

## PROYECTO UNAM

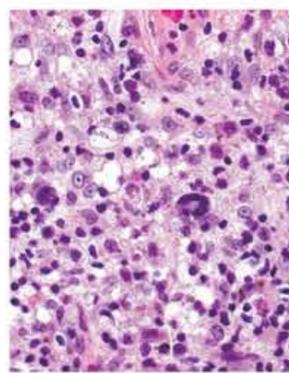
Coordinador: Roberto Arturo Gutiérrez Alcalá robargu@hotmail.com

### De lo macro a lo micro

A partir de hoy y hasta enero de 2010 se presentará, en Universum. Museo de la Ciencias, la muestra "De lo macro a lo micro", integrada por las exposiciones "Habitantes del Cretácico" y "Los microbios: invasores invisibles, aliados sorprendentes". Más informes en los teléfonos 54-24-06-94, 56-22-72-60.



CAUSA. El melanoma está ligado a la radiación ultravioleta por sobreexposición al Sol y por la disminución de la capa de ozono



CÉLULAS. Fueron descritas por el alemán Paul Langerhans en 1868

### El sistema inmunológico de la epidermis

Está conformado por constituyentes humorales y celulares de la respuesta inmune natural y adquirida. En la natural hay células como los queratinocitos que secretan citoquinas, moléculas capaces de defenderse de microorganismos.

En la adquirida hay linfocitos y células presentadoras de antígenos, como las células de Langerhans, que se encuentran en la epidermis y se encargan de la inmunovigilancia cutánea.

Las células de Langerhans (descritas por el médico alemán Paul Langerhans en 1868) captan moléculas de sustancias con las que uno está en contacto constantemente, las procesan en su citoplasma y las reexpresan en su membrana.

Luego, estas células migran a los ganglios linfáticos, donde ponen los antígenos reexpresados en estrecho contacto con los linfocitos T. Si éstos reconocen a los antígenos, proliferan y dan lugar a una línea de linfocitos que responderán sólo al antígeno presentado. Así, si vuelve a haber contacto con esos antígenos, se generará una respuesta inmune.

A este proceso se le conoce como hipersensibilidad de contacto o respuesta inmune retardada tipo IV4. Productos de látex (guantes, condones...), perfumes, metales (níquel, cromo, cobalto...) pueden generar dicha hipersensibilidad.

A diferencia de lo que sucede con una alergia (respuesta de tipo humoral que se manifiesta en minutos), la hipersensibilidad retardada se genera entre 24 y 48 horas después del contacto con esos productos, sustancias y metales.

Afortunadamente, la mayor parte de las respuestas que generamos son de tolerancia. Si no fuera así, por la gran cantidad de moléculas con las que estamos en contacto todo el día (antígenos exógenos) estaríamos llenos de lesiones cutáneas y no podríamos vivir.

# Combaten el cáncer de piel más agresivo

Un grupo de investigadores de la Facultad de Medicina prueba con éxito un modelo de inmunoterapia contra el melanoma, basado en las células de Langerhans

Los casos de melanoma, el más agresivo de los cánceres de piel, han aumentado 400% en los últimos 20 años. Al Instituto Nacional de Cancerología, en la ciudad de México, llegan, en promedio, dos pacientes nuevos con esta enfermedad cada semana.

Si se detecta en sus etapas iniciales, el melanoma es 100% curable (se puede quitar con cirugía). Pero si el tumor avanza 3 milímetros de la epidermis a la dermis, la sobrevida es de 50% en cinco años; es decir, de 100 pacientes, 50 mueren en ese lapso.

Tan alta mortalidad se debe a que, al avanzar esos 3 milímetros, un tumor de melanoma hace metástasis hacia los pulmones y el cerebro, y a que es altamente resistente a la quimioterapia y la radioterapia.

El melanoma, que se origina en las células llamadas melanocitos, está ligado a la radiación ultravioleta por sobreexposición al Sol y por la disminución de la capa de ozono. Afecta más a personas de piel blanca y es más frecuente entre la cuarta y la sexta décadas de vida.

Ante este problema de salud, un equipo de investigación de la Facultad de Medicina, encabezado por el doctor Andrés Eliú Castell Rodríguez, utiliza células de Langerhans para generar respuestas inmunológicas específicamente contra este tipo de cáncer de piel.

Las células de Langerhans, que forman parte del sistema inmunológico de la piel, se obtienen de la capa superficial de este órgano, precisamente, conocido también como epidermis.

"Grosso modo, nuestra metodología consiste en tomar proteínas inmunogénicas del melanoma, ponerlas en presencia de células de Langerhans, activarlas *in vitro* e inocularlas en animales experimentales y, posteriormente, en pacientes con melanoma", explica Castell Rodríguez.

Dichas proteínas, llamadas MAGE (genes de antígenos de melanoma, por sus siglas en inglés), se encuentran solamente en células tumorales y en las espermatogonias, células de los testículos que al dividirse dan origen a los espermatozoides.

#### Proteínas MAGE

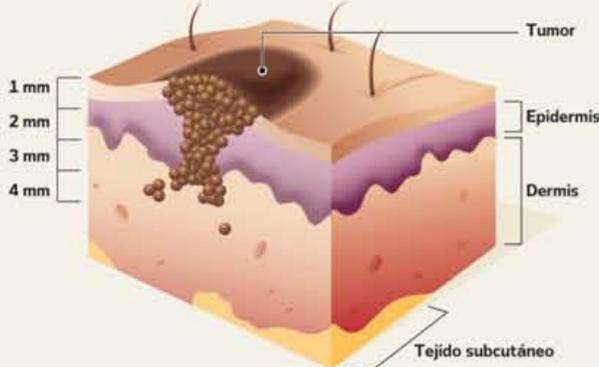
En esta familia de proteínas hay tres grupos: MAGE A, B y C, cada uno integrado a su vez por varias proteínas. MAGE A, por ejemplo, tiene 12.

Estos antígenos tumorales, que en el caso del melanoma se encuentran en la superficie de las células cancerígenas, generan respuestas inmunológicas.

"Extraemos células de Langerhans de la epidermis de un ratón y las proteínas MAGE A3 de la superficie de las células de un tumor de melanoma, y las ponemos en presencia del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF9) durante 48 horas. Así, las células de Langerhans captan, proce-

#### MELANOMA

Este tipo de cáncer de piel es 100% curable si logra ser detectado en sus etapas iniciales.



Si el tumor avanza 3 milímetros de la epidermis a la dermis, la sobrevida es de 50% en cinco años; es decir, de 100 pacientes, 50 mueren en ese lapso.

## 400%

han aumentado los casos de melanoma en las últimas dos décadas

san y reexpresan en su membrana las proteínas MAGE A3. A continuación inyectamos subcutáneamente las células de Langerhans estimuladas y cargadas con esos antígenos tumorales en ratones con melanoma", explica el investigador universitario.

Cuando las células de Langerhans ponen los antígenos tumorales en estrecho contacto con linfocitos T citotóxicos, éstos liberan moléculas que matan a las células cancerosas.

Con una sola inyección, la sobrevida de un ratón con melanoma se triplica (llega a vivir hasta 16 semanas, mientras que un ratón no tratado vive sólo cuatro semanas) y el crecimiento del tumor se hace más lento.

"Ahora bien, para combatir el melanoma en la gente habrá que dar un tratamiento combinado. Si el tumor ha crecido, se puede quitar mediante cirugía, y las células cancerosas se pueden des-

truir con inmunoterapia", aclara Andrés Eliú Castell Rodríguez.

Y si llegara a haber pequeñas metástasis en otros órganos, como los pulmones o el cerebro, se deberá aplicar un tratamiento secuencial con la misma metodología para eliminarlas.

"El fin, sin embargo, es quitar el foco primario del melanoma, porque si ya hay un tumor muy desarrollado, la inmunoterapia es menos efectiva y la cirugía, inaplicable", apunta el investigador.

#### Contra otros males

Con este procedimiento, Castell Rodríguez y sus colaboradores pretenden montar, con la ayuda del sistema inmunológico, una respuesta muy específica, primero contra el melanoma, pero también, en una segunda etapa, contra otro tipo de cánceres.

Por ejemplo, la misma metodología se puede utilizar contra los astrocitomas, ya que las células de estos tumores también contienen antígenos MAGE.

Cabe señalar que 50% de los tumores cerebrales son astrocitomas, los cuales se desarrollan a partir de los astrocitos, células de sostén del cerebro. Y de entre los astrocitomas, el más frecuente es el glioblastoma multiforme, llamado así

**Grosso modo, nuestra metodología consiste en tomar proteínas inmunogénicas del melanoma, ponerlas en presencia de células de Langerhans, activarlas *in vitro* e inocularlas en animales experimentales y, posteriormente, en pacientes con melanoma"**

Andrés Eliú Castell Rodríguez, investigador de la Facultad de Medicina de la UNAM

porque sus células no parecen maduras o adultas, sino embrionarias.

"Todos los pacientes con glioblastoma multiforme mueren al año de haber sido diagnosticados. Cuando este tumor se descubre, ha crecido tanto entre el tejido cerebral, que es inoperable. Se pueden quitar partes de él, pero no todo", indica Castell Rodríguez.

Otros cánceres que se podrían combatir con este modelo de inmunoterapia son los de mama y próstata, debido a lo cual los investigadores universitarios ya estudian cuál sería la mejor manera de aprovecharlo en tales casos.

#### Aplicación *in vivo*

En la actualidad, Castell Rodríguez y sus colaboradores están a punto de publicar el primer artículo científico sobre su investigación; asimismo, realizan la inoculación secuencial de células de Langerhans con antígenos reexpresados en ratones con melanoma.

En la siguiente fase inocularán estas células en pacientes con melanoma, para lo cual esperan contar con la colaboración del Hospital General de México.

"Como en la sangre hay precursores de las células de Langerhans (de hecho, nosotros las derivamos en el laboratorio a partir de aquéllas), el mencionado hospital proporcionará sangre de pacientes con melanoma para montar este tipo de respuesta *in vitro* y luego aplicarla *in vivo*. Pensamos hacer esto en seis meses", comenta Castell Rodríguez.

Para escalar la aplicación de este modelo de inmunoterapia, el investigador universitario considera que es necesario establecer una coordinación con hospitales, así como contar con una unidad de ingeniería de tejidos, donde se podrían tomar las muestras necesarias, aislar las células de Langerhans, expandirlas y estimularlas *in vitro*, e inocularlas en pacientes dos o tres veces a la semana.

Dicha unidad, donde además se podría fabricar piel, cartilago, hueso y otros tejidos, podría crearse en la Facultad de Medicina de la UNAM, la cual cuenta con personal especializado y experimentado para operarla.

"Esta posibilidad ya se está estudiando", concluye Castell Rodríguez.

(Fernando Guzmán Aguilar).

Únete a nosotros a través de facebook en el grupo KIOSKO-ELUNIVERSAL



¡CUIDADO! Un lunar puede convertirse en un melanoma

### Revisar el ABCD de los lunares

Los lunares son cúmulos de melanocitos. Una medida para prevenir el melanoma es observar atentamente que el ABCD (asimetría, bordes, color y diámetro) de un lunar no se modifique de repente; es decir, que su redondez no se haga asimétrica, que su borde no se vuelva irregular, que su color sea homogéneo (cuando se vuelven cancerosos, los melanocitos dejan de producir melanina) y que su diámetro no crezca.

Hay que cuidar principalmente los lunares que aparecen debajo de las uñas, así como en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Asimismo hay que cubrirse con un sombrero o una gorra, vestir ropa con tejido cerrado, usar bloqueadores solares del 40 ó 50 (aunque no se esté en la playa) y consultar una vez al año al dermatólogo para una revisión general.