENÉISIS

GEN O VARIANTE GENÉTICA	FACTOR AMBIENTAL ASOCIADO	TIPO DE CÁNCER	MECANISMO DE INTERACCIÓN
<i>BRCA1</i> / <i>BRCA2</i>	Exposición a estrógenos endógenos/exógenos	Mama, ovario	Mutaciones en genes reparadores + estimulación hormonal prolongada
<i>NAT2</i> (acetilador lento)	Consumo de carnes rojas procesadas	Colorrectal	Baja detoxificación de aminas heterocíclicas formadas en la cocción
<i>GSTM1</i> nulo	Tabaquismo	Pulmón	Deficiente eliminación de compuestos carcinógenos del humo de tabaco
<i>TP53</i> mutado	Exposición crónica a aflatoxinas	Hepatocelular	Daño al DNA por toxinas alimentarias + mutación en gen supresor clave
<i>XRCC1</i> (reparación del DNA)	Radiación ionizante	Varios (mama, tiroides, pulmón)	Capacidad reducida para reparar rupturas de cadena simple en el DNA
<i>ALDH2</i> inactivo	Consumo de alcohol	Esófago, cavidad oral	Acumulación de acetaldehído (carcinógeno) por deficiencia en su metabolismo
<i>MTHFR</i> (variante C677T)	Dieta pobre en folato	Colon, mama	Alteración en la metilación del DNA y síntesis de nucleótidos
<i>HLA</i> haplotipos específicos	Infección persistente por VPH	Cérvix, orofaringe	Respuesta inmune deficiente frente al virus oncogénico

Fuente: elaboración propia.

En síntesis, la expresión de los genes puede ser modificada por el ambiente, el cual puede acelerar o retrasar el origen y progresión del cáncer.

Referencias

- Coppedè, F. (2023). Genes and the environment in cancer: Focus on environmentally induced DNA methylation changes. *Cancers*, 15(4), 1019. <https://doi.org/10.3390/cancers15041019>
- Kellman, L. (2025, mayo 6). Inflammation helps drive common cancers, study suggests. *The Times*. <https://www.thetimes.co.uk/article/inflammation-helps-drive-common-cancers-study-suggests-jwmmsphxs>
- Mbemi, A., Khanna, S., Njiki, S., Yedjou, C. G., y Tchounwou, P. B. (2020). Impact of gene–environment interactions on cancer development. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), 8089. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218089>
- Verywell Health. (2025, mayo 6). *Are microplastics fueling the rise of colorectal cancer in young adults?* Verywell Health. <https://www.verywellhealth.com/microplastics-colorectal-cancer-11692036>
- Zhang, M., Hu, T., y Ma, T. (2024). Epigenetics and environmental health. *Frontiers of Medicine*, 18(4), 571–596. <https://doi.org/10.1007/s11684-023-1038-2>
- Zhu, D., Zeng, S., y Su, C. (2024). The interaction between DNA methylation and tumor immune microenvironment: From the laboratory to clinical applications. *Clinical Epigenetics*, 16, 24. <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01633-x>

Cáncer y ambiente: papel de los hábitos

Adriana María Salazar Montes

Emilio González Murillo

Francisco Antonio Guillermo Mateos Ramírez

Uriel Francisco Santana Bejarano

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por el crecimiento descontrolado de células anormales en el organismo. Puede originarse en cualquier tejido y —si no se detecta a tiempo— puede diseminarse por todo el organismo. El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Aunque los factores genéticos desempeñan un papel importante en su desarrollo, existen cada vez más evidencias que vinculan al medio ambiente como un importante factor en la aparición de esta enfermedad. El ambiente se refiere a factores externos a nuestro organismo que escapan a nuestro control: en esta vida moderna estamos expuestos a gran cantidad de compuestos químicos que interactúan con nuestras células generando mutaciones en el DNA. Por esta razón son denominados cancerígenos. La cantidad y tiempo de exposición del cancerígeno en combinación con la carga genética de la persona determinará el grado de severidad del cáncer. Dentro de los factores ambientales se encuentra el estilo de vida y los hábitos que incluyen nuestra dieta, actividad física, adicciones y estrés, entre otros.

Tabaquismo

Es la causa prevenible más importante de cáncer en el mundo. El consumo de tabaco está vinculado a más del 20% de las muertes por cáncer, principalmente

de pulmón (85%) por consumo activo y pasivo. La combustión del tabaco libera más de 7000 sustancias químicas, de las cuales el 70% son carcinógenas, como nitrosaminas, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el benzopireno. Estas sustancias inducen mutaciones en el DNA, que interfieren con la replicación celular y por eventos genéticos y epigenéticos que promueven la transformación maligna.

Consumo de alcohol

El consumo crónico de alcohol se asocia a los cánceres de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado, colon-recto y mama. Su efecto carcinogénico es debido a su metabolito acetaldehído, que interfiere en la síntesis y reparación del DNA, genera enlaces covalentes con proteínas y ácidos nucleicos, e inestabilidad genómica. Además, el alcohol aumenta la permeabilidad de las mucosas a otras sustancias carcinógenas como las del tabaco, induce estrés oxidativo y altera la absorción de micronutrientes con funciones protectoras, como las vitaminas del complejo B. El riesgo es mayor si el consumo de alcohol se combina con tabaco o una dieta deficiente.

Dieta y nutrición

La alimentación es uno de los determinantes de estilo de vida más influyentes en la incidencia de cáncer, tanto perjudicial como protector. Una dieta pobre, con un alto consumo de carnes procesadas, grasas saturadas, azúcares refinados y alimentos ultraprocesados, se ha vinculado con una mayor prevalencia de cáncer colorrectal, gástrico, pancreático, de mama y de próstata. En contraste, dietas ricas en frutas, verduras, cereales integrales y legumbres, aportan fibra, antioxidantes, polifenoles, carotenoides y compuestos fitoquímicos con propiedades anticancerígenas, neutralizan radicales libres, modulan enzimas detoxificantes, inducen apoptosis en células anómalas y reducen la inflamación crónica. Respecto a la cocción, el asado, el ahumado y la fritura a altas temperaturas generan compuestos

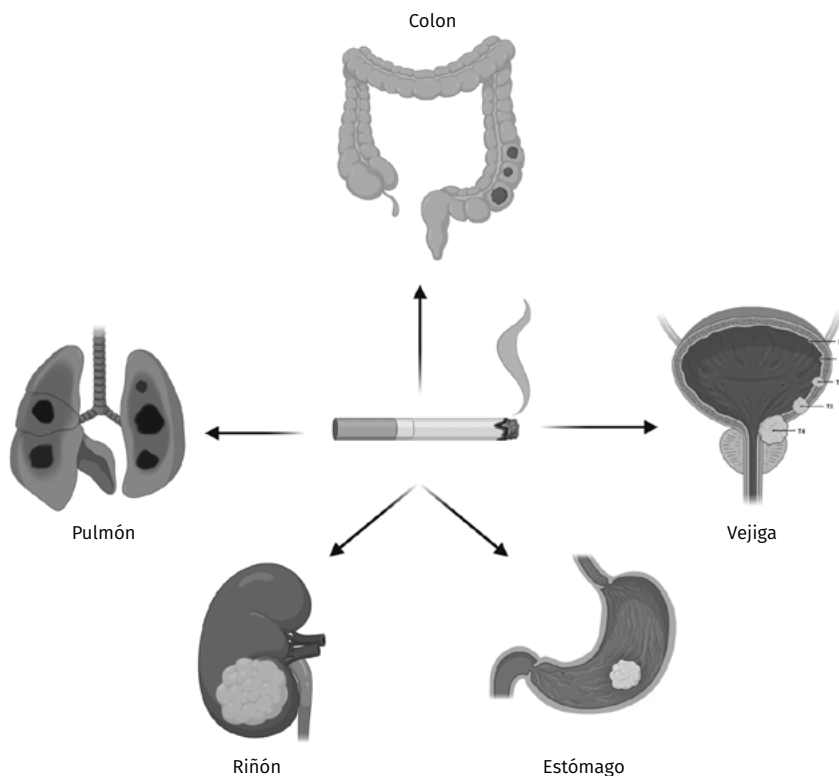
carcinógenos como las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. La calidad y la preparación de los alimentos son clave en la prevención dietética del cáncer.

Inactividad física y obesidad

La actividad física regular protege de varios tipos de cáncer, en especial el de colon, mama y endometrio. Sus beneficios se deben a una combinación de mecanismos: mejora del metabolismo de la insulina, reducción de los niveles de estrógenos circulantes, control del peso corporal, estimulación del sistema inmunológico y mejora de la motilidad intestinal. Por el contrario, el sedentarismo y la obesidad abdominal se asocian con un aumento significativo del riesgo oncológico. El tejido adiposo excesivo se comporta como un órgano endocrino activo que secreta adipocinas, citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que favorecen un entorno propicio para la proliferación celular y la angiogénesis tumoral. Además, la obesidad está vinculada con resistencia a la insulina y un estado inflamatorio crónico de bajo grado, ambos implicados en la iniciación y progresión del cáncer. El control del índice de masa corporal (IMC), la adopción de hábitos alimentarios saludables y la promoción del ejercicio físico son pilares esenciales en la prevención integral del cáncer.

Carcinógenos, ambiente y estilo de vida

Entre los componentes carcinogénicos a los que más frecuentemente nos exponemos se encuentran los productos químicos del humo de tabaco, la radiación de rayos ultravioleta, químicos presentes en el aire que respiramos, en el agua que bebemos, en los alimentos que consumimos, así como los materiales que utilizamos para desempeñar nuestro trabajo. Entre los tipos más frecuentes de cáncer por exposición a contaminantes se encuentran el cáncer de pulmón, gástrico, de piel, de colon, de hígado, de mama, de vejiga y riñón (figura 1). Se exponen a continuación los más comunes.

FIGURA 1. CÁNCERES MÁS COMUNES POR EXPOSICIÓN A TABACO

Fuente: elaboración propia.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es una enfermedad en la que se forman células malignas en los tejidos del pulmón. Este tipo de cáncer es generalmente producido por la inhalación crónica de contaminantes. Comienza en las células que revisten los bronquios y otras partes del pulmón, como los bronquiolos o los alvéolos. Las principales causas en este tipo de cáncer son el tabaquismo, la exposición a contaminantes y la contaminación ambiental siendo el tabaquismo la causa más significativa ya que aproximadamente el 85 % de los casos de cáncer de pulmón están relacionados con el consumo de tabaco. La exposición al humo

de segunda mano, relacionada con la inhalación del humo de tabaco por estar en compañía del fumador, también representa un riesgo muy importante. La exposición a partículas finas (PM_{2.5}), el radón (gas radiactivo natural), el asbesto, arsénico y otros agentes químicos industriales también representan un riesgo importante, aunque en menor medida.

Cáncer gástrico

Aunque la infección por *Helicobacter pylori* representa el factor de riesgo más importante en el desarrollo de cáncer gástrico, otros factores ambientales también representan un factor de riesgo importante. El consumo de alimentos salados, ahumados y bajo consumo de frutas y verduras favorece el desarrollo de este tipo de cáncer. El tabaquismo también es un factor importante en el cáncer gástrico ya que parte de los compuestos que se inhalan pasan por el esófago al estómago ocasionando inflamación crónica y daño celular y mutaciones en el gen supresor de tumores P53 que conduce a cáncer gástrico.

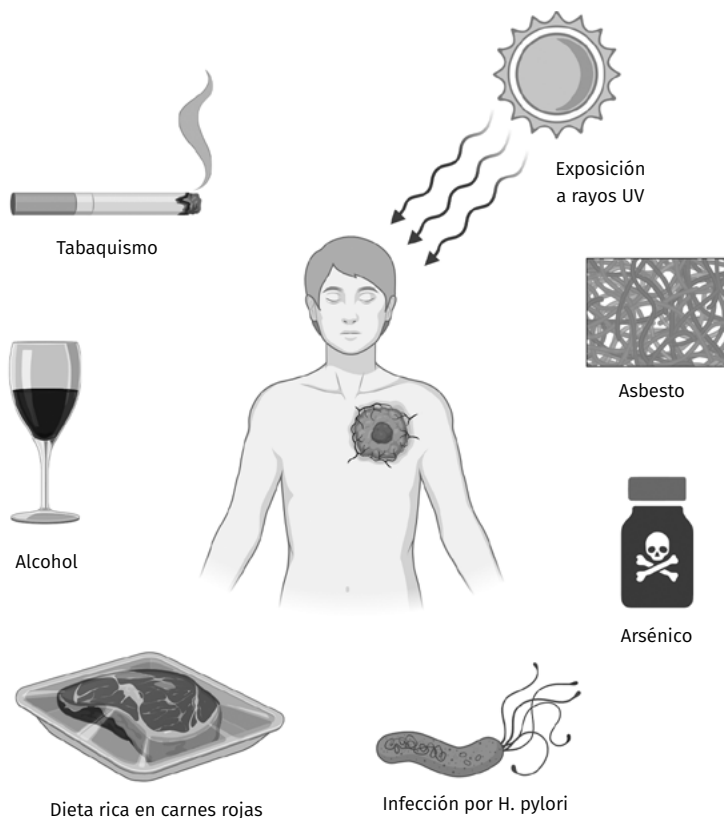
Cáncer de piel

La exposición a la radiación ultravioleta proveniente tanto de la luz del sol como de las camas solares y lámpara de bronceado son el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de piel en países con alta radiación solar. La piel clara, ojos claros y antecedentes de quemaduras solares representan el mayor factor de susceptibilidad. La exposición del DNA con la luz ultravioleta provoca la formación de dímeros de pirimidinas en el DNA los cuales están asociados al cáncer de piel. El melanoma es el tipo de cáncer de piel más agresivo, se origina en los melanocitos, las células encargadas de producir melanina, el pigmento que da color a la piel. Aunque este tipo de cáncer presenta baja prevalencia con respecto a los otros tipos de cáncer de piel, es el más agresivo debido a su alta capacidad de metástasis a otros órganos si no se detecta a tiempo.

Cáncer de colon

El cáncer de colon o colorrectal es el tercer tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. Los principales factores de riesgo tienen un fuerte componente de estilo de vida o hábitos: el consumo de dieta rica en carnes rojas y procesadas (nitratos y nitritos), bajo consumo de fibra, sobrepeso y obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol y tabaco. Respecto a los alimentos, las alteraciones en el DNA, en los genes *APC*, *KRAS* y *P53* inducen cáncer (figura 2).

FIGURA 2. FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO DE CÁNCER

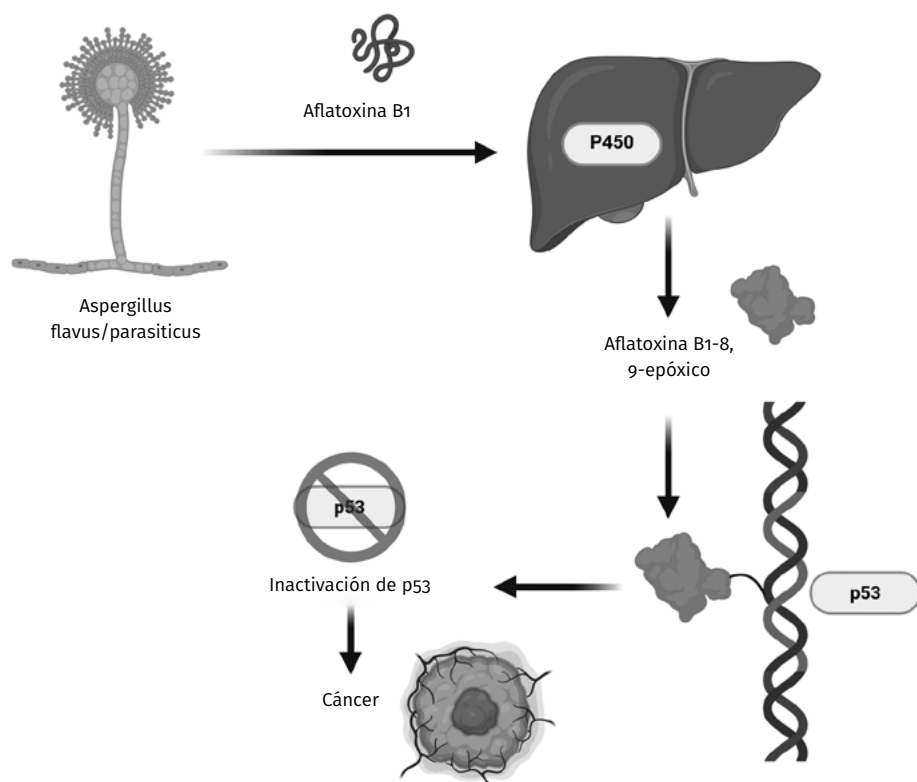


Fuente: elaboración propia.

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular o cáncer en el hígado, está directamente asociado a la presencia de hígado graso, esteatosis hepática, diabetes mellitus tipo 2, infecciones virales de los virus de hepatitis B y de hepatitis C, y exposición a contaminantes en el aire.

FIGURA 3. EFECTO CANCERÍGENO DE LAS AFLATOXINAS EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER HEPATOCELULAR



Fuente: elaboración propia.

Respecto a hábitos, considerar alcohol, tabaco o alimentos como las micotoxinas, que provienen de los hongos y afectan aún en bajas concentraciones; contaminan granos (maíz, cacahuete, nueces), frutas y verduras, así como sus productos como galletas, pan, jugos y bebidas no alcohólicas.

Una de ellas, la aflatoxina, presenta una fuerte asociación con el carcinoma hepatocelular, es producida por hongos del género *Aspergillus* (*A. flavus* y *A. parasiticus*). La aflatoxina B₁ es la forma más tóxica y cancerígena (cancerígeno grado 1). Es metabolizada en el hígado por las enzimas del citocromo P450, generando el metabolito aflatoxina B₁-8,9-epóxido que se une al DNA formando aductos, especialmente en el gen de *TP53*, un importante gen supresor de tumores, contribuyendo a la aparición del cáncer (figura 3). En regiones de África y Asia altamente expuestas a aflatoxina, ésta causa el 25-28 % del cáncer de hígado.

Cáncer de mama

Se estima que solo entre el 5 % y 10 % de los casos de cáncer de mama son hereditarios lo cual sugiere un fuerte factor ambiental en el desarrollo del resto de los casos.

En ese sentido, existe una fuerte asociación entre la exposición al benzo a pirano y el cáncer de mama. Benzo[a]pireno es un hidrocarburo aromático policíclico, comúnmente encontrado en la atmósfera proveniente de la combustión de fósiles y compuestos orgánicos. Es clasificado en el grupo 1 de cancerígenos indicando su gran potencial cancerígeno. El benzo[a]pireno genera especies reactivas de oxígeno que reaccionan con el DNA generando aductos que causan mutaciones en el DNA así como inestabilidad cromosómica. Estos efectos están fuertemente asociados con el desarrollo del cáncer.

Cáncer de vejiga

La vejiga es un órgano hueco, muscular, ubicado en la pelvis, que almacena la orina producida por los riñones antes de su excreción. Está revestida por un epitelio transicional llamado urotelio, donde se originan la mayoría de los cánceres vesicales. El hábito de fumar confiere alto riesgo, las aminas aromáticas como 2-naftilamina y bencidina, hidrocarburos policíclicos aromáticos y presentes en los cigarrillos comerciales, así como la exposición a

aquellas provenientes de químicos industriales como caucho o pinturas, se encuentran ligadas a la aparición de cáncer de vejiga. Estas sustancias se metabolizan en el hígado y se eliminan por la orina, exponiendo directamente al urotelio vesical a compuestos mutagénicos. Estos agentes mutagénicos inducen mutaciones en el gen supresor de tumores *P53* y en el oncogen *FGFR3* en las células del urotelio conduciendo a una proliferación celular descontrolada y a la transformación maligna. La intensidad y la duración del hábito de fumar están directamente relacionadas con la incidencia del cáncer.

Cáncer de riñón

La población rural presenta un riesgo mucho mayor que la población urbana. El clorinato es el principal factor de riesgo, como el presente en las aguas cloradas si se encuentra en altas concentraciones.

Conclusiones

Los diferentes tipos de cáncer se originan a partir de una combinación de factores ambientales, genéticos y del estilo de vida. El tabaquismo, la mala alimentación, la exposición al sol sin protección, y ciertas infecciones son elementos comunes y prevenibles en muchos de estos cánceres. Fomentar hábitos saludables, realizar controles médicos periódicos y disminuir la exposición a agentes tóxicos de riesgo puede contribuir significativamente a la reducción de la incidencia de estos tipos de cáncer, dejando de manifiesto que el medio ambiente desempeña un papel crucial en el desarrollo del cáncer. Aunado a la adquisición de hábitos saludables, la presencia de factores cancerígenos en el ambiente debe de ser controlado a través de medidas gubernamentales que controlen la emisión de este tipo de tóxicos. Por lo que queda claro que la prevención del cáncer representa que se realicen tanto acciones médicas, de gobierno así como ecológicas y sociales.

Referencias

- American Cancer Society. (2024). *Colorectal cancer facts y figures*. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>
- Babjuk, M., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Compérat, E. M., Dominguez Escrig, J. L., Gontero, P., Liedberg, F., Masson-Lecomte, A., Mostafid, A. H., Palou, J., van Rhijn, B. W. G., Rouprêt, M., Shariat, S. F., Seisen, T., Soukup, V., y Sylvester, R. J. (2022). European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma *in situ*). *European Urology*, 81(1), 75–94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>
- Ferragu, M., Bernhard, J. C., Fontenil, A., Guillotreau, J., Panthier, F., Branger, N., Belas, O., Patard, J. J., Audenet, F., Surlemont, L., Mallet, R., Waeckel, T., y Bigot, P. (2024). Risk factors for kidney cancer and socio-occupational category: Significant impact of chlorinated solvents (UroCCR 111). *World Journal of Urology*, 42(1), 642. <https://doi.org/10.1007/s00345-024-05356-9>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2023). *Cáncer de colon y recto*. <https://www.argentina.gob.ar/salud/inc>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2023). *Cáncer de piel: información general*. <https://www.argentina.gob.ar/salud/inc>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2024). *Tipos de cáncer y factores de riesgo*. <https://www.argentina.gob.ar/salud/inc>
- World Health Organization. (2023). *Cancer fact sheet: Bladder cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/bladder-cancer>
- World Health Organization. (2023). *Cancer fact sheets: Lung cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
- World Health Organization. (2023). *Skin cancers: Facts and statistics*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/skin-cancers>

El cáncer cérvico uterino y la importancia del ambiente

| Mireya Orozco Vela

El cáncer cervicouterino es la segunda causa de incidencia y mortalidad por cáncer en mujeres mexicanas, pero suele diagnosticarse tardíamente, lo que conlleva una alta tasa de complicaciones. Este tipo de cáncer afecta principalmente a mujeres mayores de 30 años.

La infección duradera por ciertos subtipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68, y 70) es la causa principal del cáncer cervicouterino. El linaje VPH 16 es el mayor prevalente y el más carcinógeno. El subtipo VPH 18 es el segundo, este se integra completamente al DNA genómico de la paciente, en la neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 (CIN3) o cáncer invasivo, mientras que el VPH 16 puede integrarse completamente o permanecer como episomas.

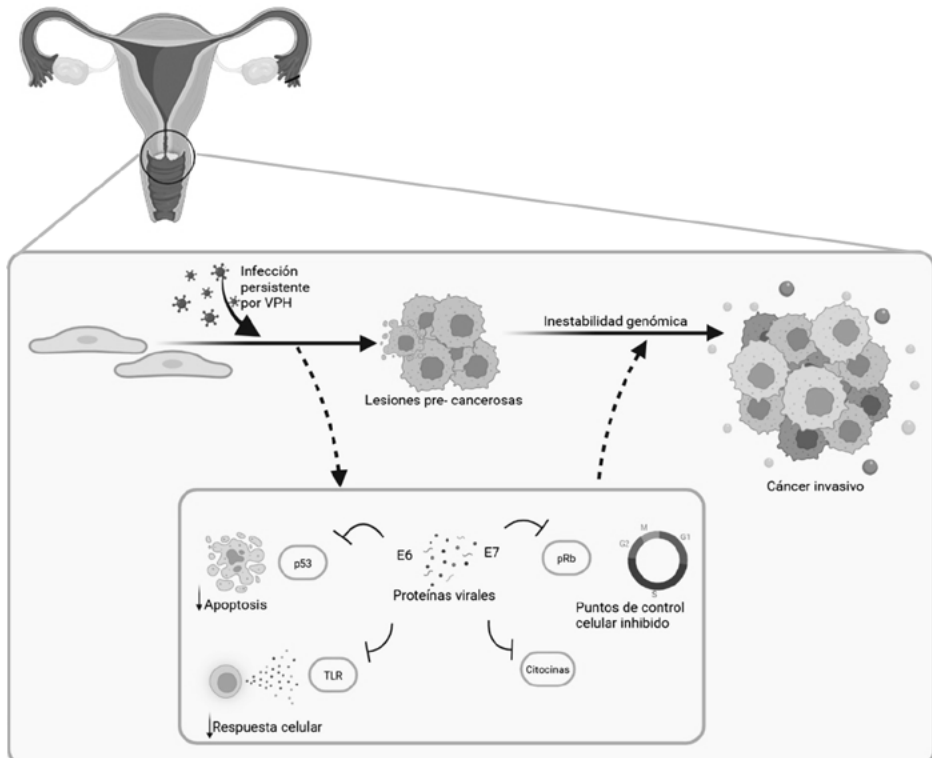
Se conoce que en el DNA viral se replica dentro de la célula huésped por lo que comienza a expresar los genes E5, E6 y E7 que codifican a proteínas con actividades oncogénicas que interfieren con el ciclo celular del huésped, en específico la proteína E5 activa la vía de señalización de factor de crecimiento epidérmico (EGF) que contribuye a activar la vía de señalización de PI3K y MAPK que promueven el crecimiento celular y a su vez inhiben la apoptosis. La proteína E6 interfiere con la proteína tumoral supresora p53 bloqueando la apoptosis y acumulando daño al DNA lo que resulta en una proliferación descontrolada y la proteína E7 interfiere al unirse e inactivar la proteína del retinoblastoma (pRB), E2F ya no inhibe el punto de control del ciclo celular e induce una proliferación celular descontrolada. Otro dato importante es que E7 mediante E2F regula positivamente la expresión del inhibidor de la quinasas

dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), que actuará como biomarcador pronóstico para cáncer cervicouterino.

La proteína E6, del subtipo VPH 16 se conoce que activa la expresión y actividad de telomerasa que junto a E7 contribuyen a la inmortalización de células humanas.

Al sobreexpresar E6 y E7 parece se regula de forma negativa la respuesta del interferón I (INF- α y β) mediada por el receptor tipo Toll (TLR) así que cuando el VPH se integra en la células la respuesta mediada por interferón es pobre (figura 1).

FIGURA 1. INFECCIONES POR VPH



Al estar presente la infección por VPH de forma persistente genera lesiones, que si no se resuelven éstas se transforman y progresan a una neoplasia intraepitelial cervical. Las proteínas virales E6 y E7 inhiben la apoptosis mediada por TP53, los sitios de punto de control en el ciclo celular, la respuesta de celular mediada por TLR y la activación de citocinas. Lo que da lugar a una respuesta inmune insuficiente, replicación viral y proliferación celular no controlada que conduce a cáncer *in situ* o cáncer cervical invasivo. Fuente: Ramachandran y Dork, 2021.

Se sabe que la inactivación inducida por el VPH de p53 y la replicación no programada y la proliferación celular hacen que la célula huésped sea propensa a la mutagénesis. Al igual que con todos los cánceres, el genoma del huésped adquiere ventaja selectiva a través de la acumulación de mutaciones somáticas y cambios epigenéticos.

CaCU y ambiente

La infección persistente por VPH causa más del 99 % de los cánceres cervi-couterino. El 80 % de los casos ocurren en países en desarrollo. Las mujeres hispanas y mujeres de bajos recursos tienen mayor disparidad en la atención por lo cual la tasa de mortalidad es significativamente más alta.

Las tendencias muestran que las mujeres con mayor riesgo de mortalidad tienen menor acceso a la vacunación contra el VPH. La edad recomendada y aprobada para la vacunación es de 9 a 45 años, tanto para mujeres como hombres, esta cubre únicamente los subtipos 16 y 18.

La coinfección del VPH con otros agentes infecciosos de transmisión sexual posiblemente condiciona un efecto sinérgico que aumenta las posibilidades de alteraciones celulares que conducen al desarrollo de una neoplasia.

Asesoramiento genético en CaCU

Las alteraciones genéticas, además, permiten identificar personas con riesgo de desarrollarlo, brindar tratamientos dirigidos y asesoramiento genético ya que existe la evidencia de un alto riesgo relativo familiar (RR) de 1.5–2.3 para desarrollar cáncer cervical en la descendencia femenina. Sin embargo no se muestra como un patrón mendeliano.

Referencias

- Aguiar-Rosas, S., Plancarte-Sánchez, R., Hernández-Porras, B. C., García-Andreu, J., Lezcano-Velázquez, B. O., Reyes-Torres, I., y Alarcón-Barrios, S. (2024). Pain management in cervical cancer. *Frontiers in Oncology*, 14, 1371779. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1371779>
- Ramachandran, D., y Dörk, T. (2021). Genomic risk factors for cervical cancer. *Cancers*, 13(20), 5137. <https://doi.org/10.3390/cancers13205137>
- Romero-Masters, J. C., Lambert, P. F., y Munger, K. (2022). Molecular mechanisms of MmuPV1 E6 and E7 and implications for human disease. *Viruses*, 14(10), 2138. <https://doi.org/10.3390/v14102138>

Factores biológicos asociados a la ocurrencia del cáncer

Arturo Orozco Barocio

El cáncer es una enfermedad compleja caracterizada por una serie de alteraciones celulares y moleculares clave que explican la progresión de diversas neoplasias. Entre estas se incluyen: la proliferación celular sostenida, la evasión de supresores del crecimiento, la resistencia a la apoptosis, la replicación ilimitada, la inducción de angiogénesis, la capacidad invasiva y metastásica, la reprogramación del metabolismo y la evasión del sistema inmunológico. Estas características suelen originarse a partir de una inestabilidad genética y de un microambiente inflamatorio que favorece la tumorigénesis. Las células malignas adquieren autonomía y se comportan como entidades unicelulares, desvinculadas de la fisiología del organismo al que pertenecen.

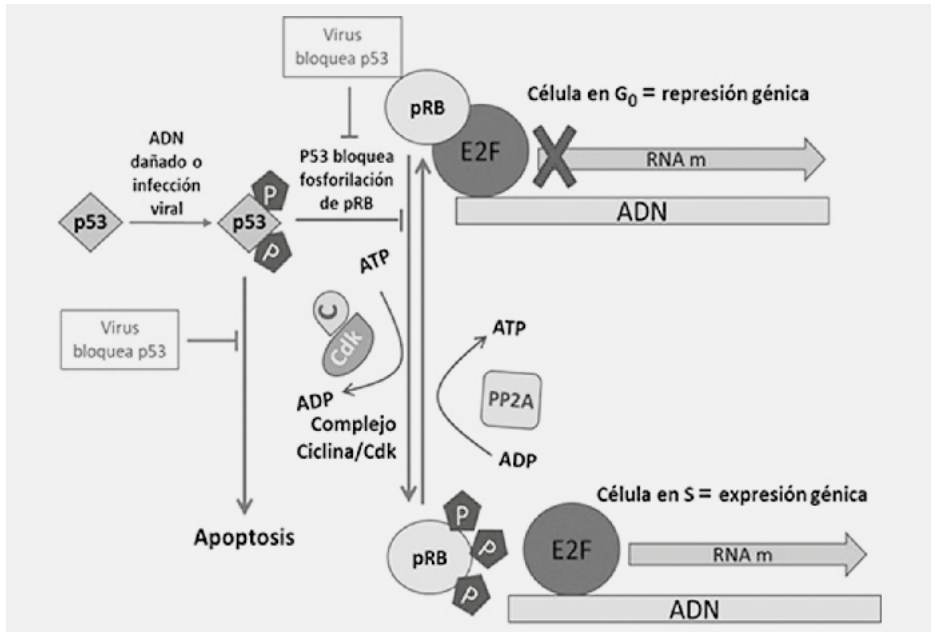
Entre los factores biológicos implicados en el desarrollo del cáncer, destacan los agentes infecciosos, clasificados en dos grandes grupos según su mecanismo de acción:

- ♦ Carcinógenos directos, como ciertos virus que expresan oncogenes virales responsables de la transformación celular directa, y cuya infección puede mantenerse en estado latente sin producción de viriones; y
- ♦ Carcinógenos indirectos, que inducen cáncer a través de infecciones crónicas e inflamación persistente, promoviendo mutaciones y alterando la respuesta inmunitaria del hospedero, además de influir en la resistencia a tratamientos antitumorales.

Virus asociados a cáncer

Aproximadamente el 20 % de los casos de cáncer en el mundo se deben a infecciones, principalmente por virus oncogénicos. Estos virus pueden ser de DNA de doble cadena (como VPH, VEB, HVS y PyVCM), RNA de cadena positiva, o retrovirus. Los virus de DNA de doble cadena inducen proliferación celular y evitan la apoptosis para favorecer su replicación. Activan el ciclo celular inactivando a pRB (liberando E2F) y bloquean proteínas reguladoras como PP2A. También inhiben a p53, un importante sensor de daño en el DNA, impidiendo así la muerte celular programada y facilitando la transformación maligna.

FIGURA 1. REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR



Fuente: elaboración propia.

Poliomavirus

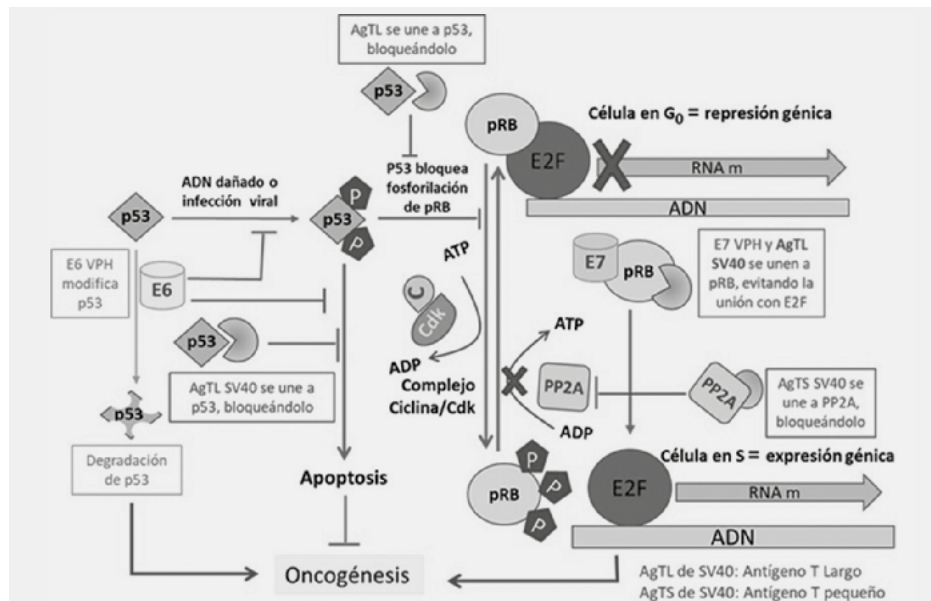
Los poliomavirus como PyVCM y SV₄₀ inducen la proliferación celular y evitan la apoptosis mediante las oncoproteínas AgTL y AgTS. AgTL inactiva pRB y

p53, promoviendo la entrada en fase S y bloqueando la apoptosis. AgTS inhibe PP2A, reforzando la activación del ciclo celular. La oncogénesis ocurre cuando el genoma viral se integra en el DNA del hospedero, manteniendo la expresión de oncoproteínas sin producir virus infecciosos. Solo una minoría de infecciones por PyVCM evoluciona hacia el cáncer (figura 2).

Papilomavirus

El virus del papiloma humano (VPH) manipula el ciclo celular y la apoptosis en células epiteliales mediante las oncoproteínas E6 y E7. E6 promueve la degradación de p53, bloqueando la apoptosis, mientras que E7 inactiva pRB, activando genes de la fase S. En serotipos oncogénicos como VPH16 y VPH18, E6 y E7 se expresan de forma elevada y constante, favoreciendo la transformación maligna. Esta sobreexpresión ocurre comúnmente por integración del genoma viral en el DNA del hospedero, lo que inactiva la proteína reguladora E2, generando inestabilidad genética y evitando la producción de nuevos viriones.

FIGURA 2. REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR POR EL SV40 Y VPH



Fuente: elaboración propia.

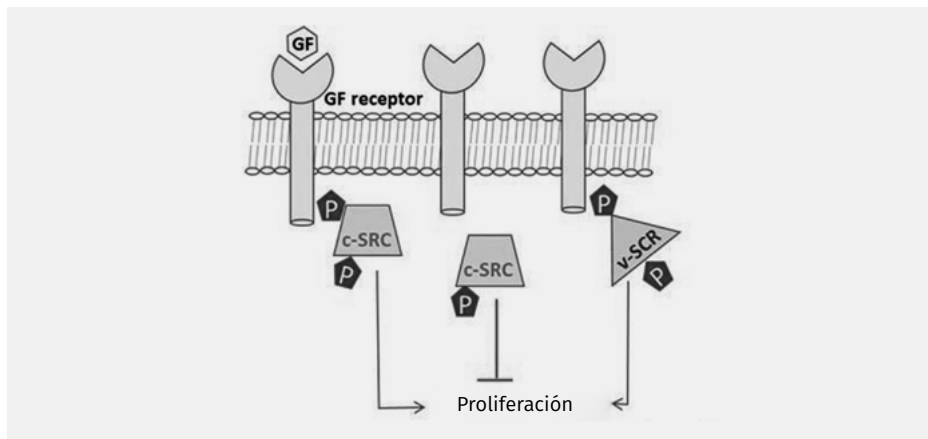
Herpesvirus

Los herpesvirus, como el virus de Epstein-Barr (VEB o HVH-4) y el herpesvirus humano 8 (HVH-8), son grandes virus de DNA de doble cadena con capacidad oncogénica en estado latente. El VEB está implicado en varios linfomas humanos, incluyendo el linfoma de Hodgkin, mediante proteínas latentes como LMP1, LMP2A y EBNA1. LMP2A imita la señal del receptor de células B (BCR), evitando apoptosis en ausencia de este receptor, mientras que LMP1 simula la señalización de CD40, promoviendo proliferación sin estímulos externos. El HVH-8, causante del sarcoma de Kaposi, también expresa proteínas latentes como LANA-1, que inactiva p53 y pRB, y una ciclina viral que fosforila pRB, estimulando la proliferación. Ambos virus utilizan estas estrategias para mantener la supervivencia celular y contribuir a la transformación maligna.

Retrovirus

Los retrovirus pueden inducir cáncer mediante oncogenes virales (v-onc), derivados de protooncogenes celulares (c-onc) que regulan la proliferación y apoptosis. Un ejemplo es la proteína v-Src del virus del sarcoma de Rous, que está constitutivamente activa debido a la ausencia de un sitio regulador, provocando proliferación constante. Los retrovirus oncogénicos se dividen en dos tipos: transductores, que llevan un oncogén activo en su genoma y causan cáncer rápidamente, y deficientes, que ocasionan oncogénesis al insertar su DNA cerca de un protooncogén y activar su expresión. En humanos, el principal retrovirus oncogénico es el HTLV-1, cuya oncogenicidad se basa en las proteínas Tax y HBZ, que activan vías proliferativas y bloquean la apoptosis, modulando factores como NF- κ B, p53, p16 y E2F-1. Todos los retrovirus pueden potencialmente causar cáncer debido a la inserción de su DNA proviral con LTR, que puede alterar la expresión génica celular.

FIGURA 3. PROTEÍNAS C-SRC Y V-SRC EN LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES



Fuente: elaboración propia.

Infecciones persistentes y cáncer

La inflamación crónica, a diferencia de la inflamación aguda que es esencial para la defensa y reparación tisular, se asocia con la aparición y progresión de varios tipos de cáncer (hígado, estómago, colorrectal, páncreas, pulmón y mama). Esta inflamación persistente modifica el microambiente tumoral promoviendo angiogénesis, invasión y metástasis; además de generar especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que causan mutaciones en el DNA. También altera vías de señalización celular clave (JAK-STAT, PI3K/AKT, MAPK/ERK, p53, Wnt/ β -catenina) y aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF α) a través de la activación de NF- κ B. La microbiota y la disbiosis contribuyen a la estimulación continua de estas vías, favoreciendo la inflamación crónica y la oncogénesis.

Virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC): infección viral lítica persistente

Los virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC) causan carcinoma hepatocelular (CHC) mediante mecanismos distintos a los virus de DNA de doble cadena. Su oncogénesis está relacionada con la inflamación crónica y el estrés oxidativo derivados de

infecciones líticas persistentes, no por infección latente ni por proteínas virales que emiten señales celulares. La inflamación induce cirrosis y un entorno oxidativo que favorece la inestabilidad genética y la dediferenciación de hepatocitos.

El VHB contribuye a la oncogénesis mediante las proteínas HBx, pre-S y S, cuyos genes se integran en el núcleo celular y modulan la expresión génica del hospedero. El VHC, sin integración, utiliza proteínas core, NS3 y NS5A para promover la transformación. Ambas infecciones bloquean la apoptosis hepatocitaria vía activación de NF- κ B y AKT, promoviendo la supervivencia celular frente al daño inmune. Además, activan vías oncogénicas como RAS, PI3K, EGFR e IGFR1, facilitando la progresión del CHC.

Bacterias asociadas al cáncer

Helicobacter pylori en cánceres gástricos

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa reconocida como un importante onco microbio, responsable de más de dos tercios de los cánceres gástricos, incluyendo adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT. *H. pylori* se adhiere a las células epiteliales gástricas mediante la adhesina HopQ, que interactúa con moléculas CEACAM en el hospedero, permitiendo la translocación de la proteína virulenta CagA a través del sistema de secreción tipo IV (T₄SS). CagA interfiere con el complejo E-cadherina- β -catenina, promoviendo la translocación nuclear de β -catenina y activando la vía Wnt- β -catenina, esencial para la autorrenovación de células madre cancerosas. Además, CagA fosforilada se une a SHP-2, activando la vía ERK–MAPK, lo que estimula la proliferación y bloquea la apoptosis mediante la regulación positiva de Bcl-2 y Bcl-XL. La inflamación crónica inducida por *H. pylori*, mediada por NF- κ B activado por LPS, peptidoglicano y CagA, contribuye a su potencial tumorogénico.

Bacterias asociadas al cáncer colorrectal (CCR)

La densidad bacteriana aumenta progresivamente a lo largo del tracto gastrointestinal, alcanzando su máximo en el colon, donde la microbiota puede alcanzar

10^{12} bacterias por gramo de contenido luminal. La alta carga microbiana en el colon se refleja en una biomasa bacteriana elevada en los tumores colorrectales. La presencia y el enriquecimiento de ciertas bacterias en tejidos del CCR se asocian con peores pronósticos clínicos. Estas bacterias contribuyen a la oncogénesis mediante la liberación de genotoxinas capaces de inducir daño y mutaciones en el DNA de las células hospedadoras.

Escherichia coli

E. coli es una bacteria gramnegativa facultativa y anaerobia, común en el intestino humano, con más de 700 serotipos identificados, la mayoría no patógenos. Sin embargo, cepas productoras de poliacético sintasa (*E. coli* pks+) están implicadas en la tumorigénesis colónica. Estas cepas producen colibactina, una genotoxina que forma enlaces cruzados y provoca roturas de doble cadena en el DNA, induciendo inestabilidad genómica y mutaciones en las células epiteliales del colon.

Campylobacter spp.

Campylobacter jejuni, bacteria gramnegativa, contribuye a la tumorigénesis intestinal mediante la toxina distensiva citoletal, que induce roturas de doble cadena del DNA. Otras especies como *C. concisus* y *C. showae* se asocian con enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) y cáncer colorrectal.

Bacteroides fragilis

B. fragilis es un anaerobio gram negativo con alta diversidad genética. Las cepas enterotoxigénicas (ETBF) expresan la toxina BFT, una metaloproteínasa de matriz que se une a la E-cadherina, activando vías Wnt- β -catenina, MYC y NF- κ B, generando inflamación crónica y promoviendo el CCR. BFT también regula factores de transcripción de células madre (SOX2, NANOG) y altera la autorrenovación y diferenciación epitelial a través de la señalización TLR4 y la histona desmetilasa JMJD2B.

Clostridioides difficile

C. difficile, anaerobio grampositivo y principal causante de diarrea asociada a antibióticos, contribuye a la tumorigénesis mediante su toxina TcdB. Esta toxina activa la vía Wnt- β -catenina en células progenitoras intestinales y estimula la producción de ROS por NADPH oxidasa (NOX). Esto favorece la expansión de células linfoides IL-17 productoras, que promueven un microambiente tumoral protumorigénico.

Fusobacterium nucleatum

F. nucleatum es un anaerobio gram negativo abundante en la microbiota oral, asociado a enfermedades periodontales y metastásicas. En el CCR, *F. nucleatum* se une a Gal-GalNAc en células tumorales mediante la adhesina Fap2 y a E-cadherina mediante FadA, lo que induce la translocación de β -catenina y la activación de genes diana Wnt (Myc, ciclina D1). Su LPS activa la vía NF- κ B e induce inflamación crónica y expresión de miRNA-21 vía TLR4, promoviendo autofagia y quimiorresistencia en células tumorales. Además, *F. nucleatum* favorece un microambiente inmunosupresor que inhibe la citotoxicidad de células NK y modula la función de células Treg, ILC3, neutrófilos y dendríticas mediante ácidos grasos de cadena corta (AGCC). La migración de esta bacteria desde la boca al colon contribuye a un entorno tumoral protumorigénico y metastásico.

Bacterias asociadas al cáncer de páncreas

El adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) es una neoplasia maligna del tracto gastrointestinal caracterizada por una baja tasa de supervivencia a cinco años, debido a que frecuentemente se diagnostica en estadios avanzados. Los tumores pancreáticos pueden albergar una microbiota diversa que influye en el microambiente tumoral y en la respuesta al tratamiento.

Estudios han identificado que pacientes con ACDP y supervivencia de corto plazo presentan una mayor abundancia intratumoral de bacterias como *Clostridium* y *Bacteroides*. Esta composición microbiana se correlaciona con una

infiltración aumentada de células supresoras de origen mieloide y linfocitos T reguladores (Treg, linfocitos T CD4+FOXP3+), y con una reducción significativa de linfocitos T citotóxicos CD8+, favoreciendo así un entorno tumoral protumorigénico e inmunosupresor. Además, ciertas bacterias presentes en el ACDP pueden comprometer la eficacia de tratamientos quimioterapéuticos. Por ejemplo, especies dentro del grupo Gammaproteobacteria expresan la enzima citidina desaminasa, que puede metabolizar e inactivar la gemcitabina, uno de los fármacos más utilizados para tratar el ACDP, reduciendo su capacidad para eliminar las células tumorales.

Por otra parte, también se ha detectado la presencia del hongo *Malassezia* spp. en tejidos tumorales pancreáticos. *Malassezia*, un componente habitual de la microbiota cutánea humana, promueve el crecimiento tumoral mediante la interacción de la lectina fijadora de manosa (MBL) con los glicanos de la pared fúngica. Esta interacción activa la cascada del complemento, especialmente el componente C3, lo que conduce a la remodelación de la matriz extracelular y a la activación de señales protumorigénicas en macrófagos y neutrófilos asociados al tumor.

Bacterias asociadas al cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) está relacionado con cambios en el microbioma pulmonar, que incluye bacterias como *Chlamydia pneumoniae*, *Prevotella*, *Streptococcus* y *Veillonella*. Estas bacterias pueden activar vías de señalización celular (PI3K/AKT y MAPK/ERK) y aumentar la inflamación crónica al estimular la producción de interleucinas (IL-1 β e IL-23) y la activación de células inmunitarias Th17 y T γ δ . La inflamación persistente favorece el crecimiento tumoral y puede ser causada por una disbiosis en el pulmón. Este ambiente inflamatorio crónico es un factor clave en el desarrollo y progresión del NSCLC, aunque aún se requieren más estudios para entender mejor este vínculo.

Bacterias asociadas al cáncer de mama

El cáncer de mama presenta una microbiota bacteriana con especies como *Bacillus*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae* y *Staphylococcus*. La microbiota intestinal

influye en su desarrollo a través del estroboloma, que regula los niveles de estrógeno libre, aumentando el riesgo de cáncer. Metabolitos bacterianos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el ácido litocólico (ALC) también afectan el crecimiento tumoral y la metástasis. El ALC puede inhibir procesos malignos y fortalecer la respuesta inmune. Además, *Fusobacterium nucleatum* puede colonizar tumores de mama, promoviendo la tumorigénesis y reduciendo la infiltración de linfocitos T, lo que favorece la progresión y diseminación del cáncer.

Parásitos asociados a cáncer

La IARC clasifica tres helmintos como carcinógenos para humanos:

***Schistosoma haematobium* y cáncer de vejiga**

Este parásito causa esquistosomiasis urogenital, vinculada al carcinoma de células escamosas de vejiga. La inflamación crónica, el estrés oxidativo y metabolitos parasitarios (como COX-2 y β -glucuronidasa) dañan el DNA (por ejemplo, con 8-oxodG) y alteran genes clave como *TP53*, *pRB*, *EGFR* y *ERBB2*, promoviendo la carcinogénesis.

Opisthorchis viverrini y *Clonorchis sinensis* en colangiocarcinoma que se transmiten por el pescado crudo, estos trematodos se alojan en las vías biliares y causan daño epitelial e inflamación crónica, lo que favorece el desarrollo de colangiocarcinoma. Se observan alteraciones en genes como *TP53*, *SMAD4*, *pRB* y *p16*, así como activación de vías oncogénicas como PI3K/AKT y Wnt/ β -catenina.

Clonorchis sinensis también puede afectar conductos pancreáticos, inducir metaplasia e hiperplasia, y promover adenocarcinoma pancreático. Induce estrés oxidativo y expresión de marcadores como COX-2, 8-oxodG e interleucinas proinflamatorias.

¿El cáncer es contagioso?

En humanos, el cáncer no es contagioso, aunque hay casos excepcionales donde se ha transmitido por trasplantes de órganos desde donantes con cáncer a receptores inmunosuprimidos.

IMAGEN 1. DEMONIO DE TASMANIA Y SU CÁNCER TRANSMISIBLE



Demonios de Tasmania sano (izquierda) e infectados con DFTD (derecha). Fuente: Patton et al., 2020.

En la naturaleza, existen raros ejemplos de cáncer transmisible entre mamíferos, como la enfermedad del tumor facial del demonio de Tasmania (DFTD). Este cáncer se propaga entre los demonios de Tasmania a través de mordeduras. Las células tumorales carecen de moléculas MHC clase I, por lo que no son reconocidas por el sistema inmune del receptor, permitiendo que sobrevivan como si fueran un injerto compatible. Estas células tumorales se originaron en un solo individuo hace más de 20 años, y han seguido replicándose y propagándose entre los miembros de la especie, provocando un declive poblacional grave.

Referencias

- Fishbein, A., Hammock, B. D., Serhan, C. N., y Panigrahy, D. (2021). Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation? *Pharmacology & Therapeutics*, 218, 107670. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107670>
- Jiang, H., Li, L., Bao, Y., Cao, X., y Ma, L. (2024). Microbiota in tumors: New factor influencing cancer development. *Cancer Gene Therapy*, 31(12), 1773–1785. <https://doi.org/10.1038/s41417-024-00833-0>
- Nigam, M., Mishra, A. P., Deb, V. K., Dimri, D. B., Tiwari, V., Bungau, S. G., Bungau, A. F., y Radu, A. F. (2023). Evaluation of the association of chronic inflammation and cancer: Insights and implications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 164, 115015. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115015>
- Patton, A. H., Lawrance, M. F., Margres, M. J., Kozakiewicz, C. P., Hamede, R., Ruiz-Aravena, M., Hamilton, D. G., Comte, S., Ricci, L. E., Taylor, R. L., Stadler, T., Leaché, A., McCallum, H., Jones, M. E., Hohenlohe, P. A., y Storfer, A. (2020). A transmissible cancer shifts from emergence to endemism in Tasmanian devils. *Science*, 370(6522), eabb9772. <https://doi.org/10.1126/science.abb9772>
- Weinberg, R. A. (2023). *The biology of cancer*. W. W. Norton & Company.

Metagenómica ambiental y salud: ¿qué es y cómo contribuye al cáncer?

José Macías Barragán
Ricardo Ivan González Vega
Sergio Yair Rodríguez Preciado

One Health es un concepto emergente que refiere el bienestar sostenible de los seres humanos, los animales y los ecosistemas y sus vínculos con la salud. La participación de diversas comunidades microbianas que transforman elementos como el carbono, el nitrógeno, el oxígeno y el azufre en metabolitos biológicamente accesibles, sustenta la vida en el planeta.

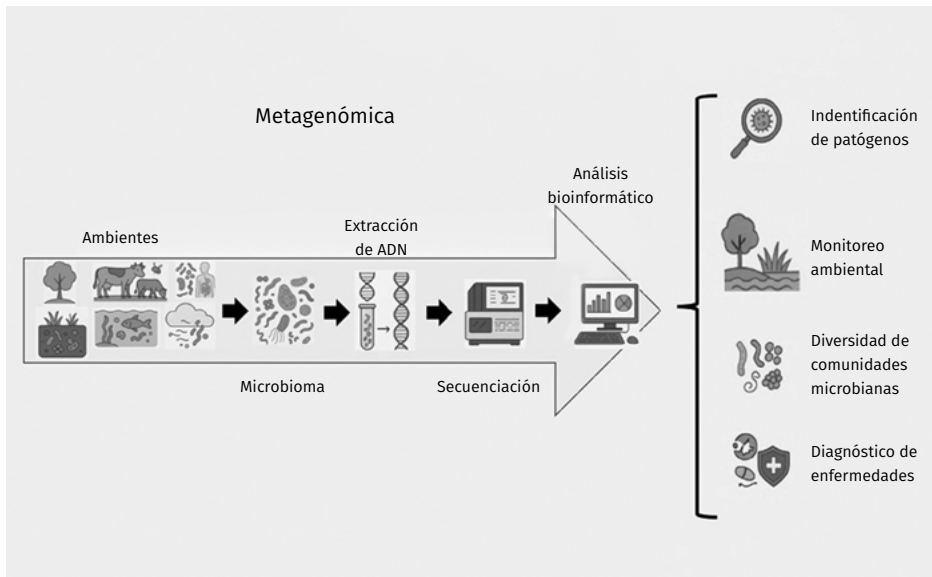
Tradicionalmente, la investigación sobre microorganismos se ha basado en el estudio de aquellos que pueden cultivarse en el laboratorio. Sin embargo, este enfoque presenta limitaciones significativas, ya que una gran proporción de los microorganismos presentes en el ambiente no han podido ser cultivados bajo condiciones de laboratorio. Esta brecha en el conocimiento llevó a la necesidad de desarrollar nuevas metodologías para estudiar la diversidad microbiana en su conjunto.

En 1998, Handelsman et al, introdujeron por primera vez el concepto de metagenoma, definiéndolo como el conjunto único de genes presentes en el genoma de los organismos que habitan un entorno específico. Así, el metagenoma representa la combinación de los genomas de todos los miembros de una comunidad microbiana. Para estudiar este metagenoma, se utiliza la metagenómica, una disciplina que se enfoca en el análisis del material genético obtenido directamente de una comunidad mixta de organismos, sin necesidad de cultivarlos previamente.

La tecnología metagenómica se basa en una serie de pasos secuenciales. En primer lugar, se realiza la extracción, enriquecimiento y cuantificación del material genético. Posteriormente, este material se clona para generar bibliotecas

genómicas, las cuales permiten almacenar y organizar la información genética de la comunidad microbiana. Finalmente, se lleva a cabo el análisis genético de estas bibliotecas, lo que permite identificar y caracterizar los genes y funciones presentes en el metagenoma (figura 1).

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL ENFOQUE DE LA METAGENÓMICA PARA EL ESTUDIO DE COMUNIDADES MICROBIANAS



El análisis incluye la recolección de muestras ambientales, la extracción de DNA, la secuenciación masiva y la interpretación bioinformática para identificar la diversidad taxonómica y funcional de los microorganismos presentes. Fuente: elaboración propia.

Comunidades microbianas ambientales

Una comunidad microbiana se define como el conjunto de microorganismos que coexisten en poblaciones y realizan actividades que influyen en las transformaciones biogeoquímicas de ecosistemas naturales, gestionados y diseñados. Estas comunidades microbianas están presentes en diversos entornos, como el suelo, el agua y el aire, y desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de los ciclos biogeoquímicos y la salud de los ecosistemas.

El microbioma del suelo

El microbioma del suelo y el microbioma intestinal humano presentan similitudes notables, lo que ha llevado a plantear la hipótesis de que el microbioma intestinal humano podría haberse originado a partir del microbioma del suelo con impacto en la salud humana. Los microorganismos del suelo regulan diversas funciones ecológicas, y su exposición directa puede influir en el desarrollo del sistema inmunológico. Estudios en animales han demostrado que el consumo de microbiota del suelo puede tener efectos positivos en el equilibrio del microbioma intestinal, lo que sugiere un potencial terapéutico.

Además, el microbioma del suelo contribuye a la producción de sustancias esenciales, como vitaminas, aminoácidos, antibióticos, inmunosupresores y fármacos anticancerígenos y antiinflamatorios, que los humanos no pueden sintetizar por sí mismos. Sin embargo, también alberga microorganismos patógenos que pueden causar enfermedades. Entre los patógenos más comunes se encuentran *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Aspergillus fumigatus*, *Legionella*, *Toxoplasma gondii* y *Ascaris lumbricoides*.

El microbioma del aire

Compuesto de microorganismos activos por tiempo limitado y esporas o quistes debido a la continua exposición a luz ultravioleta (UV), contaminantes y deshidratación. En consecuencia, ha sido poco estudiado, aunque los avances recientes en secuenciación han permitido descubrir nuevos detalles sobre la composición de las comunidades microbianas aéreas, temporalidad y uso del suelo.

El microbioma del agua

El microbioma del agua comprende una comunidad diversa de microorganismos que habitan en ambientes acuáticos, como océanos, ríos, lagos y aguas subterráneas. Esta comunidad incluye bacterias, arqueas, hongos, virus y microalgas. Aunque muchos de estos microorganismos son esenciales para los ecosistemas acuáticos, algunos representan un riesgo para la salud humana. Entre los patógenos más comunes se encuentran *Vibrio cholerae*, causante del

cólera; *Escherichia coli* enterohemorrágica, asociada con enfermedades gastrointestinales; y *Legionella pneumophila*, responsable de la enfermedad del legionario.

Además, virus como el norovirus y el virus de la hepatitis A son frecuentes causantes de brotes de gastroenteritis y hepatitis, respectivamente. Parásitos como *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium spp.* también están presentes en el agua y son responsables de enfermedades diarreicas. Los hongos, como *Aspergillus spp.* y *Candida spp.*, pueden causar infecciones en personas inmunocomprometidas.

El microbioma en entornos contruidos

Además de los ecosistemas naturales, los entornos contruidos también albergan una gran diversidad de microorganismos que interactúan con los humanos y pueden tener repercusiones en la salud. Factores como los tiraderos de basura, el tratamiento inadecuado de aguas residuales, la humedad ambiental, el aire acondicionado y las superficies asociadas con el polvo favorecen la presencia y dispersión de microorganismos en estos entornos.

Estudios metagenómicos han explorado la relación entre las enfermedades no transmisibles y la interacción entre el medio ambiente y el microbioma. Sin embargo, la dinámica compleja de los factores ambientales y la diversidad microbiana dificultan la comprensión del papel exacto que juegan en la incidencia de enfermedades y la mortalidad. Por otro lado, Stein et al. reportaron que los niños expuestos a entornos agrícolas y ganaderos tienen un menor riesgo de desarrollar asma en comparación con aquellos que no están expuestos a dichos entornos.

Comunidades microbianas ambientales: el oncomicrobioma

El oncomicrobioma se refiere a la comunidad de microorganismos asociados con el cáncer, tanto en el tejido tumoral como en el entorno circundante. Está compuesto por bacterias, virus, hongos y otros microorganismos que interactúan con las células cancerosas y el sistema inmunológico del huésped. Este microbioma puede residir dentro del tumor, en la sangre o en otros tejidos, y su composición varía según el tipo de cáncer. Por ejemplo, en el cáncer colorrectal,

bacterias como *Fusobacterium nucleatum* están asociadas con la progresión tumoral, mientras que en el cáncer de estómago, *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo bien establecido. Además, los virus oncogénicos, como el virus del papiloma humano (VPH) y el virus de la hepatitis B (VHB), desempeñan un papel directo en la transformación celular y el desarrollo del cáncer. El oncomicrobioma no solo influye en la carcinogénesis, sino también en la respuesta a tratamientos como la quimioterapia y la inmunoterapia, lo que lo convierte en un área de creciente interés en la investigación oncológica.

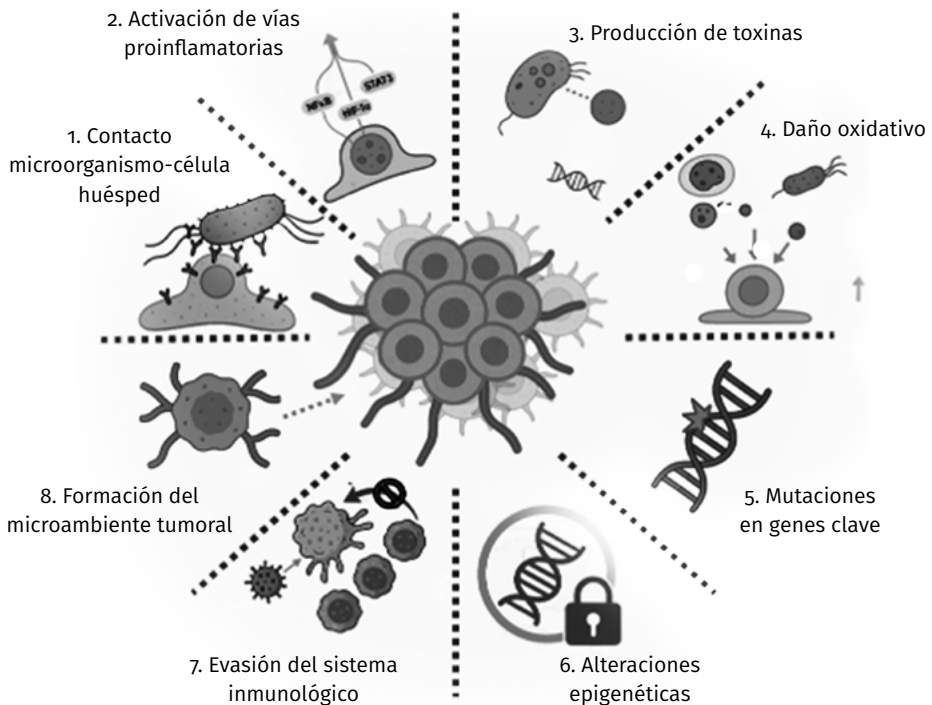
El oncomicrobioma está estrechamente relacionado con los microbiomas ambientales, ya que los microorganismos presentes en el entorno pueden colonizar el cuerpo humano y contribuir a la formación de este microbioma específico. Estos diferentes microbiomas presentes en el suelo, el agua y el aire pueden ingresar al organismo a través de la ingestión, la inhalación o el contacto directo, influyendo en la composición del microbioma humano. Estudios han demostrado que la exposición a ciertos microorganismos ambientales puede modular el sistema inmunológico y afectar el riesgo de desarrollar cáncer. Además, los microbiomas ambientales pueden actuar como reservorios de patógenos oncogénicos, como *Helicobacter pylori* en el agua contaminada o virus oncogénicos en ambientes acuáticos. Esta interconexión entre los microbiomas ambientales y el oncomicrobioma subraya la importancia de comprender cómo los factores ambientales influyen en la salud humana y el desarrollo de enfermedades como el cáncer.

Mecanismos de carcinogénesis inducidos por microorganismos ambientales

De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer, el cáncer es una enfermedad en la cual algunas células del cuerpo crecen sin control y pueden diseminarse a otras partes del cuerpo. La carcinogénesis es un proceso multifactorial que involucra la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas en las células, promoviendo su transformación maligna. En los últimos años, la investigación en metagenómica ha demostrado que los microorganismos ambientales

pueden desempeñar un papel crucial en la aparición y progresión del cáncer. Las vías principales mediante las cuales los microorganismos pueden inducir carcinogénesis incluyen la inflamación crónica y la disbiosis, la producción de metabolitos y toxinas mutagénicas, la regulación epigenética del DNA y la interacción con el sistema inmunológico (figura 2). Estos mecanismos pueden actuar de manera individual o sinérgica, promoviendo un microambiente favorable para la transformación celular y la progresión tumoral. En este sentido, la inflamación crónica es un proceso clave en la carcinogénesis y puede ser inducida por la exposición prolongada a microorganismos ambientales, alterando la homeostasis celular y favoreciendo la proliferación descontrolada.

FIGURA 2. MECANISMOS DE CARCINOGENESIS INDUCIDOS POR MICROORGANISMOS AMBIENTALES



La interacción entre microorganismos y células huésped puede desencadenar múltiples procesos biológicos que favorecen la transformación maligna. Estos incluyen: (1) contacto directo microorganismo-célula huésped, (2) activación de vías proinflamatorias, (3) producción de toxinas genotóxicas, (4) daño oxidativo por especies reactivas de oxígeno (ROS), (5) mutaciones en genes clave, (6) alteraciones epigenéticas, (7) evasión del sistema inmunológico y (8) formación de un microambiente tumoral propicio para la progresión del cáncer. Fuente: elaboración propia.

La disbiosis, definida como un desequilibrio en la composición del microbioma, puede potenciar la inflamación a través de la activación sostenida de vías proinflamatorias como NF- κ B, STAT3 y HIF-1 α , las cuales están implicadas en la proliferación celular, la inhibición de la apoptosis y la angiogénesis tumoral. El impacto de la inflamación crónica en la oncogénesis ha sido ampliamente estudiado en modelos de cáncer colorrectal, donde la disbiosis intestinal ha sido asociada con un aumento en la presencia de bacterias proinflamatorias como *Fusobacterium nucleatum* y *Escherichia coli* productores de colibactina, un metabolito genotóxico capaz de inducir roturas en el DNA. Asimismo, la presencia de *Helicobacter pylori* en el estómago ha sido vinculada al desarrollo de gastritis crónica y al adenocarcinoma gástrico, debido a su capacidad para activar respuestas inflamatorias prolongadas y alterar la integridad epitelial.

Diversos microorganismos ambientales pueden producir toxinas y metabolitos secundarios con efectos mutagénicos y genotóxicos, capaces de dañar el DNA celular e incrementar el riesgo de transformación maligna. Un ejemplo de estas sustancias son las aflatoxinas, compuestos tóxicos producidos por hongos del género *Aspergillus*, especialmente *Aspergillus flavus*, los cuales pueden contaminar alimentos almacenados en condiciones inadecuadas. La aflatoxina B₁ (AFB₁) es una de las más potentes y ha sido relacionada con la inducción de mutaciones en el gen *TP53*, un supresor tumoral clave en la prevención del cáncer hepático.

Se ha observado que una diversidad de toxinas bacterianas con potencial oncogénico incluyen las endotoxinas derivadas de bacterias Gram negativas, como el lipopolisacárido (LPS), el cual activa macrófagos y promueve la liberación de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , facilitando la proliferación celular y la evasión inmunitaria. En el intestino, *Bacteroides fragilis* ha sido identificado como un patógeno productor de enterotoxinas capaces de alterar la señalización celular y promover daño genético, aumentando el riesgo de cáncer colorrectal. Asimismo, los radicales libres generados por microorganismos pueden contribuir a la carcinogénesis al inducir estrés oxidativo y daño oxidativo al DNA.

La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) puede provocar mutaciones en genes clave para la regulación del ciclo celular y la reparación del DNA, favoreciendo la transformación neoplásica.

La relación entre microorganismos y el desarrollo de carcinomas ha sido ampliamente estudiada, evidenciando que diversas bacterias, virus y hongos pueden contribuir a la carcinogénesis a través de múltiples mecanismos biológicos. La caracterización de estos microorganismos y su impacto en la salud humana ha sido posible gracias a herramientas avanzadas como la metagenómica y la secuenciación de alto rendimiento, que han permitido identificar firmas microbianas específicas asociadas con distintos tipos de cáncer. En este contexto, los microorganismos involucrados en la inducción de carcinomas pueden clasificarse según su mecanismo de acción, ya sea mediante la inflamación crónica, la producción de toxinas genotóxicas, la inducción de alteraciones epigenéticas o la evasión del sistema inmunológico.

Uno de los microorganismos más estudiados en relación con el cáncer es *Helicobacter pylori*, una bacteria que coloniza la mucosa gástrica y ha sido clasificada como carcinógeno del Grupo 1 por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC). *H. pylori* induce inflamación crónica en el epitelio gástrico, lo que puede desencadenar gastritis atrófica y, en casos avanzados, adenocarcinoma gástrico. Su patogenicidad está mediada por la producción de citotoxinas como CagA, que interfieren con la señalización celular y contribuyen a la proliferación descontrolada de células epiteliales. Además, esta bacteria puede inducir cambios epigenéticos, promoviendo la hipermetilación de genes supresores de tumores y facilitando la progresión maligna.

En el cáncer colorrectal, la presencia de *Fusobacterium nucleatum* ha sido ampliamente documentada. Esta bacteria, que forma parte del microbioma oral y puede colonizar el intestino, se ha asociado con la promoción de un ambiente proinflamatorio en la mucosa intestinal. Se ha demostrado que *F. nucleatum* modula la respuesta inmune al inhibir la actividad de linfocitos T citotóxicos, permitiendo la proliferación descontrolada de células neoplásicas. Además, su adhesión al epitelio intestinal a través de la proteína FadA activa vías de señalización que favorecen la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis, promoviendo la progresión tumoral.

Otro microorganismo relevante en la carcinogénesis colorrectal es *Escherichia coli*, particularmente aquellas cepas productoras de colibactina. Esta toxina genotóxica es capaz de inducir roturas en el DNA, lo que incrementa la frecuencia de mutaciones en genes clave como *TP53*, contribuyendo a la

transformación maligna del epitelio intestinal. De manera similar, *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico secreta toxinas que activan metaloproteasas de la matriz extracelular, promoviendo la inflamación crónica y la disrupción de la adhesión celular, factores clave en la progresión del cáncer colorrectal. En el carcinoma hepatocelular, la exposición a micotoxinas como las aflatoxinas, producidas por el hongo *Aspergillus flavus*, representa un importante factor de riesgo. La aflatoxina B1 es un potente mutágeno que genera aductos en el DNA, promoviendo mutaciones en el gen *TP53*. Este daño genético, combinado con la inflamación hepática crónica, puede predisponer a la aparición de hepatocarcinoma, especialmente en individuos expuestos a alimentos contaminados con estas micotoxinas en regiones endémicas.

Los virus también juegan un papel crucial en la oncogénesis. El virus de Epstein-Barr (EBV) ha sido vinculado con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo debido a su capacidad para infectar linfocitos B y células epiteliales, promoviendo la proliferación celular a través de oncoproteínas como LMP1 y EBNA1. La persistencia del EBV en células del sistema inmune puede generar inestabilidad genómica y alteraciones en la regulación de la apoptosis, favoreciendo la transformación maligna.

Por otro lado, los virus de la hepatitis B (HBV) y hepatitis C (HCV) han sido identificados como factores de riesgo clave en el carcinoma hepatocelular. Mientras que HBV puede integrarse en el genoma del hepatocito e inactivar genes supresores de tumores, HCV promueve la inflamación hepática crónica y el estrés oxidativo, favoreciendo la progresión tumoral sin necesidad de integración viral en el DNA del huésped. El papilomavirus humano (HPV) es otro agente viral con un impacto significativo en la carcinogénesis, especialmente en cánceres del tracto anogenital y orofaríngeo. Las oncoproteínas E6 y E7 de HPV inactivan genes supresores de tumores como *TP53* y *RB1*, lo que permite la proliferación celular incontrolada. La persistencia de la infección por HPV de alto riesgo, como los tipos 16 y 18, es un factor determinante en la progresión del cáncer cervicouterino.

Otros microorganismos con evidencia emergente en la carcinogénesis incluyen *Helicobacter hepaticus*, implicado en el carcinoma hepatocelular debido a su capacidad para inducir inflamación crónica en el hígado, y *Streptococcus bovis* (cuya presencia en el intestino se ha correlacionado con un mayor riesgo

de cáncer colorrectal. En el contexto de infecciones virales, el polyomavirus BK ha sido vinculado con cáncer renal en pacientes inmunosuprimidos, mientras que el citomegalovirus (CMV) ha sido detectado en glioblastomas y cáncer colorrectal, sugiriendo un posible papel en la modulación del microambiente tumoral. El análisis de estos microorganismos y sus mecanismos de acción ha sido posible gracias al uso de herramientas metagenómicas avanzadas, lo que ha permitido identificar su presencia en distintos tipos de tejidos tumorales y en microbiotas alteradas en pacientes con cáncer.

Estos hallazgos subrayan la importancia de la vigilancia del microbioma en la prevención del cáncer, abriendo nuevas oportunidades para el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la modulación del microbioma y la detección temprana de firmas microbianas asociadas con la carcinogénesis. *Blastocystis sp.* y *Blastocystis hominis*, son microorganismos que podrían inducir carcinogénesis por AOM al provocar daño al epitelio intestinal y promover el daño oxidativo. Por otro lado, *Blastocystis hominis* se presenta una inflamación crónica, que puede alterar la microbiota intestinal y promover un estado proinflamatorio al inducir la producción de citocinas como IL-6, IL-8 y TNF- α . Puede producir Disbiosis Intestinal, favoreciendo la proliferación de bacterias proinflamatorias; además, induce estrés oxidativo y daño genético.

La tabla 1 presenta una recopilación de microorganismos, bacterias, virus y hongos, que han sido identificados como factores de riesgo en el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. Diversos microorganismos, como *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium nucleatum* y *Escherichia coli* productora de colibactina, se han asociado con la carcinogénesis a través de la inflamación crónica, la producción de toxinas y el daño genético. Virus como el papilomavirus humano (HPV), el Epstein-Barr y los virus de la hepatitis B y hepatitis C también desempeñan un papel clave en la progresión de distintos tipos de cáncer mediante la alteración de vías celulares críticas. Estos hallazgos resaltan la importancia de la metagenómica para la identificación de microorganismos oncogénicos y el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas.

TABLA 1. MICROORGANISMOS ASOCIADOS A LA INDUCCIÓN DE CÁNCER Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN

MICROORGANISMO	TIPO DE CÁNCER ASOCIADO	MECANISMO DE INDUCCIÓN	REFERENCIA CLAVE
<i>Helicobacter pylori</i>	Cáncer gástrico	Inflamación crónica, producción de toxinas, alteraciones epigenéticas. Infección asociada en la metilación aberrante del DNA a lo largo de la carcinogénesis gástrica de múltiples etapas	Fakharian et al., 2022; Zeynali et al., 2024; Duan et al., 2025.
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Cáncer colorrectal	Disbiosis intestinal, inflamación crónica, evasión inmune	Zepeda-Rivera et al., 2023; Kalali et al., 2024, Galasso et al., 2025.
<i>Escherichia coli</i> (cepas productoras de colibactina)	Cáncer colorrectal	Producción de colibactina, daño al DNA, mutaciones en <i>TP53</i>	Selesse et al., 2021; Bayne et al., 2024
<i>Bacteroides fragilis</i> (cepa enterotoxigénica)	Cáncer colorrectal	Producción de enterotoxinas, inflamación crónica, daño al DNA	Nandi et al., 2023)
<i>Blastocystis</i> sp.	Cáncer colorrectal	Carcinogénesis inducida por AOM al provocar daño al epitelio intestinal y promover el daño oxidativo.	Kumarasami et al., 2017.
<i>Aspergillus flavus</i>	Carcinoma hepatocelular	Producción de aflatoxinas, mutaciones en <i>TP53</i> , estrés oxidativo.	Ozturk et al., 1991; Besaratinia et al 2009; McCullougha & Lloyd, 2019.
Epstein-Barr virus (EBV)	Linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo	Expresión de oncoproteínas LMP1 y EBNA1, activación de vías proliferativas	Epstein et al., 1964; Burkitt et al., 1971; Choi et al., 2012; Lin et al., 2016; Rihane et al., 2021.
Hepatitis B virus (HBV)	Carcinoma hepatocelular	Integración del DNA viral en el genoma, disrupción de genes supresores de tumores	Zhou et al., 2023.
Hepatitis C virus (HCV)	Carcinoma hepatocelular	Estrés oxidativo, inflamación crónica, alteraciones epigenéticas	Kensler et al., 2011; Kew et al., 2013.

MICROORGANISMO	TIPO DE CÁNCER ASOCIADO	MECANISMO DE INDUCCIÓN	REFERENCIA CLAVE
Papilomavirus humano (HPV)	Cáncer cervical, anal, orofaríngeo	Expresión de oncoproteínas E6 y E7, inhibición de p53 y Rb	Yim & Park, 2005; Stiasny et al., 2016;
<i>Helicobacter hepaticus</i>	Carcinoma hepatocelular	Inflamación crónica, alteraciones epigenéticas, daño al DNA	Ward et al., 1994; Cao et al., 2019; Cao et al., 2022.
<i>Streptococcus bovis</i>	Cáncer colorrectal; carcinogénesis intestinal	Inducción de inflamación, alteración del metabolismo de ácidos biliares	Ellmerich et al., 2000
<i>Blastocystis Hominis</i>	Cáncer colorrectal	Se presenta una inflamación crónica por <i>Blastocystis hominis</i> , que puede alterar la microbiota intestinal y promover un estado proinflamatorio al inducir la producción de citocinas como IL-6, IL-8 y TNF- α . Puede producir Disbiosis Intestinal, favoreciendo la proliferación de bacterias proinflamatorias. Además induce estrés oxidativo y daño genético	Chandramathi et al., 2010; Chan et al., 2012; Kumarasamy et al., 2017;
<i>Polyomavirus BK</i>	Cáncer renal	Expresión de proteínas virales, supresión inmune	Herrmann et al., 1995; Herrmann et al., 1997.

Fuente: elaboración propia.

DNA y silenciamiento de genes supresores de tumores

Más allá de la inducción de mutaciones directas en el DNA, ciertos microorganismos ambientales pueden modificar la expresión génica de células hospedadoras a través de mecanismos epigenéticos, como la metilación aberrante del DNA, la remodelación de la cromatina y la regulación de microRNAs. Estas

alteraciones pueden conducir al silenciamiento de genes supresores de tumores o a la activación de oncogenes, facilitando la progresión maligna. Se ha observado que *Helicobacter pylori* induce hipermetilación en regiones promotoras de genes supresores de tumores como *CDKN2A* y *MLH1*, lo que disminuye su expresión y predispone a la inestabilidad genómica en células del epitelio gástrico. De manera similar, *Fusobacterium nucleatum* ha sido relacionado con alteraciones epigenéticas en el cáncer colorrectal a través de la modulación de microRNAs implicados en la proliferación celular y la apoptosis.

La exposición a microorganismos ambientales también puede influir en la metilación global del DNA y en modificaciones postraduccionales de histonas, promoviendo la transcripción de genes asociados con procesos carcinogénicos. Estos mecanismos epigenéticos, a diferencia de las mutaciones genéticas permanentes, son potencialmente reversibles, lo que abre la posibilidad de desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a la modulación epigenética en cánceres inducidos por la microbiota ambiental.

Interacción con el sistema inmunológico: modulación de la respuesta inmune y escape de células tumorales

El sistema inmunológico desempeña un papel fundamental en la vigilancia y eliminación de células malignas, sin embargo, ciertos microorganismos ambientales pueden alterar la respuesta inmune y facilitar el escape tumoral. La inmunosupresión mediada por microbios puede ocurrir a través de la inducción de un microambiente inmunosupresor, la modulación de linfocitos T reguladores (Tregs) o la inhibición de respuestas citotóxicas. Se ha demostrado que *Fusobacterium nucleatum* interfiere con la respuesta inmunológica antitumoral al promover la acumulación de Tregs y la inhibición de células T CD8+, facilitando la progresión del cáncer colorrectal. Asimismo, *Helicobacter pylori* puede inducir una respuesta inmune crónica de bajo grado, caracterizada por la polarización de macrófagos hacia un fenotipo M2, el cual favorece la angiogénesis y la inmunosupresión en el microambiente tumoral.

Además, algunos microorganismos pueden expresar proteínas que mimetizan señales del sistema inmune, permitiendo a las células tumorales evadir la vigilancia inmunológica. Este fenómeno ha sido descrito en infecciones virales, como el virus de Epstein-Barr (EBV), el cual induce la expresión de proteínas que interfieren con la activación de células T citotóxicas, contribuyendo a la persistencia viral y al desarrollo de linfomas asociados.

Referencias

- Abdul Rahman, R., Lamarca, A., Hubner, R. A., Valle, J. W., y McNamara, M. G. (2021). The microbiome as a potential target for therapeutic manipulation in pancreatic cancer. *Cancers*, 13(15), 3779. <https://doi.org/10.3390/cancers13153779>
- Aitmanaitė, L., Širmonaitis, K., y Russo, G. (2023). Microbiomes, their function, and cancer: How metatranscriptomics can close the knowledge gap. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 13786. <https://doi.org/10.3390/ijms241813786>
- Akinsulie, O. C., Shahzad, S., Ogunleye, S. C., Oladapo, I. P., Joshi, M., Ugwu, C. E., Gbadegoye, J. O., Hassan, F. O., Adeleke, R., Afolabi Akande, Q., y Adesola, R. O. (2023). Crosstalk between hypoxic cellular micro-environment and the immune system: A potential therapeutic target for infectious diseases. *Frontiers in Immunology*, 14, 1224102. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1224102>
- Bayne, C., Boutard, M., Zaplana, T., y Tolonen, A. C. (2024). L-tryptophan and copper interactions linked to reduced colibactin genotoxicity in pks+ *Escherichia coli*. *mSystems*, 9(10), 00992-24. <https://doi.org/10.1128/msystems.00992-24>
- Besaratinia, A., Kim, S. I., Hainaut, P., y Pfeifer, G. P. (2009). In vitro recapitulating of TP53 mutagenesis in hepatocellular carcinoma associated with dietary aflatoxin in B1 exposure. *Gastroenterology*, 137(1127-1137), 1137.e1121-1125.
- Burkitt, D. P. (1971). Oncogenic viruses and their tumours: Epidemiology of Burkitt's lymphoma. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 64, 909-910.
- Cao, S., Zhu, C., Feng, J., Zhu, L., Yin, J., Xu, Y., Yang, H., Huang, Y., y Zhang, Q. (2019). *Helicobacter hepaticus* infection induces chronic hepatitis and fibrosis in male BALB/c mice via the activation of NF- κ B, Stat3, and MAPK signaling pathways. *Helicobacter*, 24(6), e12677. <https://doi.org/10.1111/hel.12677>

- Cao, S., Miao, J., Qian, M., Zhu, C., Ding, S., Yin, J., Zhu, L., y Zhang, Q. (2022). *Helicobacter hepaticus* infection promotes the progression of liver preneoplasia in BAL-B/c mice via the activation and accumulation of high-mobility group box-1. *Frontiers in Microbiology*, 12, 789752. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.789752>
- Chan, K. H., Chandramathi, S., Suresh, K., Chua, K. H., y Kuppusamy, U. R. (2012). Effects of symptomatic and asymptomatic isolates of *Blastocystis hominis* on colorectal cancer cell line, HCT116. *Parasitology Research*, 110, 2475–2480. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2788-3>
- Chandramathi, S., Suresh, K., y Kuppusamy, U. R. (2010). Solubilized antigen of *Blastocystis hominis* facilitates the growth of human colorectal cancer cells, HCT116. *Parasitology Research*, 106, 941–945. <https://doi.org/10.1007/s00436-010-1764-7>
- D'Ignazio, L., Batie, M., y Rocha, S. (2017). Hypoxia and inflammation in cancer: Focus on HIF and NF- κ B. *Biomedicine*, 5(2), 21. <https://doi.org/10.3390/biomedicine5020021>
- Duan, Y., Xu, Y., Dou, Y., y Xu, D. (2025). *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Mechanisms and new perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, 18, 10. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01654-2>
- Epstein, M. A., Achong, B. G., y Barr, Y. M. (1964). Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*, 283, 702–703.
- Fakharian, F., Asgari, B., Nabavi-Rad, A., Sadeghi, A., Soleimani, N., Yadegar, A., y Zali, M. R. (2022). The interplay between *Helicobacter pylori* and the gut microbiota: An emerging driver influencing the immune system homeostasis and gastric carcinogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 953718. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.953718>
- Goel, M., Gangidi, S., Kittani, R., y Irudayaraj, J. (2025). Microbiome as a modulator of immunotherapy response in pancreatic cancer. *Cancer Plus*, 6(4), 4152. <https://doi.org/10.36922/cp.4152>
- Gómez, A., y Espinosa, V. (2023). Microbiomes, their function, and cancer: How metatranscriptomics can contribute to a better understanding of tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 13786. <https://doi.org/10.3390/ijms241813786>
- Grasso, F., y Frisan, T. (2015). Bacterial genotoxins: Merging the DNA damage response into infection biology. *Biomolecules*, 5(3), 1762–1782. <https://doi.org/10.3390/biom5031762>

- He, R., Qi, P., Shu, L., Ding, Y., Zeng, P., Wen, G., Xiong, Y., y Deng, H. (2025). Dysbiosis and extraintestinal cancers. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 44, 44. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03313-x>
- Herrmann, M., Oppenländer, M., y Pawlita, M. (1995). Fast and high-affinity binding of B-lymphotropic papovirus to human B-lymphoma cell lines. *Journal of Virology*, 69, 5797–5804.
- Jiang, J. H., Wang, N., Li, A., Liao, W. T., Pan, Z. G., y Mai, S. J. et al. (2006). Hypoxia can contribute to the induction of the Epstein-Barr virus (EBV) lytic cycle. *Journal of Clinical Virology*, 37(2), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.06.013>
- Jyothi, T., Sowjanya, M., Ramesh, Y., Prapurna Chandra, Y., y Penabaka, V. (2025). A review on lung cancer. *The Journal of Multidisciplinary Research (TJM-DR)*, 5(1), 1-6.
- Kalali, D., & Anastakis, D. (2024). The connection between *Fusobacterium nucleatum* levels and chemoresistance in colorectal cancer: A systematic review. *Nowotwory Journal of Oncology*. <https://doi.org/10.5603/njo.98314>
- Kensler, T. W., Roebuck, B. D., Wogan, G. N., y Groopman, J. D. (2011). Aflatoxin: A 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicological Sciences*, 120(Suppl 1), S28–S48.
- Kew, M. C. (2013). Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 22, 305–310.
- Kumarasamy, V., Kuppusamy, U. R., Jayalakshmi, P., Samudi, C., Ragavan, N. D., y Kumar, S. (2017). Exacerbation of colon carcinogenesis by *Blastocystis* sp. *PLOS ONE*, 12(8), e0183097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183097>
- Kusaka, G., Uno, K., Iijima, K., y Shimosegawa, T. (2016). Role of nitric oxide in the pathogenesis of Barrett's-associated carcinogenesis. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 7(1), 131-137. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v7.i1.131>
- Lee, S., y Kim, J. (2024). Gut metagenomic analysis of gastric cancer patients reveals specific microbial signatures associated with progression. *Genomics & Informatics*, 22(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s44342-024-00001-8>
- Li, X., Song, N. Y., Singh, A. K., y Hu, Y. (2024). Oral fungal infection with epithelial STAT3 pathways tweaks the innate immune tumor microenvironment promoting local and distal tumor growth. *Cancer Research*, 84(6_Supplement), 2798-2798. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2024-2798>

- Lin, Z., Swan, K., Zhang, X., Cao, S., Brett, Z., Drury, S., et al. (2016). Secreted oral epithelial cell membrane vesicles induce Epstein-Barr virus reactivation in latently infected B cells. *Journal of Virology*, 90, 3469-3479.
- Macias-Gamero, I. (2024). Microbiota and cancer. *Dysbiosis*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-65650-7_9
- Mao, F., Hu, Z., Shi, R., Zhang, H., Zhang, Z., Li, Y., Li, X., Gao, P., Li, J., Liu, M., Liu, H., y Chen, J. (2025). Unravelling the prognostic and operative role of intratumoural microbiota in non-small cell lung cancer: Insights from 16S rRNA and RNA sequencing. *Clinical and Translational Medicine*, 15, e70156. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70156>
- McCullough, A. K., y Lloyd, R. S. (2019). Mechanisms underlying aflatoxin-associated mutagenesis – Implications in carcinogenesis. *DNA Repair*, 77, 76-86. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.03.004>
- Morańska, K., Englert-Golon, M., Durda-Masny, M., Sajdak, S., Grabowska, M., y Szwed, A. (2023). Why does your uterus become malignant? The impact of the microbiome on endometrial carcinogenesis. *Life*, 13(12), 2269. <https://doi.org/10.3390/life13122269>
- Mundhara, N., y Sadhukhan, P. (2024). Cracking the codes behind cancer cells' immune evasion. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16), 8899. <https://doi.org/10.3390/ijms25168899>
- Nandi, D., Parida, S., Thatikonda, S., Foley, J., Stewart, T., Sears, C. L., Casero, R. A., y Sharma, D. (2023). Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, a colon microbe, dysregulates polyamine catabolism to promote breast cancer progression. *Cancer Research*, 83(7_Supplement), 5905. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-5905>
- Ozturk, M. (1991). P53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet*, 338, 1356–1359.
- Rihane, F. E., Erguibi, D., Elyamine, O., Abumsimir, B., Ennaji, M. M., y Chehab, F. (2021). *Helicobacter pylori* co-infection with Epstein-Barr virus and the risk of developing gastric adenocarcinoma at an early age: Observational study infectious agents and cancer. *Annals of Medicine and Surgery*, 68. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102651>
- Roerden, M., y Spranger, S. (2025). Cancer immune evasion, immunoediting and intra-tumour heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01111-8>

- Salesse, L., Lucas, C., Hoang, M. H. T., Sauvanet, P., Rezard, A., Rosenstiel, P., Damon-Soubeyrand, C., Barnich, N., Godfraind, C., Dalmasso, G., y Nguyen, H. T. T. (2021). Colibactin-producing *Escherichia coli* induce the formation of invasive carcinomas in a chronic inflammation-associated mouse model. *Cancers*, 13, 2060. <https://doi.org/10.3390/cancers13092060>
- Sethi, G., Shanmugam, M. K., Ramachandran, L., Kumar, A. P., y Tergaonkar, V. (2012). Multifaceted link between cancer and inflammation. *Bioscience Reports*, 32(1), 1–15. <https://doi.org/10.1042/BSR20100136>
- Shin, C. M., et al. (2010). Role of *Helicobacter pylori* infection in aberrant DNA methylation along multistep gastric carcinogenesis. *Cancer Science*, 101(6), 1337–1346. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01535.x>
- Shin, C. M. (2024). Gastric cancer: Epigenetic mechanisms: Aberrant DNA methylation and dysregulation of microRNA. *Helicobacter pylori*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-97-0013-4_24
- Stiasny, A., Kuhn, C., Mayr, D., Alexiou, C., Janko, C., Wiest, I., Jeschke, U., y Kost, B. (2016). Immunohistochemical evaluation of E6/E7 HPV oncoproteins staining in cervical cancer. *Anticancer Research*, 36(7), 3195–3198.
- Velázquez, E., Peix, Á., y Gómez-Alonso, A. (2011). Microorganismos y cáncer: Evidencias científicas y nuevas hipótesis. *Cirugía Española*, 89(3), 136–144.
- Yim, E. K., y Park, J. S. (2005). The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Research and Treatment*, 37(6), 319–324.
- Zepeda-Rivera, M., Minot, S. S., Bouzek, H., Wu, H., Blanco-Míguez, A., Manghi, P., Jones, D. S., LaCourse, K. D., Wu, Y., McMahon, E. F., Park, S. N., Lim, Y. K., Kempchinsky, A. G., Willis, A. D., Cotton, S. L., Yost, S. C., Sicinska, E., Kook, J. K., Dewhirst, F. E., Segata, N., Bullman, S., y Johnston, C. D. (2024). A distinct *Fusobacterium nucleatum* clade dominates the colorectal cancer niche. *Nature*, 628, 424–430. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07182-w>
- Zeynali, P., Teimouri, H., Faraji, S. N., y Behboudi, E. (2024). Epstein-Barr virus and *Helicobacter pylori* as two main risk factors in gastric cancer. *OBM Genetics*, 8(4), 2721. <https://doi.org/10.21926/obm.genet.24042721>
- Zhou, P., Lue, S. L., Chang, L., Liao, B., Cheng, M., Xu, X., Sui, X., Liu, F., Zhang, M., Wang, Y., Yang, R., Li, R., Pan, H., y Zhang, C. (2023). The pan-cancer landscape of abnormal DNA methylation and intratumor microorganisms. *Neoplasia*, 37, 100882. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100882>

La epigenética y el origen del cáncer

José de Jesús Pérez Becerra
Juan Antonio Ramírez Corona
Lucina Bobadilla Morales

La epigenética se refiere al estudio de los cambios heredables en la expresión génica que no implican modificaciones en la secuencia directa al DNA. Estos mecanismos permiten que células con un mismo genoma desarrollen fenotipos distintos según el contexto ambiental, el tipo celular y la etapa del desarrollo. Las principales modificaciones epigenéticas incluyen la metilación del DNA, las modificaciones post-traduccionales de histonas, la remodelación de la cromatina y la regulación por RNA no codificantes. Estas señales actúan en conjunto para modular la accesibilidad del DNA a la maquinaria transcripcional, desempeñando un papel fundamental en la organización funcional del genoma.

En el contexto del cáncer, las alteraciones epigenéticas contribuyen a la transformación maligna mediante la desregulación de genes involucrados en la proliferación, la apoptosis, la diferenciación y la reparación del DNA.

Metilación, encendido y apagado de los genes

La metilación del DNA es una de las modificaciones epigenéticas más estudiadas en biología del cáncer. Este proceso consiste en la adición covalente de un grupo metilo en la posición 5 del anillo de citosina, predominantemente en regiones ricas en dinucleótidos CpG. Esta modificación es catalizada por la familia de las DNA metiltransferasas (DNMTs), que regulan tanto el mantenimiento como la instauración de nuevos patrones de metilación durante el desarrollo y la división celular. En condiciones fisiológicas, la metilación del DNA cumple funciones esenciales en la inactivación del cromosoma X, la impronta genómica, la represión de elementos transponibles y el control de la

expresión génica. Sin embargo, en células tumorales se observan alteraciones tanto globales como *locus*-específicas. La hipermetilación de regiones promotoras puede silenciar genes clave para el control del ciclo celular, mientras que la hipometilación genómica generalizada puede activar oncogenes o secuencias repetitivas con efectos genotóxicos. Estos cambios aberrantes en la metilación del DNA no solo contribuyen a la iniciación y progresión del cáncer como lo es en los tumores retinoblastomas o los astrocitomas de alto grado. Su estudio ha permitido identificar firmas epigenéticas específicas con valor diagnóstico, pronóstico e incluso predictivo.

***RB1* y *MGMT* como ejemplos de metilación en cáncer**

RB1

La regulación epigenética del gen *RB1* representa un mecanismo clave de inactivación tumoral alternativo a las mutaciones genéticas. Entre estos mecanismos, destaca la metilación aberrante del promotor, bloqueando el acceso de factores de transcripción y suprimiendo su expresión. En condiciones normales, el promotor de *RB1* permanece hipometilado, lo que permite la transcripción de un gen cuya proteína es esencial para el control del ciclo celular. Sin embargo, en diversas neoplasias se ha observado hipermetilación del promotor de *RB1*.

Esta alteración epigenética lleva a la represión transcripcional del gen, favoreciendo la proliferación celular desregulada. Desde el punto de vista diagnóstico, la metilación del promotor de *RB1* puede detectarse mediante técnicas como PCR específica para metilación (MSP), Secuenciación por bisulfito o MLPA específica para metilación (MS-MLPA). La identificación de esta alteración resulta particularmente útil en casos donde no se encuentran mutaciones en la secuencia de DNA, pero se sospecha de la pérdida funcional de *RB1*.

En cuanto a sus implicaciones clínicas, la metilación de *RB1* tiene valor pronóstico en varios tipos de cáncer. En tumores como el glioblastoma o el cáncer de mama, se ha asociado con mayor agresividad y peor pronóstico.

En conjunto, la metilación del promotor de *RB1* ilustra cómo las alteraciones epigenéticas pueden acarrear la pérdida de función de un gen supresor de tumores, contribuyendo al desarrollo tumoral pero ofreciendo también nuevas oportunidades para el diagnóstico molecular y la terapéutica dirigida.

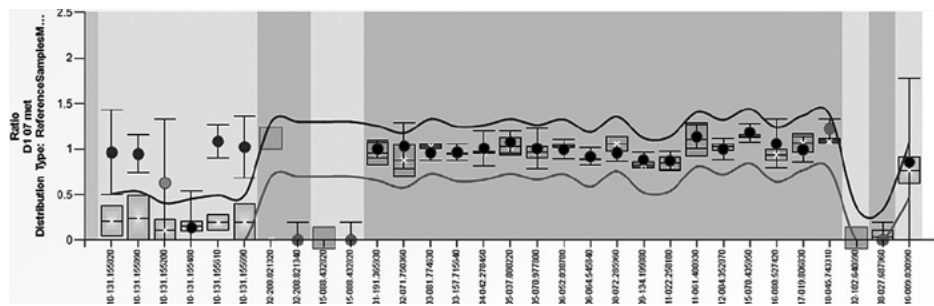
MGMT

La metilación del promotor del gen *MGMT* (*O6-methylguanine-DNA methyl-transferase*) es uno de los ejemplos más relevantes de alteración epigenética con impacto directo en la respuesta terapéutica en oncología. A diferencia de genes supresores de tumores, *MGMT* codifica una enzima de reparación del DNA que elimina grupos alquilo de la posición O6 de la guanina, protegiendo así al genoma de mutaciones inducidas por agentes alquilantes.

En varios tumores se ha observado hipermetilación del promotor de *MGMT*. Este evento epigenético reduce o elimina la transcripción del gen, lo que conlleva una menor actividad de reparación de daño por alquilación. Como resultado, las células tumorales se vuelven más sensibles a agentes alquilantes como la temozolomida.

Desde el punto de vista molecular, la metilación de *MGMT* se produce principalmente en las islas CpG de su región promotora, silenciando su expresión de manera estable. Este fenómeno puede detectarse con alta sensibilidad mediante técnicas como MSP, secuenciación por bisulfito o MS-MLPA (figura 1).

FIGURA 1. PERFIL EPIGENÉTICO EN UN CASO DE ASTROCITOMA



Análisis mediante MS-MLPA de una muestra tumoral que muestra hipermetilación del promotor del gen *MGMT*, evidenciada por las señales elevadas en las sondas metilación-específicas. Este hallazgo sugiere silenciamiento transcripcional del gen y posible sensibilidad a agentes alquilantes. Fuente: Unidad de Citogenética.

En pacientes con gliomas de alto grado, la metilación del promotor de *MGMT* tiene implicaciones clínicas directas, ya que tiene importante valor predictivo y pronóstico. Lo anterior debido a que la hipermetilación del promotor de *MGMT* se asocia con mayor sensibilidad a temozolomida y mejor respuesta a la quimioterapia estándar; y a que los pacientes con *MGMT* metilado presentan una supervivencia significativamente mayor frente a aquellos con el promotor no metilado.

La metilación de *MGMT* es tal vez el mejor ejemplo de cómo las alteraciones epigenéticas no solo contribuyen al origen del cáncer, sino que también modifican su curso clínico y su tratamiento. Este biomarcador se ha integrado en la práctica clínica y es parte de las guías internacionales para el manejo de los gliomas de alto grado, consolidando su relevancia en la era de la medicina personalizada.

Referencias

- Butler, M., Pongor, L., Su, Y. T., Xi, L., Raffeld, M., Quezado, M., Trepel, J., Aldape, K., Pommier, Y., y Wu, J. (2020). *MGMT* status as a clinical biomarker in glioblastoma. *Trends in Cancer*, 6(5), 380–391. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.02.010>
- Price, E. A., Kolkiewicz, K., Patel, R., Hashim, S., Karaa, E., Scheimberg, I., Sagoo, M. S., Reddy, M. A., y Onadim, Z. (2018). Detection and reporting of *RB1* promoter hypermethylation in diagnostic screening. *Ophthalmic Genetics*, 39(5), 550–556. <https://doi.org/10.1080/13816810.2018.1479432>

Pasado, presente y tendencias en cáncer

Lucina Bobadilla Morales
Jorge Román Corona Rivera
Alfredo Corona Rivera

El cáncer es inherente a la biología de los seres vivos por lo que siempre ha existido en los humanos. El conocerlo nos ha llevado siglos (figura 1). En el último siglo, las bases moleculares del cáncer han sido fundamentales para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Continuar con la investigación científica es crucial para el desarrollo de nuevas terapias y mejoramiento de los resultados clínicos. Cobrará más fuerza la personalización y terapias dirigidas así como el uso de la inteligencia artificial generativa para la predicción de diagnósticos, moléculas blanco o terapéuticas, firmas mutacionales y paisajes genómicos basados en la biología del cáncer. El estudio de pacientes con cáncer dependerá cada vez más de un manejo multidisciplinar y colaborativo.

La secuenciación de nueva generación (NGS) ha revolucionado la identificación presintomática de personas con mayor riesgo de cáncer esporádico, sobre todo con el uso de los puntajes de riesgo poligénico. También, para las formas monogénicas de cáncer como los síndromes de inestabilidad cromosómica en niños, o los síndromes de predisposición tumoral hereditaria en adultos. La NGS facilita el diagnóstico precoz, la evaluación personalizada del riesgo y estrategias preventivas a la medida, lo que, sin duda, repercute en la calidad y pronóstico de vida. Sin embargo, el uso de esta tecnología plantea también, complejos problemas éticos y psicosociales, junto a la identificación de vacíos jurídicos referentes a la discriminación genética en lo que respecta a seguros, empleo y estigmatización social. Resaltamos la importancia del asesoramiento genético integral y educación pública continua para abordar estos desafíos a fin de maximizar los innegables beneficios de la medicina personalizada y minimizar los daños potenciales.

El cáncer continuará presente. Aunque el cáncer en etapas terminales no se cura, detectado a tiempo, puede ser en un buen número de casos, curable. Continuará presente porque no existe forma de evitar su fuente generadora, es decir la aparición de variantes genéticas primarias o conductoras en tejido somático, la mayoría, y en tejido germinal, que están sujetas a selección natural; aunque la cultura humana ha logrado mejorar el control y conocimiento de los factores que contribuyen a la aparición de dichas variantes.

Finalmente, considerar que el pasado, presente o el futuro en cáncer, son funciones de que tanto acceso una población humana tenga a estos abordajes, en otras palabras el pasado presente y futuro es relativo de acuerdo a la pobreza o riqueza, económica y cultural, de una población. La brecha es clara, las cifras mundiales generadas por GLOBOCAN (Bray et al., 2024), indican que para 2040 habrá 35 millones de nuevos casos en los que la atención a los factores de riesgo hará la diferencia. Sin embargo, una mayor frecuencia y severidad podría persistir, directamente relacionada con un menor acceso a servicios de salud, educación, cultura y calidad de vida. La solución trasciende entonces a principios elementales de valor y respeto al ser humano.

Referencias

- Abdul Rahman Jazieh, Orem, Umanzor, & Tomkins (2024). *Access of Low-Resource Areas to ASCO Quality Initiatives: Initial Experience and Lessons Learned*. JCO Global Oncology, 10, e2400140. <https://doi.org/10.1200/GO.24.00140>.
- Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomatram I., Jemal A. (2024) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 74(3), 229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
- Kurian, A. W., Angen, J. P., et al. (2024). *Ethical and Psychosocial Issues Associated with Genetic Testing for Hereditary Tumor Predisposition Syndromes*. Genetics in Medicine. <https://doi.org/10.1001/j.gim.2024>.

- Sudalagunta, P. R., Canevarolo, R. R., DeAvila, D., Howard, R., Silva, M. C., Achille, A., Perez, A., Gatenby, R., Meads, M. B., Shain, K. H., y Silva, A. S. (2025, abril). A generative AI architecture integrates molecular, clinical and functional data to develop explainable predictive models and therapeutic strategies for multiple myeloma. En Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2025; Chicago, IL. *Cancer Research*, 85(8_Suppl_1): Abstract nr 3639.
- Zhou, X. (2024). Integrating Omics Data and AI for Cancer Diagnosis and Prognosis. *Cancers*, 16(13), 2448. <https://doi.org/10.3390/cancers16132448>.

Semblanzas

María Concepción Almodovar Cuevas

Maestra en Biología Celular, es miembro de la Unidad de Citogenética con participación en el Estudio de Aberraciones Cromosómicas utilizando Metodología de Citogenética Clásica y Molecular, en área de leucemias pediátricas y de adultos. Ha recibido reconocimientos académicos en eventos Nacionales.

Luis Eduardo Antolin Orozco

Químico Farmaceutico Biólogo, Universidad de Guadalajara. Laboratorio de Patología Clínica, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”. Actualmente labora en el área de Farmacia del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” desarrollando actividades de farmacia hospitalaria.

Víctor Rodolfo Arroyo Saucedo

Doctorante en Biología Molecular en Medicina en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Es miembro de la Unidad de Citogenética del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, donde participa activamente en un proyecto de investigación orientado en la identificación de biomarcadores en cáncer de próstata mediante técnicas de biología molecular y genómica.

Lucina Bobadilla Morales

Dcotor en Genética Humana por la Universidad de Guadalajara. Se desempeña como profesora investigadora titular C del Instituto de Genética

Humana Dr. Enrique Corona Rivera del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, UdeG. Es miembro del Cuerpo Académico Consolidado UDG-CA-420 Genética y variabilidad. Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores en el Nivel II. Cuenta con más de 80 publicaciones científicas indexadas sobre genética, estas publicaciones relacionadas con citogenómica constitucional y cáncer.

Julio César Bustos Gómez

Médico radiólogo con más de 27 años de experiencia profesional en el Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca, donde se desempeña como médico especialista y profesor adjunto. Lidera el departamento de ecosonografía y coordina la formación de médicos residentes en radiología.

Felipe de Jesús Bustos Rodríguez

Médico anatomopatólogo egresado del Hospital Civil de Guadalajara, realizó su especialidad en Patología Oncológica en el Instituto Nacional de Cancerología, México (INCAN). Es jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara. Se desempeña como profesor de tiempo completo en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la UdeG.

Sinhue Alejandro Brukman Jiménez

Estudió un doctorado en Genética Humana por la Universidad de Guadalajara; se desempeña como médico e investigador en atención al servicio de Citogenética del Hospital Civil Juan I. Menchaca, encargado del área de genotipificación por secuenciación masiva.

Alfredo Corona Rivera

Doctor en Ciencias de la Salud, Orientación Biomédica por la Universidad de Guadalajara. Se desempeña como profesor investigador titular C del Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, UdeG. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores en el Nivel II.

Jorge Román Corona Rivera

Doctor en Genética Humana por la Universidad de Guadalajara. Se desempeña como profesor investigador titular C en el Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la UdeG. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores en el Nivel III.

Idalí Cuero Quezada

Doctora en Genética Humana por la UdeG. Su línea de investigación se centra en el diagnóstico molecular en oncología, con estancias nacionales e internacionales.

José Alfredo Domínguez Rosales

Doctor en Biología Molecular en Medicina por la Universidad de Guadalajara. Actualmente es profesor-investigador en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara y catedrático en el área de Patología en el Tecnológico de Monterrey campus Guadalajara. Es miembro activo del Sistema Nacional de Investigadores, con reconocimiento en el nivel I.

David Fernández Sánchez

Licenciado en Biología y estudiante de Doctorado en Genética Humana por la Universidad de Guadalajara. Su experiencia se centra en biología molecular y oncología, con formación en citogenética en México y España.

Fernando Alexis Flores Leura

Médico Cirujano titulado por la Universidad Autónoma de Guadalajara y actualmente estudiante del Doctorado en Genética Humana en la Universidad de Guadalajara. Se ha desempeñado como docente y coordinador de la materia de Genética y Medicina Genómica en la UAG.

Emilio González Murillo

Estudiante de la carrera de Médico Cirujano y Partero por la Universidad de Guadalajara.

María del Rocío González Gutiérrez

Médico especialista en Anatomía Patológica egresada del Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Cuenta con la maestría en educación avalada por el Tecnológico de Monterrey. Se desempeña como directora del Departamento de Ciencias Médicas del Tecnológico de Monterrey campus Guadalajara.

Ricardo Iván González Vega

Doctor en Ciencia de los Alimentos, está especializado en el eje intestino-microbiota-cerebro, con énfasis en compuestos bioactivos y nanotecnología aplicada a la neurodegeneración.

Sergio Yair Rodríguez Preciado

Profesor investigador del Centro Universitario de los Valles de la Universidad de Guadalajara de las asignaturas de Genética y Biomedicina. Licenciado en Química Biológica y Farmacéutica por la Universidad de Guanajuato, maestría y doctorado en Genética Humana por Universidad de Guadalajara. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel I y cuenta con perfil PRODEP. Presidente del Comité de Bioética del Centro Universitario de los Valles de la Universidad de Guadalajara y del Colegio Mexicano de Ciencias de Laboratorio Clínico (CMCLab). Su línea de investigación es en epidemiología molecular, enfocando su investigación en enfermedades infecciosas y microbiología, principalmente enfermedades respiratorias y resistencia a antibióticos.

Zamira Helena Hernández Nazará

Doctor en Ciencias en Biología Molecular en Medicina por la Universidad de Guadalajara, programa que actualmente coordina; se desempeña como profesora investigadora titular B del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Pertenece al Sistema Nacional de Investigadoras en el nivel I.

Leonardo Juarez Zucco

Ingeniero biomédico por la Universidad de Guadalajara. Ha realizado proyectos transdisciplinarios de investigación y aplicación clínica en colaboración con múltiples laboratorios dentro y fuera de la universidad,

ciencia-tecnología. Es embajador Universitario de NVIDIA e Instructor Certificado.

José Macías Barragán

Doctor en Ciencias Biomédicas por la Universidad de Guadalajara, realizó estancias posdoctorales en la Universidad de Florencia y en University College London. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel I. Actualmente se desempeña como profesor-investigador en la Universidad de Guadalajara.

Graciela Macías Salcedo

Licenciada en Biología por la Universidad de Guadalajara, adscrita a la Unidad de Citogenética del Hospital Juan I. Menchaca.

Julio Maciel Mercado

Médico anatomopatólogo del Hospital Civil de Guadalajara y patólogo pediátrico formado en el INP, además de técnico en citología e histología U de G. Trayectoria centrada en patología pediátrica y perinatal, con énfasis en la placenta. Áreas de interés: patología oncológica, digital, dermatopatología, post-mortem, hepatopatología, hematopatología y citopatología.

Felipe de Jesús Martínez Limón

Químicofarmacobiólogo por la Universidad de Guadalajara. Jefe del Laboratorio de Patología Clínica del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

Ana Fátima Martínez Torres

Médico Cirujano y Partero por la U de G, realiza la especialidad en Genética Médica en Hospital Civil Nuevo Dr. Juan I. Menchaca avalada por la Universidad de Guadalajara.

Aurea Márquez Mora

Doctora en Educación, se encuentra adscrita a la Unidad de Citogenética del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca. Se desempeña como profesora de

la Universidad de Guadalajara (CUCS). Tiene experiencia en el estudio de aberraciones cromosómicas de síndromes genéticos, tumores sólidos y cáncer hematológico pediátrico, mediante técnicas como citogenética clásica y molecular.

Francisco Antonio Guillermo Mateos Ramírez

Químico Farmacobiólogo por la Universidad de Guadalajara. Se desempeña como profesor de pregrado y es doctorante en Farmacología por la Universidad de Guadalajara.

Olga Lidia Navarro Barba

Médico Cirujano y Partero con especialidad en Anestesiología General por la Universidad de Guadalajara. Actualmente preside el Colegio de Médicos Anestesiólogos de Jalisco A.C. y es coordinadora en curso RCPA en residentes de nuevo ingreso por 10 años.

Citlalli Ortega de la Torre

Doctora en Genética Humana por la UdeG, se desempeña como docente de estudiantes en formación en la Unidad de Citogenética del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca. Su experiencia se centra en el estudio de aberraciones cromosómicas responsables de síndromes genéticos, tumores sólidos y cáncer hematológico, mediante técnicas como citogenética, biología molecular, citometría de flujo, HLA y quimerismo.

Arturo Orozco Barocio

Doctor en Ciencia Biológicas por la Universidad de Guadalajara. Se desempeña como profesor investigador titular C del Instituto de Fisiología Celular, es jefe del Laboratorio de Inmunobiología del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la UdeG.

Mireya Orozco Vela

Médico Cirujano por la Universidad Autónoma de Guadalajara, doctora Genética Humana por la Universidad de Guadalajara, adscrita al servicio

de Citogenética en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, es miembro del Sistema Nacional de Investigadores en el nivel candidato.

José de Jesús Pérez Becerra

Biólogo egresado de la Universidad de Guadalajara. Estudiante del Doctorado en Genética Humana por la misma universidad. Es miembro de la Unidad de Citogenética del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

Juan Antonio Ramírez Corona

Doctorante en Genética Humana por la Universidad de Guadalajara. Es catedrático en genética veterinaria y ha colaborado en proyectos de servicio social y atención a la salud pública durante la pandemia por COVID-19.

Izabel Maryalexandra Rios Flores

Cuenta con especialidad en Genética Médica por el Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca avalada por la Universidad de Guadalajara; Doctora en Investigación Multidisciplinaria en Salud por la Universidad de Guadalajara. Es miembro activo en el Sistema Nacional de Investigadores nivel candidato.

Renée Ximena Rivera Urrutia

Licenciada en Medicina por la Universidad del Valle de México, campus Hermosillo. Estudia una especialidad en Genética Médica en el Hospital Civil Nuevo Dr. Juan I. Menchaca, avalada por la Universidad de Guadalajara.

Roberto Rodríguez Bautista

Actualmente cursa el programa de subespecialidad en Neurocirugía en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, sus principales líneas de interés e investigación en Neurooncología se centran en cultivo neuronal mediante muestras tumorales, el reconocimiento de marcadores inmunitarios e infiltrado inflamatorio en glioblastoma, así como el diseño de terapias blanco.

Víctor Ulises Rodríguez Machuca

Doctor en Ciencias en Genética Humana por la Universidad de Guadalajara. Se desempeña como médico e investigador auxiliar del servicio de citogenética del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

Adriana María Salazar Montes

Doctora en Biología Molecular en Medicina por la Universidad de Guadalajara. Realizó un posdoctorado en TUFTS University Boston MA. Se desempeña como profesora investigadora titular C y directora del Instituto de Investigación en Enfermedades Crónicas Degenerativas del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la UdeG.

Uriel Francisco Santana Bejarano

Doctor en Biología Molecular en Medicina por la U de G. Es miembro de la Unidad de Citogenética del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca y profesor del Doctorado en Genética Humana del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

Graciela Serafín Saucedo

Licenciada en Químico Farmacobiólogo por la Universidad de Guadalajara. Adscrita a la Unidad de Citogenética del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca desde el 2009.

Marco Antonio Silva-Camarena

Médico Cirujano y Partero por la Universidad de Guadalajara, ha estudiado en la Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Francia y en el *Watt Lab* de McGill University, estudiando en el desarrollo y plasticidad cerebelosa en modelos biológicos sanos y con enfermedades hereditarias.

María Eduwiges Velázquez Rivera

Licenciada en Biología por la Universidad de Guadalajara, adscrita a la Unidad de Citogenética del Hospital Juan I. Menchaca. Con experiencia en el estudio de aberraciones cromosómicas responsables de síndromes

genéticos, tumores sólidos y cáncer hematológico pediátrico, mediante técnicas como citogenética clásica y molecular.

Héctor Velázquez Santana

Especialista en Neurocirugía, cuenta con una subespecialidad en Neurocirugía de Mínima Invasión por la Universidad de Mainz, Alemania. Fundador de las Clínicas de Neuroendoscopia-Neurocirugía de Mínima Invasión en el Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca y en el Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.

ALFABÉTICA

www.alfabetica.com.mx

Gerencia editorial

Sol Ortega Ruelas

Cuidado de la edición

Mariana Hernández Alvarado

Corrección

Mario Díaz Ruelas

Diseño de portada

Pablo Ulises Ontiveros Pimienta

Maquetación

Cecilia Lomas Ramírez

La genética en el estudio del cáncer. De la biología al tratamiento

se terminó de editar en noviembre de 2025

en Av. Américas 1222, San Miguel de la Colina, CP 45260, Zapopan, Jalisco

Tiraje: 1 ejemplar

Para su composición se utilizaron las tipografías **Fira Sans** y **Andada Pro**.

Cuando pensamos en cáncer, nos evoca fuertes emociones. Está sujeto a múltiples perspectivas y se suma a la lista de amenazas a la salud en donde la cultura y conocimiento humanos no siempre son suficientes para vencerlo. Conforme aumenta nuestra comprensión, más claro es que existe una base genética de su biología, que se traduce en conocimiento aplicable en los pacientes. La importancia del componente genético queda demostrada al ser incorporado a los criterios de las nuevas clasificaciones de cáncer de la Organización Mundial de la Salud, o como parte de la etiología fundamental de toda neoplasia, su evolución y clínica.

Esta obra está dirigida a profesionales de la salud que quieran adquirir conocimientos básicos y aplicados o que lidian con pacientes con cáncer, así como estudiantes de licenciatura, especialidad y posgrado. No pretende ser un compendio especializado sino una obra de difusión, desde las trincheras disciplinares de la genética humana, en la prestación de servicios especializados, formación de recursos humanos e investigación, mediante un híbrido poderoso de la ciencia básica biomédica con su aplicación clínica.

ALFABÉTICA

