



El impacto de la
genómica en el cáncer.



Índice de CONTENIDOS

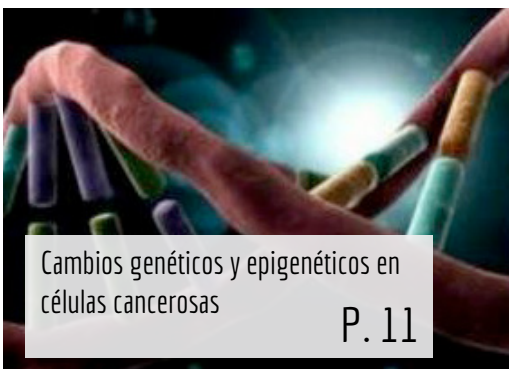


Introducción P. 3



Beneficios derivados de la
investigación genómica
en el cáncer

P. 4



Cambios genéticos y epigenéticos en
células cancerosas

P. 11



Noticias P. 21



Puede acceder los boletines anteriores
(http://issuu.com/proyecto_cancer/docs)



Editado por:

Dr. Alejandro Calderón C.
Proyecto Fortalecimiento
de la Atención Integral del
Cáncer en la Red.

José Mairena
Dirección de Comunicación
de CCSS.

**Diseño Gráfico donado como
parte de su proyección
social a la comunidad por:**

Francisco Leitón Sandoval
E-mail:
escribeme@llylpro.com

Contacto

E-mail:
ai_cancer@ccss.sa.cr

Teléfono:
(506) 2222-3353

Esta información puede ser
usada en presentaciones,
conferencias o boletines
institucionales, consignando
la fuente, como se describe
en cada uno de los
documentos.

Copyright
© 2014 CCSS.
Todos los derechos
reservados.



En la actualidad, con una visión de determinantes de la salud - enfermedad, se esta prestando cada vez más atención a las variaciones genómicas entre la población. Los avances producidos por la genómica están cambiando estas percepciones en lo que se refiere al diagnóstico y tratamiento del cáncer. Es posible afirmar que la salud pública en el nuevo milenio tiene como reto integrar los avances de la genómica al derecho fundamental de la salud de todos los seres humanos.

Este conocimiento permitirá dirigir y fortalecer los mensajes de promoción de la salud y programas de prevención de enfermedades, dirigido específicamente a individuos y familias susceptibles o a subgrupos de población, con base en su perfil de riesgo epidemiológico.

La genómica, visualizada como una disciplina científica encargada del mapeo, secuenciación y análisis de los genomas, ha facilitado la identificación y comprensión de las formas de organización y función de los genes de los organismos, lo cual ha generado un amplio conocimiento de la estructura y la función de los genomas. En la salud pública, el conocimiento genético ha promovido acciones individuales y poblacionales para evaluar el efecto de la distribución de los determinantes genéticos y su interacción con factores ambientales en la etiología de las enfermedades humanas.

Los genomas que han sido secuenciados han sido muy útiles para la humanidad, pero son una mínima parte del total de genomas existentes. La secuenciación de estos genomas aportará una información muy valiosa para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer. En el futuro, la información sobre la secuencia genómica completa podrá aplicarse en el tratamiento individual de pacientes, dando lugar a una medicina más individualizada.

Dada la importancia de la genómica en el presente y futuro de la medicina, es que dedicamos este y el próximo boletín a este tema.

Dr. Luis Bernardo Sáenz
Director Ejecutivo

Consulte los datos epidemiológicos más
recientes sobre el cáncer
(incidencia 2011 y mortalidad 2013)



Visítenos también en:

www.ccss.sa.cr/cancer



Beneficios derivados de la investigación genómica en el cáncer.

Dra. Laura García-Jiménez - Dr. Gustavo A. Gutiérrez-
Espeleta
Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica

En los últimos años distintas disciplinas científicas han permitido grandes avances en la medicina y la salud pública. La biología molecular, por ejemplo, ha permitido una mejor comprensión de las enfermedades genéticas humanas. La epidemiología genética, por su lado, ha proporcionado el conocimiento de la relación entre estas características genéticas, la distribución de la enfermedad así como la exposición ambiental (Ellsworth et al., 1997). Una de las herramientas más significativas en el logro de estos avances ha sido el conocimiento generado a partir de la decodificación del genoma humano.

Un genoma está compuesto por una doble hélice (larga molécula) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la cual es el principal componente de los cromosomas. Esta hebra contiene cuatro nucleótidos: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C), las cuales se unen de forma complementaria A-T y C-G; la secuencia establecida representa la información genética para la construcción, funcionamiento y mantenimiento de un organismo. Dentro del núcleo de cada una de sus células el ser humano, posee 23 pares de cromosomas que contienen aproximadamente 3 mil millones de bases que conforman alrededor de treinta mil genes (Fig.1) (Griffiths et al., 2000; NIH, 2014).



Para convertir esta información genética del ADN en proteínas es necesario, que se transcriba a la molécula a ARNm (ácido ribonucleico mensajero). Luego se lleva a cabo un mecanismo molecular que se encarga de leer la copia de ARNm del gen y crean la proteína correspondiente (Fig. 2). Entre dos seres humanos (individuos) la variación en la información genética oscila entre un entre un 0,1-0,001%, es decir, que el 99.9% del ADN es idéntico entre ambos. Este pequeño porcentaje de variación permite millones de posibles diferencias que se traduce en una gran diversidad y que permite que cada uno sea único (Oliva, 2001).

El programa de investigación denominado **Proyecto Genoma Humano** (PGH) nace en la década de los noventa, como una iniciativa del Instituto Nacional de Salud (NHI, por sus siglas en inglés), el Departamento de Energía de los Estados Unidos y un consorcio de colaboradores a nivel mundial. Este proyecto tuvo como objetivo decodificar el genoma humano en un plazo de quince años y con un costo aproximado de tres mil millones de dólares. A inicios del año 2000 estuvo listo el primer borrador y en el 2003 se completó la secuencia del genoma humano (Cuadro 1). A la fecha, el PGH ha descubierto más de 1800 genes y ha permitido poner a disposición más de 2000 pruebas genéticas para distintas enfermedades (NHGRI, 2014).

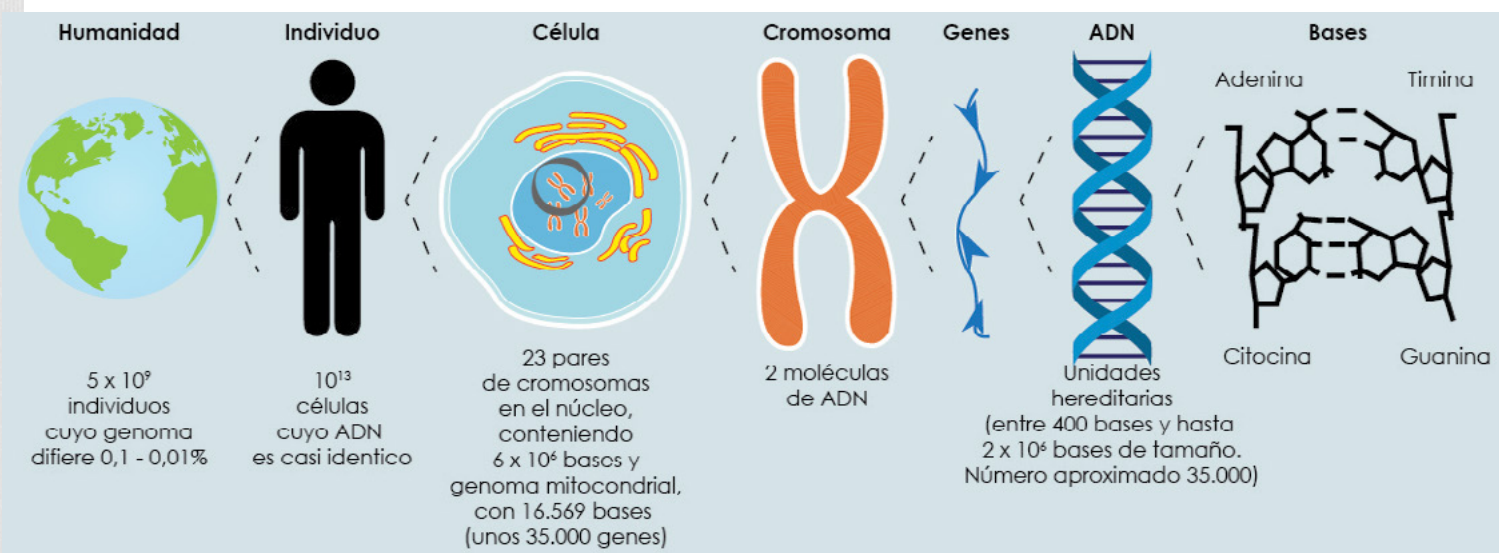


Figura 1. Niveles del genoma humano.
Tomado de Oliva, 2001.

La secuenciación del genoma humano ha generado conocimiento de la etiología genética de las enfermedades crónicas, así como de los diferentes tipos de cáncer, lo que a su vez genera herramientas que facilitan la predicción temprana, así como el diseño de estrategias de intervención eficaces, tema que ejerce una carga importante para la salud pública. Los avances generados en disciplinas como la genómica y la proteómica han permitido dar respuesta a procedimientos que facilitan el diagnóstico temprano y la estratificación de la enfermedad, que al mismo tiempo permite maximizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios de los tratamientos contra el cáncer (Ellsworth et al., 1997; Zoon, 2004).

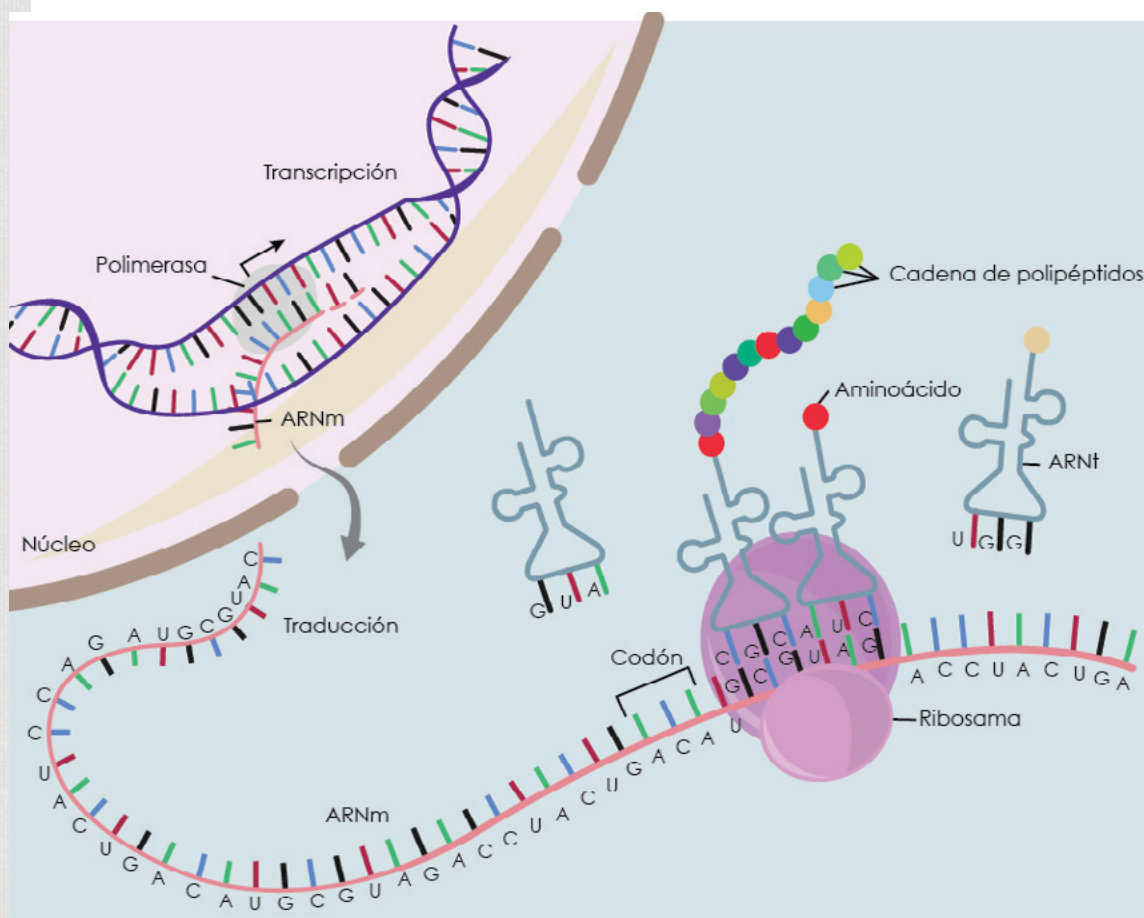


Figura 2. Mecanismo para creación de proteínas (Tomado de NIH, 2014)

Cuadro 1. Acontecimientos importantes en la secuenciación del genoma

Fecha	Acontecimiento
1953	J.Watson y F.Crick descifran la estructura de doble hélice del ADN
1960	Determinación del código genético
1990	Inicia el Proyecto Genoma Humano (PGH) financiado por el Gobierno de Estados Unidos y liderado por Francis Collins
1995	Inicia el Proyecto Genoma Humano (PGH) privado a cargo de la empresa Celler Genomics de Craig Venter
1999	Se secuencia el primer cromosoma completo: el número 22.
2000	Se anuncia el primer borrador completo de la secuencia del genoma humano
2001	Se publica el primer borrador de la secuencia del genoma humano
2003	Se termina la secuencia completa del Genoma Humano
2008	Se secuencia el genoma del cáncer

<http://boletin.inmegen.gob.mx/boletin1/images/Cronologiagenoma.pdf>



La comprensión de la secuencia del genoma es el primer paso para entender la enfermedad. Sin embargo, las múltiples interacciones entre los genes y el ambiente, la expresión variable así como la penetrancia incompleta que presentan la mayoría de los trastornos monogénicos podrían dificultar el entendimiento de la correlación del genotipo y fenotipo clínico para las enfermedades comunes. Los desafíos se centran ahora en lograr entender la complejidad de esta dinámica enfermedad en términos evolutivos, así como comprender cómo se promueve el proceso de metástasis y su respuesta al tratamiento, para lo cual se requieren grandes esfuerzos en el tema de ensayos clínicos a largo plazo así como enfoques terapéuticos óptimos (Williams and Hayward, 2001; Yates and Cambell, 2012).

No hay duda que el conocimiento del genoma humano permitirá grandes avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención de muchos trastornos. Sin embargo, si no se consideran los alcances de la información proporcionada por este proyecto desde un punto de vista social y científico, es poco probable que se transforme en la panacea que algunos señalan (Fig. 3).

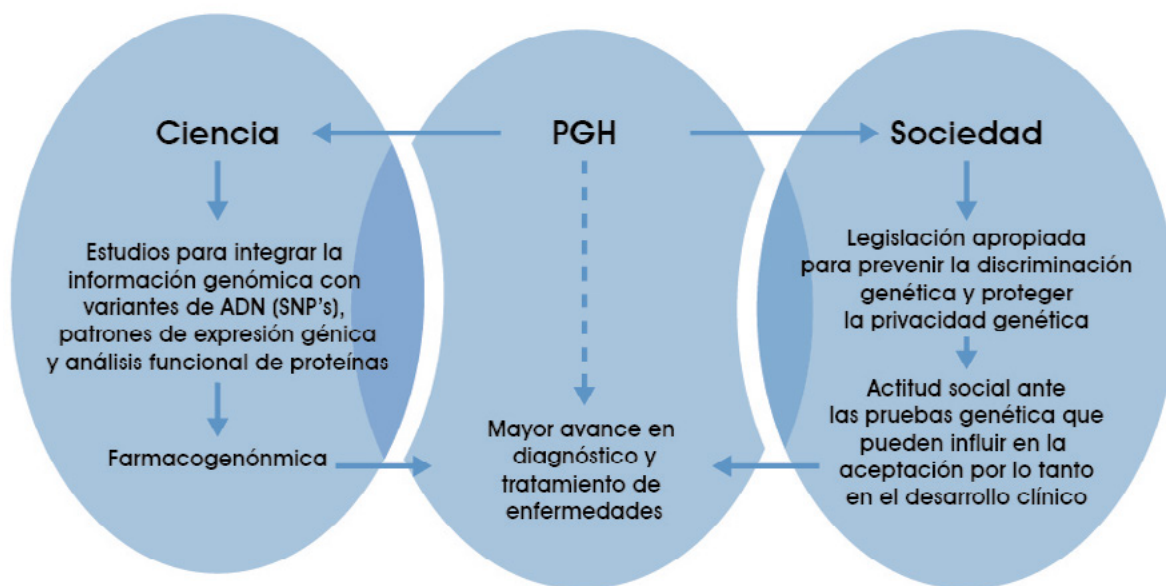


Figura 3. Consecuencias del PGH desde una perspectiva científica, médica y social. PGH, Proyecto Genoma Humano; SNP, polimorfismos de nucleótido único. Modificado de Williams and Hayward, 2011.



Ante estos nuevos procedimientos y tecnologías, que generan cada vez más conocimiento sobre el genoma humano, es necesario establecer normas que proporcionen un adecuado marco de trabajo en términos sociales. Para esto es necesario mantener una continua discusión sobre las implicaciones éticas y legales, para evitar que sean quebrantados principios éticos esenciales que conlleven a una presunta discriminación genética (Fig. 3). Debido a las amplias implicaciones éticas, legales y sociales, en el marco del PGH se estableció un programa paralelo, ELSI Research Program, que tiene un papel fundamental en la promoción del uso adecuado en la sociedad de la información obtenida de la investigación genómica.

Uno de los logros más significativos que se ha generado a partir del conocimiento del genoma humano es el diagnóstico genético en pacientes que muestran algún tipo de predisposición a una enfermedad. Para el caso específico del cáncer, la información que proporciona el genoma es un instrumento esencial para conocer la patogénesis del cáncer así como la contribución de los genes participantes en las diferentes vías.

El cáncer se conoce como una enfermedad del genoma, que según su modelo clásico, es definido como sucesivas expansiones clonales que son estimuladas por la acumulación de mutaciones que se seleccionan por el ambiente. No obstante, la comprensión del progreso del cáncer requiere el conocimiento del grado de contribución de los genes en regiones claves para entender el amplio espectro de cambios somáticos que conducen a la manifestación de esta enfermedad (Yates and Cambell, 2012; Wheeler and Wang, 2013).

Una década después de que el PGH finalizó, se continúa en la búsqueda de la secuencia y ubicación de los distintos genes humanos para entender mejor las enfermedades específicas, como por ejemplo el gen BRCA2 del cáncer de mama. Con respecto al cáncer, distintos grupos de investigadores están utilizando la información generada a partir del PGH para crear un Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por sus siglas en inglés), con base en catálogos de los cambios genéticos de los principales 50 tipos de cáncer, así como un HapMap el cual pretende estudiar la variación genética (Hampton, 2013). Debido al vertiginoso ritmo en que se produce la información y se realizan descubrimientos en cuanto a las enfermedades, es necesario conocer las fuentes de información actualizada disponibles, algunas de ellas se muestran en el cuadro 2.

Los esfuerzos se han centrado en conocer la composición genómica de las formas más comunes de cáncer, pues en una gran mayoría de ellos se encuentran genes alterados. Tal y como lo indican Volgestein et al. (2013), se pueden encontrar hasta doce vías de señalización que regulan tres de los procesos celulares básicos: el destino celular, la supervivencia celular y el mantenimiento del genoma. La mayoría de los cánceres humanos son causados por 58 alteraciones secuenciales que se desarrollan con el curso de 20 a 30 años. Descifrar como funcionan estas vías debe ser un blanco primordial en la investigación básica del cáncer.

Tumores de colon, mama, cerebro o páncreas muestran en promedio entre 33 y 66 genes con mutaciones somáticas que alteran sus productos de proteína,

Cuadro 2. Información de interés en la investigación y práctica clínica

Información del PGH:

<http://www.genome.gov/12511467>

Implicaciones éticas, legales y sociales de la investigación genética (ELSI):

<http://www.genome.gov/10001618>

Glosario de términos genéticos, en español:

<http://www.genome.gov/GlossaryS/>

Información sobre enfermedades hereditarias:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Atlas del Genoma del Cáncer:

<http://cancergenome.nih.gov/>

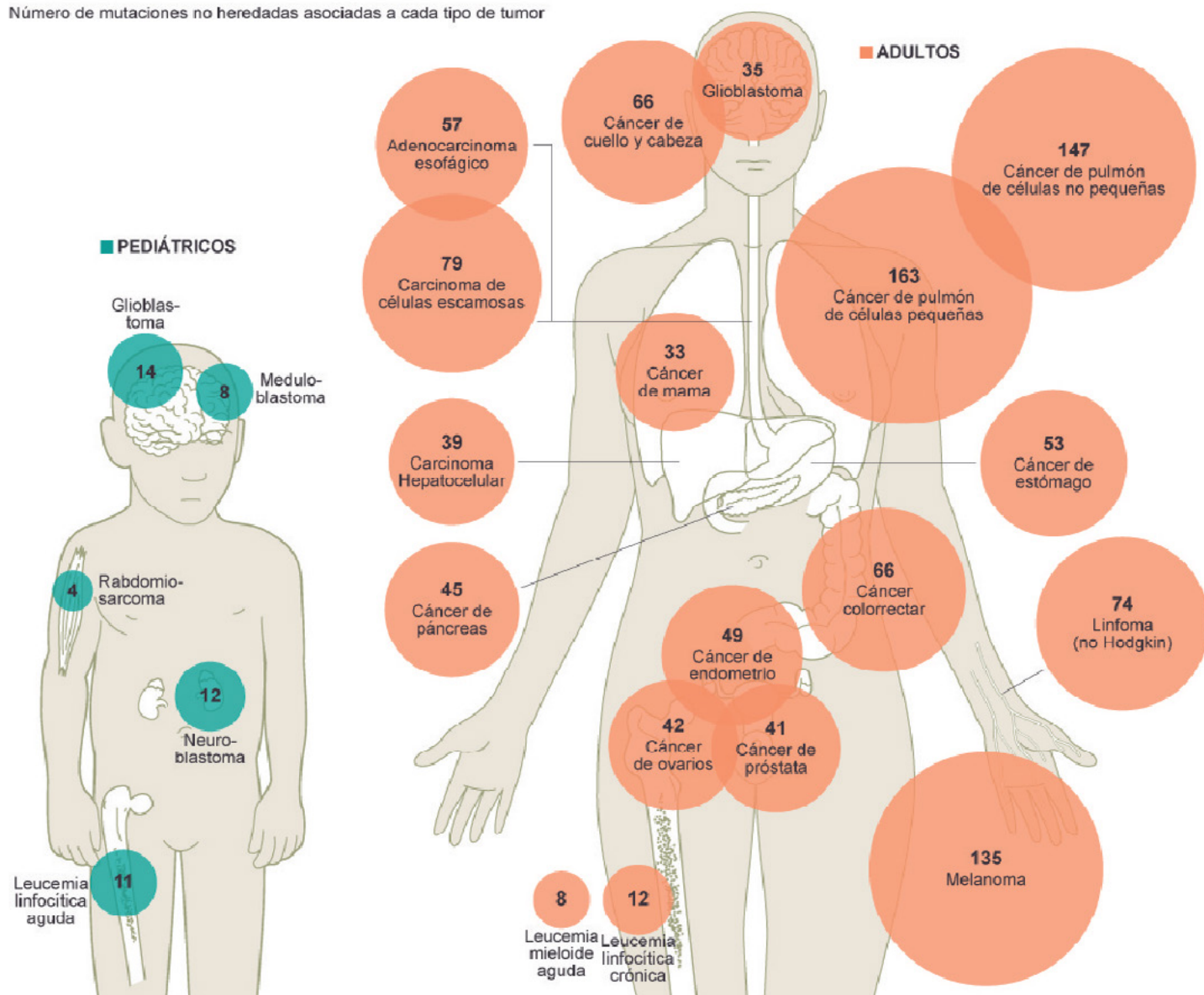
Base de datos de secuencias genéticas:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>



EL MAPA DE LOS GENES DEL CÁNCER

Número de mutaciones no heredadas asociadas a cada tipo de tumor



de éstas, la gran mayoría son mutaciones de sustitución de una sola base. Sin embargo, varios tipos de tumores muestran más mutaciones de lo normal, como lo son los melanomas y tumores de pulmón. Ésto muestra la participación de factores mutágenos en su patogénesis, como lo son la luz ultravioleta o el humo del cigarro (Fig 4) (Volgestein et al., 2013).

Figura 4. Mutaciones somáticas detectadas por estudios de secuenciación del genoma en cánceres representativos. Los números en paréntesis indican el número promedio de mutaciones no sinónimas por tumor, en pacientes adultos y pediátricos. Tomado de Diario El País, modificado de Vogelstein et al, 2013.



Las tecnologías emergentes a partir del PGH, además de permitir la caracterización detallada de los genomas del cáncer, han generado nuevos conocimientos sobre la evolución de la enfermedad que demuestran la heterogeneidad de estos genomas. Esto permite realizar conclusiones sobre las fuerzas que actúan sobre los clones de cáncer y los procesos mutacionales que generan variación genética. Esta heterogeneidad, que se observa entre los distintos tipos de tumores o dentro de un tumor individual, es un reflejo de la acción de las fuerzas evolutivas de variación y selección (Yates y Cambell, 2012).

Como consecuencia de las diferencias genéticas de los individuos, las respuestas a los fármacos son variadas, por lo que se espera que en un futuro cercano la farmacogenómica ocupe un papel fundamental en la práctica clínica.

“Los diferentes tipos de cáncer son un grupo de enfermedades que tienen característica similares. Estudiar su origen y analizar su estructura genómica con la finalidad de determinar las alternativas comunes, servirá para encontrar nuevas formas de diagnóstico, pronóstico y tratamiento del mismo”.

Xavier Soberon
Instituto Mexicano de Genética

Referencias

- » Ellsworth, D.L., D.M. Hallman and E. Boerwinkle.(1997).Impact of the human genome project on epidemiologic research. *Epidemiol Rev*, 19: 3-13.
- » Griffiths, A.J.F., W.M. Gelbart, J.H. Miller y R.C. Lewontin. *Genética Moderna*. Madrid, España: McGraw-Hill Interamericana.
- » Hampton, T. (2013). Human genome initiatives make strides to better understand health and disease. *JAMA*, 309(14): 1449-51.
- » National Human Genome Research Institute (2014). Human Genome Project. Recuperado de: [http://report.nih.gov/NIHfactsheets/Pdfs/HumanGenomeProject\(NHGRI\).pdf](http://report.nih.gov/NIHfactsheets/Pdfs/HumanGenomeProject(NHGRI).pdf)
- » National Institute of Health. (2014). From the blueprint to you. Recuperado de <http://www.genome.gov/12511467>
- » Vogelstein, B., N. Papadopoulos, V.E. Velculescu, S. Zhou, L.A Díaz and K. W. Kinzler. (2013). Cancer genome landscapes. *Science*, 339: 1546-58.
- » Oliva, R. (2001). Genoma humano: genómica, genética y aplicaciones en medicina. *Med. Clin. (Barc)*, 116: 672-675.
- » Wheeler, D.A and L. Wang. (2013). From human genome to cancer genome: The first decade. *Genome Res*, 23: 1054-62.
- » Williams, S.J. and N.K. Hayward. (2001). The impact of the Human Genome Project on medical genetics. *Trends Mol. Med.*,7(5):229-31.
- » Yates, L.R. and P.J. Cambell. (2012). Evolution of the cancer genome. *Nat Rev Genet*, 13(11):795-806.
- » Zoon, K. (2004). Future directions in cancer research: impact of the completion of the human genome. *Toxicol Pathol*, 32(Suppl. 1):1-2.

Cuadro 3. Enlaces de interés

Estrategia seguida por el Consorcio Internacional para la secuenciación del genoma humano:
http://www.unav.es/genetica/GMH/1_1.swf

Marcadores tipo SNP
http://www.unav.es/genetica/GMH/1_2b.swf



“La historia ha demostrado que una vez que se ha entendido como se produce una enfermedad, es solo cuestión de tiempo encontrar la cura. Ahora sabemos que el cáncer es en esencia una enfermedad genética. El pesimismo de los setenta se convierte ahora en optimismo”.

Vogelstein 2013

Cambios genéticos y epigenéticos en células cancerosas.

Dra. Pilar Ramírez Dra. Gabriela Chavarría
Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica

El cáncer se reconoce como una enfermedad genética de naturaleza multifactorial, donde el ambiente, las condiciones de vida y los estilos de vida interactúan con el genoma. Esta interacción entre ambiente y genes no es directa, ocurre a través de una interface de modificaciones epigenéticas (fig. 1; ver recuadro de epigenética).

Las células tumorales se reproducen de manera acelerada. En un tumor se incrementa la relación del número de células que nacen sobre las células que mueren, hay entonces una división celular selectiva, ventajosa para esas células, que induce la proliferación celular. Este fenómeno es el resultado de una serie de mutaciones somáticas que proporcionan una ventaja selectiva en la célula donde ocurren, llamadas mutaciones “drivers”. Estas se acumulan en diferentes lugares (loci) del material genético o ADN. En los últimos años se han caracterizado las mutaciones en células cancerosas mediante la tecnología secuenciación de genoma

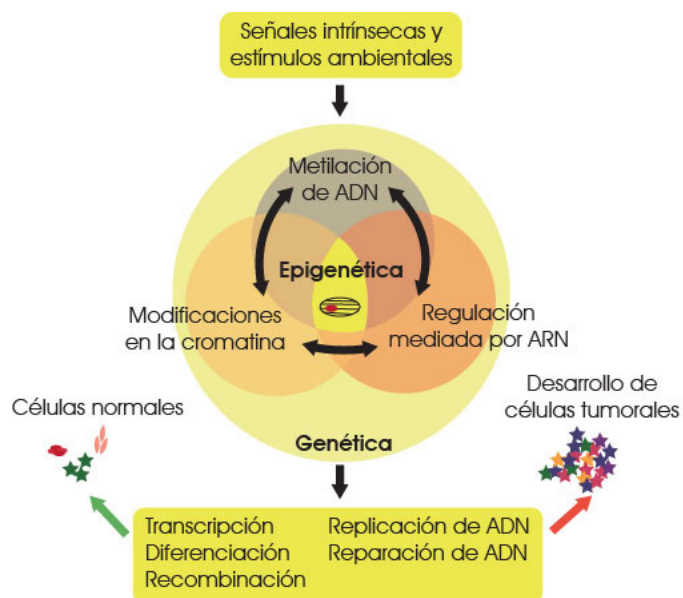


Figura 1. Los factores intrínsecos y ambientales interactúan con el material genético celular. Si en esta interacción los fenómenos celulares no sufren modificaciones en su regulación, las células reproducidas serán sanas. Por el contrario, si la interacción modifica el material genético celular, las células sufren cambios que las hacen perder la regulación de los fenómenos celulares, y se transformarán en células tumorales. Algunos de esos fenómenos son: la diferenciación, la división, la sobrevivencia y la recombinación. Los mecanismos genéticos moleculares que pierden su regulación en las células tumorales son: la transcripción del ADN, la replicación del ADN, la traducción del ARN y la reparación del ADN (Stewart & Wild, 2014).

completo (en inglés, genome-wide sequencing, GWS). Las secuencias de ADN obtenidas por este método se denominan perfiles genómicos. Las modificaciones genéticas o mutaciones en una célula cancerosa, producen un perfil genómico diferente al perfil genómico de una célula sana. De los 25.000 genes humanos codificantes de proteínas descubiertos por el Proyecto del Genoma Humano (HGP), pocos son los responsables del cáncer: cerca de 140 genes, generalmente organizados en oncogenes y genes supresores de tumores (Vogelstein 2013).

Los oncogenes funcionan como genes dominantes, pues la mutación de uno solo de los alelos sobreexpresa la proteína codificada por ese oncogén, fenómeno que dirige a la célula hacia la proliferación celular y el cáncer. Estos genes son la minoría de los genes involucrados en cáncer.

El funcionamiento de los genes supresores de tumores es muy diferente: estos genes normalmente codifican para proteínas que ayudan a prevenir tumores por inhibición de la división celular o, por ejemplo, activación de la apoptosis. Estos genes se comportan como genes recesivos: es necesario que muten ambos alelos del gen supresor de tumores para que dejen de funcionar, la ausencia de sus productos proteicos induce el cáncer. Estos genes constituyen la mayoría de los genes involucrados en cáncer.

El genoma de la línea germinal de un ser humano, es la suma de dos grupos de genes: uno heredado de la madre y otro heredado del padre. Cada uno aporta una copia de cada gen llamada alelo. En los genes que se comportan como dominantes, la mutación de uno solo de los alelos es suficiente para inducir enfermedad. En los genes que se comportan como recesivos, es necesario que muten ambos alelos para que ocurra la enfermedad.



- ¿Cómo inducen cáncer los genes mutados? -

Los oncogenes y los genes supresores de tumores inducen cáncer modificando una docena de vías celulares, agrupadas en tres procesos celulares centrales, descritos a continuación (Vogelstein et al 2013):

1 La determinación del futuro de una célula a partir de una célula madre. Varios cambios moleculares en células cancerosas rompen el equilibrio preciso entre diferenciación celular y división celular, favoreciendo esta última. Genes involucrados: NOTCH, HH, APC, y otros relacionados con la modificación de la cromatina y la regulación de la transcripción se encuentran en este grupo.

2 La supervivencia celular. Una célula cancerosa adquiere mutaciones que le permite la proliferación bajo concentraciones de nutrientes en concentraciones limitadas. Algunos de los genes involucrados son: EGFR, HER2, FGFR2, PDGFR, TGF-BR2, MET, KIT, PI3K, RAS.

3 El mantenimiento de células sanas. En un tejido normal existen controladores para que las células defectuosas se suiciden mediante la apoptosis. Como resultado del micro-ambiente en que una célula cancerosa vive, estas células están expuestas a oxígeno reactivo que aumenta la tasa de errores en la replicación del ADN o en la división celular, produciendo células defectuosas, cancerosas. En el cáncer se encuentran mutaciones que permiten a la célula cancerosa irrespetar los controles celulares, sobrevivir y crecer con ventaja, tales como TP53 y ATM.

Conocer mejor estas vías celulares y cómo funcionan es una de las necesidades más apremiantes en la investigación básica del cáncer. Este conocimiento permitirá el desarrollo de agentes terapéuticos específicos.

¿Qué son mutaciones?

Son cambios en la secuencia de nucleótidos o en el ordenamiento del ADN.

¿Dónde pueden ocurrir?

Pueden ocurrir en las células germinales, células somáticas o en el ADN de las mitocondrias. Las mutaciones de las células germinales son heredadas por la descendencia en todas las células del cuerpo.





- El problema de la heterogeneidad genética del cáncer. -

Las células cancerosas evolucionan tolerando la complejidad genómica. Por esta razón algunos investigadores concluyen que la complejidad del genoma del cáncer es una consecuencia, y no la causa. Las mutaciones somáticas en un tumor son clonales, están presentes en la mayoría de las células del tumor; pero existen pocas células sub-clonales heterogéneas dentro del tumor, con mutaciones diferentes, importantes para entender la evolución del tumor. Se generan diferentes tipos de heterogeneidad genética en las lesiones cancerosas:

- » **La heterogeneidad inter-pacientes**, (entre pacientes diferentes), por ejemplo: un cáncer de pulmón puede tener una mutación activadora en un receptor para un factor de crecimiento lo que lo capacita a desarrollarse aún en concentraciones muy bajas del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Otro cáncer de pulmón puede presentar una mutación que activa a KRAS, cuya proteína normalmente está involucrada en la transmisión de señales entre EGFR y su receptor. Luego un tercer cáncer de pulmón puede deberse a una mutación que inactiva a una proteína regulatoria que normalmente inactiva a KRAS, varias mutaciones diferentes en una sola vía celular. Se pueden predecir que las mutaciones en los componentes de una vía celular específica, son exclusivas y específicas por tumor. Esta situación se ha confirmado experimentalmente (Ciriello et al 2012).
- » **La heterogeneidad genética intra-tumoral**. Esta heterogeneidad provee las “semillas” para la heterogeneidad de la metástasis posterior.
- » **La heterogeneidad inter- metástasis**, entre diferentes lesiones metastáticas de un mismo paciente; se presenta cuando varias alteraciones clonales diferentes se generan a partir de una célula fundadora del tumor que le dio origen.
- » **La heterogeneidad intra-metastasis**, entre las células de una metástasis individual: conforme crece la metástasis adquiere nuevas mutaciones con cada división celular.

La heterogeneidad genética puede impactar la respuesta terapéutica. En el futuro, el mejor manejo de un paciente con cáncer será basado en el conocimiento del genoma de la línea germinal del paciente y del genoma de su tumor (Vogelstein 2013)





Algunos conceptos de epigenética

¿Qué es la epigenética?

La epigenética se define como el estudio de cambios en la expresión génica que son heredables en mitosis y/o meiosis, y que ocurren sin cambios en la secuencia de ADN. En términos sencillos, se estudian factores que afectan de manera estable qué tanto se expresan diferentes genes, sin modificar las “letras” del ADN (los nucleótidos).

¿Cuáles son los mecanismos epigenéticos?

Hay diversos mecanismos epigenéticos, unos más estudiados y mejor comprendidos que otros:

Metilación de ADN:

Consiste en la adición de grupos metilo a citosinas (una de las 4 “letras” que conforman los nucleótidos del ADN). En términos generales, si las citosinas de la región de control de un gen (promotor) están metiladas, se “apaga” la expresión de este gen.

Modificaciones de histonas:

El ADN está asociado con varias proteínas en los cromosomas y juntos constituyen la cromatina. Las principales de estas proteínas se denominan histonas y pueden sufrir modificaciones que afectan la expresión de genes. Existe una gran variedad de modificaciones de histonas: metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, etc. No se conoce aún a fondo el efecto de todas las posibles modificaciones y sus combinaciones sobre la expresión. Sin embargo, se sabe que en términos generales un gen cuyas histonas asociadas estén acetiladas, estará activo (es decir, “encendido”).

ARNs no codificantes:

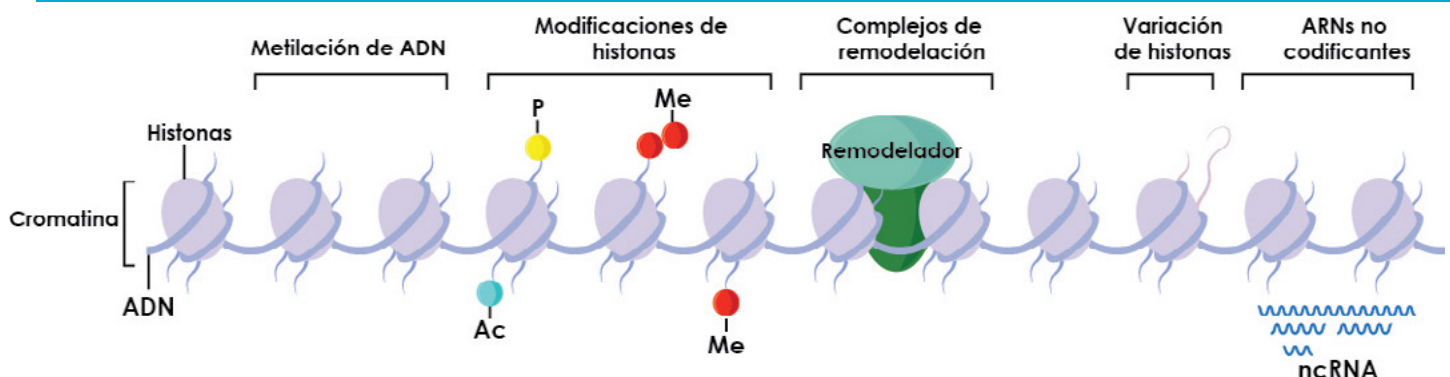
Estas son moléculas de ARN que cumplen su función como ARN. Nunca serán traducidas a proteína. Algunos ARNs no codificantes tienen la capacidad de regular la expresión de genes. Los microARNs se incluyen en esta categoría; pueden actuar sobre otros genes y (casi siempre) disminuir su expresión.

Remodelación de cromatina:

Tal vez el mecanismo epigenético menos estudiado. Una gran variedad de proteínas están involucradas en controlar la conformación de la cromatina. Cuando la cromatina está en una conformación cerrada (empaquetada, compacta), se disminuye la expresión de genes. Lo opuesto ocurre cuando la cromatina está abierta (relajada).

¿Actúan los mecanismos de forma individual?

No, los diferentes mecanismos están interconectados. Una disminución de metilación puede estar relacionada con una mayor acetilación de histonas, etc. Aún no se comprenden todas las relaciones entre los diferentes mecanismos, lo cual hace muy difícil intentar predecir el nivel de expresión de un gen con base en sus marcas epigenéticas.





- Modificaciones epigenéticas en cáncer -

Diferentes tipos de cáncer comparten, en términos generales, algunas modificaciones epigenéticas. En condiciones normales el genoma está bastante metilado, pero los promotores de los genes supresores de tumores no están metilados. En el cáncer el patrón se invierte: hay hipometilación generalizada del genoma, pero hipermetilación (silenciamiento) de los genes supresores de tumores. Un efecto de la hipometilación generalizada que ocurre en cáncer es la inestabilidad de los cromosomas. Hay evidencias que muestran que la hipometilación tiene como resultado un aumento en los quiebres de cromosomas y arreglos cromosómicos, lo cual hace a los tumores todavía más heterogéneos y difíciles de tratar.

Además de estos patrones epigenéticos comunes a diferentes tipos de cáncer, existen cambios epigenéticos que son específicos para diferentes tipos de cáncer. A manera de ejemplo, en el cuadro 1 se presentan algunos de los cambios epigenéticos que se han identificado en el cáncer de mama.

Es importante tomar en cuenta que la pérdida de función de un gen supresor de tumor, un paso importante en el desarrollo de cáncer, puede ser causada tanto por cambios genéticos como epigenéticos. Por ejemplo, numerosas mutaciones en el gen BRCA1 (un supresor de tumor) se han asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres. Pero además, existen modificaciones epigenéticas como la hipermetilación que también pueden silenciar al gen BRCA1 como se observa en el cuadro 1.

Cuadro 1. Modificaciones epigenéticas en cáncer de mama

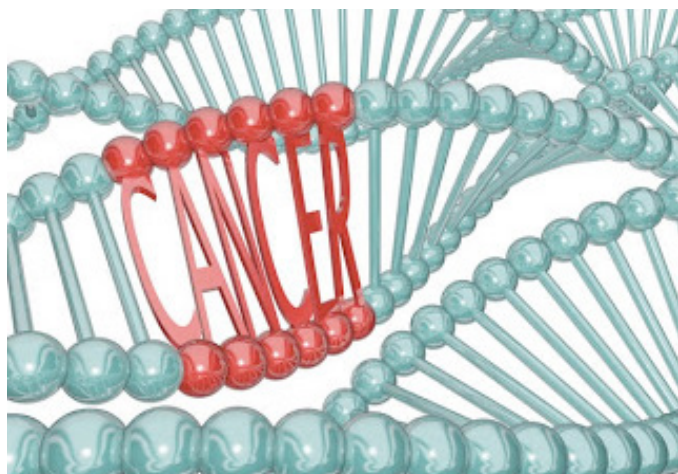
Genes hipometilados	BCSG1, CAV1, CHD1, CDH3, NAT1, UPAN
Genes hipermetilados	AK5, APC, BCL2, BRCA1, CCND2, CDH13, CDKN1C, CDKN2A, CST6, DAPK, DCC, ER-a, FOXA2, GPC3, HIC1, HOXA5, HOXD11, LAMA3, LAMB3, LAMC2, LDLRAP1, MGMT, MLH1, PGR, RAD9, RAR-b, RASSF1A, ROBO1, RUNX3, SFRP1, SYK, TMS1, TWIST, WIF1, WRN, WT1
microARNs	Let7, miR-9-1, miR-10b, miR-15/16, miR-17-5p, miR-18a, miR-21, miR-27a, miR-27b, miR-29a-c, miR-125a/b, miR-126, miR-130a, miR-143, miR-145, miR-148, miR-155, miR-200c, miR-205, miR-206, miR-335

Modificado de Blair y Yan (2012)

Por razones terapéuticas es fundamental discernir si el cáncer se debe a una modificación genética o una modificación epigenética. La gran mayoría de los casos de cáncer presentarán ambos tipos de modificación, motivo por el cual es importante el análisis molecular de un tumor antes de cualquier intervención terapéutica (Levitzi & Klein 2010).



- Micro ARNs -



Los micro ARN (miARN) son moléculas normales en las células , ver recuadro. Las regiones cromosómicas de ADN del genoma (loci) que transcriben los miRNAs humanos se caracterizan por su fragilidad. En más del 50% de estas regiones se encuentran mutaciones cromosómicas en los tumores. La transcripción de los miRNA pierde su regulación molecular conforme el tumor progresa (Schwarzenbach, et al., 2014). Los perfiles de transcripción celular en tumores han demostrado que diferentes tipos de tumores presentan diferentes perfiles de miRNA, como una especie de firma. Por otra parte , los miARN se agrupan por su función en el proceso canceroso: si están relacionados en la iniciación del estado oncogénico y en la progresión del tumor, en la proliferación descontrolada, el incremento de la capacidad invasiva y la resistencia a la apoptosis se les llama **ONCOMIRS**. En contraste, a los miARN que bloquean esas características oncogénicas antes descritas, se les llama **miARN Supresores de Tumores**, a menudo inactivos en cáncer. Lo complicado es que un mismo miARN puede funcionar como oncogénico o supresor de tumores, dependiendo del contexto celular (Schwarzenbach, et al., 2014). El grupo de miR-17-92 cuya localización genómica es 13q22, funciona como oncogen mediante el mecanismo de amplificación y activación transcripcional de los genes BIM, PTEN, CDKN1A y PRKAA1. Este grupo de miRNA está relacionado con diferentes tipos de cáncer, tales como linfoma, pulmón, pecho, colon y páncreas (Lujambio & Lowe, 2012).

¿Qué son los Micro ARN?

Son una clase de ARN no codificantes de proteína, que regula procesos celulares claves tales como la proliferación celular, la apoptosis y la diferenciación celular. Los miRNAs se generan en el núcleo celular por transcripción de ciertas regiones del genoma (loci). Los miRNAs son pequeños, de sólo 18 a 25 nucleótidos. Carbonell y colaboradores (2012), construyeron un mapa de las variaciones naturales, mutaciones normales de un solo nucleótido de los miRNAs presentes en poblaciones sanas. Sus conclusiones evidencian que la distribución por individuo de esas variaciones, son diferentes dependiendo del origen geográfico de las poblaciones. Así las poblaciones africanas mostraron más alta variabilidad (de 37.2 variantes por los miRNAs mapeados) contra un rango de 24 a 29 en individuos de otros orígenes geográficos.

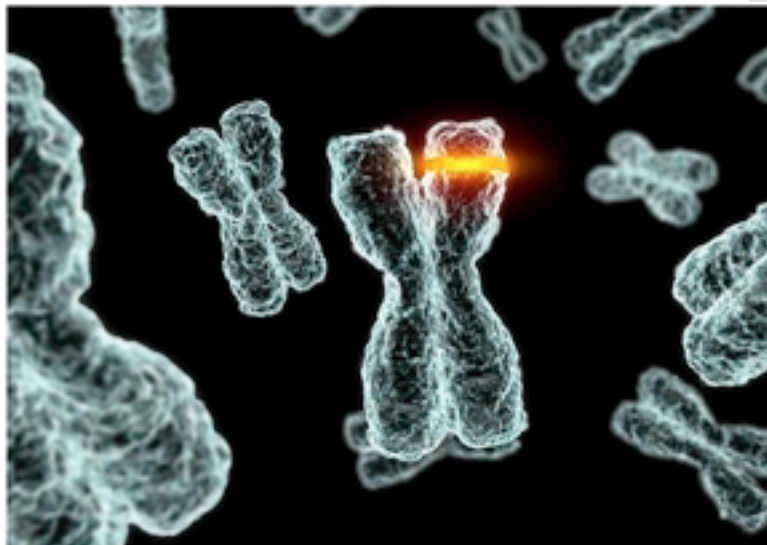
¿Cómo funcionan los miRNA?

Funcionan mediante la unión a un ARN mensajero (ARNm) mediante apareamiento, con una complementariedad (incompleta) de secuencia formando un dúplex (miRNA-ARNm). Esta unión entre miRNA y el ARNm, depende de una pequeña secuencia de 6-8 nucleótidos llamada la 'secuencia semilla', situada en el extremo 5' del miRNA, que se complementa con la secuencia 3' de la región del mensajero, la región no traducida (en inglés untranslated region UTR). El apareamiento del ARN mensajero por el miRNA tiene dos consecuencias: la represión de la traducción y la desestabilización del mensajero.



- Diagnóstico del cáncer mediante miARN -

Recientemente se descubrió que durante el desarrollo de los tumores cancerosos humanos se generan moléculas de miRNAs circulantes libres de células (en inglés, cfmiRNAs). Estas moléculas presentan una gran estabilidad en diversos tipos de fluidos corporales incluida la sangre. Los cfmiRNAs presentan varias ventajas: el diagnóstico del cáncer con un bajo costo, facilidad de los ensayos utilizados para el análisis cfmiRNAs, y resultados rápidos utilizando métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa o PCR. La baja o alta concentración de cfmiRNAs se asocian con la quimio-resistencia, lo que sugiere que son biomarcadores prometedores para predecir la respuesta a la quimioterapia (Stahlhut & Slack, 2013).



- Terapia epigenética -

El conocimiento actual de que muchos de los cambios en el genoma que ocurren cuando hay cáncer son de tipo epigenético, y que estos son potencialmente reversibles ha abierto las puertas al desarrollo y aplicación de terapias epigenéticas (Watson 2011). Como ya se mencionó anteriormente, algunos efectos de las marcas epigenéticas son mejor entendidos que otros. Como regla general se puede decir que la metilación del ADN de los promotores silencia los genes, que la acetilación de histonas activa genes y que los microARNs disminuyen la expresión de sus genes blanco. Las terapias epigenéticas se enfocan, entonces, a la reversión de cambios epigenéticos aberrantes que ocurren en cáncer. Si un gen supresor de tumores-por ejemplo- se encuentra hipermetilado y silenciado en cáncer, un posible tratamiento sería aplicar una desmetilasa de ADN (como la 5-azacitidina) y así revertir el silenciamiento de ese gen. Otras vías de terapia epigenética se enfocan en los inhibidores de desacetilasas de histonas (HDACi), para restaurar la acetilación, y por lo tanto expresión. En cuanto a los microARNs, las terapias epigenéticas se pueden enfocar a silenciar microARNs con expresión aberrante en cáncer, o bien restaurar microARNs que están silenciados en cáncer.

Las diversas terapias epigenéticas enfrentan una serie de retos en común. Los dos principales son la búsqueda de la especificidad del tratamiento (cómo dirigirlo al blanco deseado) y la vía de administración de los medicamentos (por ejemplo, cómo lograr dirigir una enzima desmetilasa de ADN, exclusivamente al pulmón). Este segundo factor ha sido uno de los retos principales en la aplicación de la terapia génica clásica.

Existen diversos medicamentos que generan cambios epigenéticos. Algunos están ya aprobados por la FDA (Food and Drug Administration), mientras que otros se encuentran en ensayos clínicos (Fig. 2).

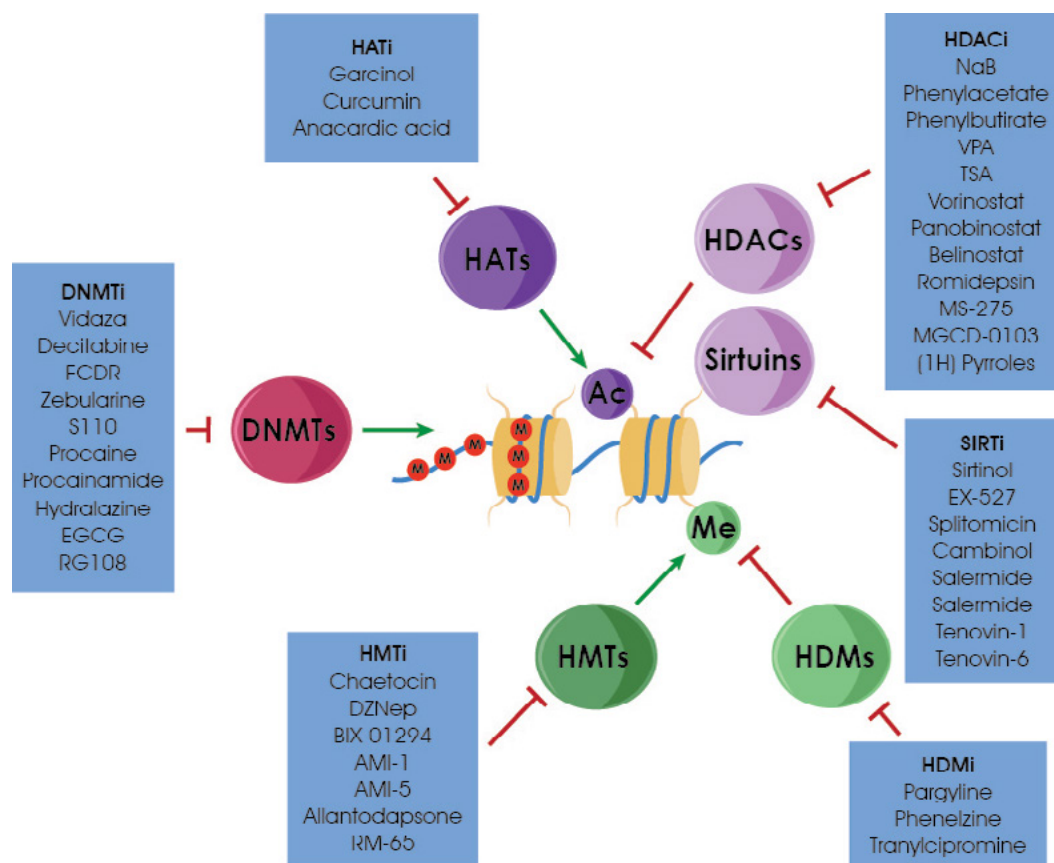


Figura 2. Medicamentos epigenéticos para terapia del cáncer. En la figura se presentan los principales medicamentos epigenéticos clasificados de acuerdo con el blanco sobre el que actúan. HAT: acetil transferasa de histonas, DNMT: metil transferasa de ADN, HMT: metil transferasa de histonas, HDM: desmetilasa de histonas, HDAC: desacetilasa de histonas, HAT: acetil transferasa de histonas, i: inhibidor de alguna de las enzimas (Rodríguez-Paredes & Esteller 2011).

- ¿Una estrategia integrada? -

En el pasado, los estudios del genoma de los tumores estaban focalizados solamente en las modificaciones genéticas o bien solamente las modificaciones epigenéticas de los mismos. Pocos grupos de investigación hacen análisis integrados de las alteraciones genéticas y epigenéticas. Hoy en día está cambiando esta situación y sobre cada tipo de tumor se puede descubrir información sobre las mutaciones, las aberraciones en el número de copias, variaciones estructurales, patrones epigenéticos, cambios en la transcripción de ARN mensajeros y ARN no codificantes como los miARN.

La estrategia de integrar perfiles genéticos y epigenéticos en cáncer se está iniciando, y se irá desarrollando conforme se comprendan mejor los fenómenos moleculares asociados al cáncer. (Plass et al 2013)



- Hacia una medicina genómica personalizada en cáncer -

Además de clasificar el cáncer por el órgano afectado (de hígado, de mama, etc) es posible realizar un diagnóstico molecular del cáncer para su caracterización. Recientemente este tipo de diagnóstico se ha vuelto importante en las decisiones clínicas, sin embargo, la evolución de un tumor y su comportamiento no pueden predecirse completamente por métodos moleculares, ya que las células del tumor interactúan con la matriz extracelular e incluso con el microambiente del tumor. Este microambiente está influenciado tanto por las variaciones genéticas como por las hormonas, la dieta, los estilos de vida, y todo el medio ambiente del paciente. Cada paciente es único y cada tumor es único, por lo tanto en el paciente con cáncer intervienen dos genomas con características singulares: el genoma germinal del paciente y el genoma modificado de las células cancerosas.

El desarrollo científico y tecnológico derivado del proyecto de la secuenciación del genoma humano, la reducción de costos y los avances en tecnología han abierto la posibilidad de realizar un análisis molecular para cada tumor. El investigador Bert Vogelstein afirma que en el futuro no muy lejano el plan de manejo más apropiado para un paciente con cáncer será el estudio comparativo del genoma de la línea germinal del paciente y del genoma del tumor que lo aqueja, lo que llevará a una medicina más personalizada y más precisa. El mejor conocimiento de las modificaciones genéticas y epigenéticas en cáncer permitirá sobretodo, el desarrollo de marcadores para el diagnóstico temprano y el pronóstico de la enfermedad.

A nivel de salud pública, la información del genoma de grupos humanos y del genoma del cáncer, y la relación genoma –ambiente, ha permitido mejorar los métodos de prevención y de detección temprana, que serán esenciales para reducir la morbilidad y la mortalidad del cáncer. Vogelstein y colaboradores (2013) están convencidos de que si el plan A es la prevención y el diagnóstico temprano, y el plan B la terapia del cáncer avanzado, esta enfermedad se reducirá en un 75% en las décadas venideras.

La información molecular que sería posible generar sobre los costarricenses, y sobre los cambios genéticos y epigenéticos en los tumores que los aquejan; así como sobre las condiciones ambientales que impactan el funcionamiento de esos genomas (por ejemplo condiciones de vida y estilos de vida), abre la posibilidad de desarrollar en Costa Rica una medicina genómica preventiva y personalizada del cáncer en un futuro no muy lejano.

Referencias

- » Blair L.P. y Y. Qin. 2012. Epigenetic Mechanisms in commonly occurring cancers. *DNA and Cell Biology* 31:S49-S61
- » Carbonell J., Alloza E., Arce P., Borrego S., Santoyo J., Ruiz-Ferrer M., Medina I., Jiménez-Almazán J., Méndez-Vidal C., González-Del Pozo M., Vela A., Bhattacharya S.S., Antiñolo G. y J. Dopazo. 2012. A map of human microRNA variation uncovers unexpectedly high levels of variability. *Genome Medicine*, 4:62.
- » Cheetham S.W., Gruhl F., Mattick J.S. y M.E. Dinger. 2013. Long noncoding RNAs and the genetics of cancer. *British Journal of Cancer* 108: 2419–2425
- » Ciriello, G., Cerami E., Sander C. y N. Schultz. 2012. Mutual exclusivity analysis identifies oncogenic network modules. *Genome Res.* 22(2): 398–406.
- » Esteller M. 2011. Non coding RNAs in human disease. *Nature Reviews Genetics* 12: 861-874
- » Levitzki A. y S. Klein. 2010. Signal transduction therapy of cancer. *Molecular Aspects of Medicine* 31(4):287–329
- » Lujambio, A., and S. Lowe. (2012). The microcosmos of cancer. *Nature*, 482: 347-355.
- » Ogino S., Fuchs C.S. y G. Edward. 2012. *Expert Rev.Mol Diagn* 12: 621-628
- » Plass C., Pfister S.M., Lindroth A.M., Bogatyrova O., Claus R. y P. Lichter. 2013. Mutations in regulators of the epigenome and their connections to global chromatin patterns in cancer. *Nature Reviews, Genetics*. 14: 766-780
- » Rodríguez-Paredes M. y Esteller M. 2011. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nature Medicine* 17 (3): 330–339
- » Schwarzenbach, H., Nishida N., Calin G. y K. Pantel. 2014. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Net. Rev. Clin. Oncol* 11: 145-156.
- » Stahlhut, C. y F. Slack. 2013. MicroRNAs and the cancer phenotype: profiling, signatures and clinical implications. *Genome Medicine* 5:111.
- » Stewart, B.W. y Wild, C.P. 2014. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Lyon, 630p.
- » Valdespino-Gómez V.M. y Valdespino-Castillo-V.E. 2012. Targeted epigenetic therapy of cancer: achievements and perspectives. *Cir Cir* 80:440-549
- » Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A., y K. Kinzler 2013. *Science* 339:1546-1558
- » Watson J. 2011. Curing “Incurable” Cancer. *Cancer Discovery* 1: 477-480



NOTICIAS



Hospital de Ciudad Neily intensifica lucha contra el cáncer de mama



El Hospital de Ciudad Neily da una intensa lucha en la detección temprana del cáncer de mama en los cantones de Corredores, Golfito, Coto Brus y Osa, con base en el trabajo en red de los servicios y el compromiso firme de atender los casos detectados, lo antes posible para aumentar la esperanza de vida.

Según la doctora Rebeca Medina Seas, de la clínica de mama del hospital de Ciudad Neily, se han atendido 1 215 usuarias a la fecha y se espera que el número de pacientes atendidas sea mayor con los años, pues es una zona de sobreincidencia respecto a la tasa nacional.

La clínica de mama en la región permite la localización exitosa de las pacientes con alto riesgo de cáncer para mayores estudios de seguimiento y la referencia de pacientes con diagnóstico para que sean abordadas con la amplia intervención clínica que ofrece la CCSS de manera más expedita.

“El éxito del programa está en el compromiso de la red: desde el médico del primer nivel al cual le surge la sospecha diagnóstica, hasta la atención brindada por el auxiliar de enfermería y médico de la clínica mama y, en adelante, al sentido de prioridad otorgado en el servicio de radiología del hospital, encabezado por la radióloga Dra. Lilliam Zavala, las compañeras técnicas de mamografía y demás compañeras del servicio rayos X.

“Todas las personas en la región están 100% involucradas en la labor de detección temprana del cáncer de mama” agrega la doctora Medina. También se cuenta con el compromiso de respuesta rápida de los patólogos de los hospitales Escalante Pradilla en Pérez Zeledón y Tomás Casas.

Por ejemplo, el reporte del patólogo de Pérez Zeledón de biopsias de pacientes con alta sospecha ocurre en menos de siete días y, si sale alterado, el reporte respectivo se conoce en menos de 24 horas. Cuando el diagnóstico es positivo, trabajo social se incorpora al proceso para el abordaje integral de la paciente. Para la doctora Medina, otro de los factores de éxito de este servicio, fue la capacitación en el CENDEISS por parte del Proyecto de Fortalecimiento de la Atención del Cáncer en la red de la CCSS.

Además de favorecer el trabajo integrado con los colegas de los hospitales Tomás Casas, Golfito y San Vito, se desarrollan acciones de promoción de la salud dirigidas a fortalecer la prevención y detección temprana de este tipo de cáncer.

La capacitación acompañó el proceso de mejoramiento tecnológico de la zona. En el 2012, con la incorporación de un nuevo mamógrafo y la instauración de la Clínica de Mama en los hospitales periféricos del sur-sur, se marca una lucha intensa en la prevención y atención de este tipo de cáncer, para beneficio de las mujeres de los cantones de Corredores, Golfito, Coto Brus y Osa.



Dermatólogos de la CCSS lanzan alerta por melanoma



“En promedio, cada tres días se diagnostica una persona con este tipo de cáncer.”

“Conozca sus lunares. Conozca dónde están. Conozca si están cambiando”, recomiendan dermatólogos de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), quienes hacen un llamado a la población para que estén pendientes de los cambios en los lunares o en las manchas y den aviso al médico de esa evolución, con el propósito de detectar a tiempo un posible melanoma.

El llamado se hizo porque el 23 de mayo fue el Día mundial de prevención del melanoma y la CCSS lo conmemoró con la frase “Dese vida...conozca su piel”, la cual busca fomentar el autoexamen de la piel, para aumentar la posibilidad del diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.

La observación de la piel, desprovisto de ropas y ayudándose de espejos para observar los lugares difíciles de escudriñar a simple vista, es una de las claves para la detección temprana.

“Si usted no ve, no sospecha, no consulta y no detecta a tiempo, por eso todo comienza con verse” refieren los especialistas de la Coordinación Técnica del Cáncer de la CCSS, quienes enfatizan que la base de la detección temprana es el conocimiento del propio cuerpo, para poder reconocer los cambios cuando se producen.

La vigilancia permanente de la piel es la clave en la detección temprana del melanoma, puesto que las manifestaciones de este cáncer de piel no causan molestias físicas, como dolor o picazón, pero sí pueden notarse a simple vista.

El cáncer de piel es el más común de los cánceres en el país. En promedio, se diagnostican 6 casos de cáncer de piel por día y mueren 6 cada mes. Y el melanoma ocupa el tercer lugar en frecuencia entre todos los tipos de cáncer de piel. En promedio, cada tres días se diagnostica una persona con este tipo de cáncer.

Además, el melanoma tiene un alto impacto de mortalidad. En promedio, una persona fallece de cada dos diagnosticadas y esto se debe a que la detección ocurre en etapas avanzadas. Esto significa que en el país fallecen, en promedio, 3 personas al mes a causa del melanoma.

El melanoma se puede presentar a cualquier edad, pero es más frecuente en las personas mayores de 45 años.



Trabajo en red facilitará el programa de detección de cáncer gástrico en el extremo sur del país



Gracias a la donación de un equipo de fluoroscopia digital para el Hospital de Ciudad Neily por parte de la Junta de Protección Social de San José, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) extenderá el programa de detección de cáncer gástrico en la zona sur-sur, donde el promedio de casos de enfermedad y mortalidad es mayor a la del resto del país.

De acuerdo con el doctor William Martínez, director del hospital de Ciudad Neily, el centro médico se encuentra en coordinación con el Centro de Detección Temprana de Cáncer Gástrico de Cartago con el fin de poner en marcha de un proyecto de detección temprana de cáncer gástrico en la región Sur -Sur.

El Dr. Martínez destaca que la llegada de este equipo al centro médico genera un salto cualitativo importante para mejorar el diagnóstico oportuno del cáncer en la zona: “Esta donación permitirá detectar el cáncer en forma temprana para dar al paciente un tratamiento oportuno y eficaz y así mejorar la expectativa de vida de los pacientes.”

El impacto del equipo será de beneficio para toda la comunidad (adultos, jóvenes, niños), una población cercana a los 160 mil habitantes de los cantones de Corredores, San Vito, Ciudad Cortés y Osa. Inclusive, la posibilidad eventual para incluir estudios del Hospital Escalante Pradilla.

La base es el TRABAJO EN RED.

Como el fluoroscopia tiene la capacidad de detectar imágenes con alteraciones de estómago y colon, el proyecto consiste en que un radiólogo del Centro de Detección de Cáncer de Cartago, vaya a la zona sur a capacitar a los técnicos y radiólogos de la región, para que aprendan a interpretar las imágenes con las alteraciones en estos órganos.

Posteriormente, se coordinaría con el Hospital de Cartago para que los pacientes con alteraciones se realicen la gastroscopia en ese lugar y sean operados en Cartago, o bien, en el hospital de Neily.

Una de las principales ventajas es que, se pretende trabajar en red con los hospitales de Ciudad Cortés, Golfito y San Vito, pues, a cada uno de estos hospitales, se les asignará un día a la semana para que su técnico radiólogo con sus respectivos pacientes, vaya hasta Neily y utilicen el equipo.

Como el de hospital de San Vito, no tiene radiólogo, los pacientes de este centro los verá la radióloga de Neily. De esta manera, los pacientes beneficiados, ya no tendrán que trasladarse hasta el hospital de Pérez Zeledón o el San Juan de Dios para realizarse las pruebas diagnósticas.



CCSS marchó contra el fumado



El domingo primero de junio se realizó la marcha anti fumado en San José. Una cimarrona y una mascarada iban a la cabeza de un grupo multitudinario que caminó entusiasta y animado desde la Plaza de la Cultura hasta el Estadio Nacional.

El recorrido cumplía dos objetivos: reforzar el mensaje social en contra de la adicción al tabaco, denunciando su capacidad adictiva y su impacto general en la salud, y también animar a las personas a incrementar la actividad física, que es uno de los factores de protección frente al cáncer importantes, junto al no fumado. El otro gran factor de protección es la alimentación equilibrada y saludable. Sin embargo, el tabaquismo es el principal factor de riesgo cardiovascular evitable y es la causa aislada más importante de muerte prematura.

Axel fue uno de los niños participantes. Él se animó a marchar porque dice que sus vecinos fuman mucho. Tanto, que el humo venenoso entra a su casa y él y todos los miembros de la familia tienen tos y ojos enchilados. A ese fenómeno los especialistas le llaman, fumado de segunda mano, que es cuando otra persona respira el aire contaminado de un fumador cercano y sus efectos nocivos a largo plazo también son muy perjudiciales. “Me gustaría que nadie fume para que nadie se enferme tan feo”, dijo el niño completamente convencido de los peligros del fumado.

En el Paseo Colón, la columna de la caminata se mezcló con los participantes de la carrera de la leche, que ocurrió a la misma hora. Los corredores abrieron espacio y aplaudieron la marcha del movimiento antifumado. También se solidarizaron con su causa y recordaron que el ejercicio deportivo y el no fumado es parte de la buena salud.

Al final del recorrido, hubo una feria de salud, donde especialistas explicaban con pulmones carcomidos por la enfermedad sobre el efecto del fumado en las personas. Además se promocionaron las clínicas de no fumado de la CCSS, que son gratuitas y están disponibles para los fumadores que lo han intentado pero no han podido hacerlo por sí mismos.

Expertos de la CCSS hacen un llamado a los trabajadores que pasan sentados la mayor parte de la jornada laboral “a levantarse de la silla con regularidad” para romper el sedentarismo laboral tantas veces como les sea posible, realizando pequeños movimientos que mejorarán las condiciones de salud durante el trabajo.





Hacer ejercicio antes o después del trabajo no es suficiente para tener salud óptima



De acuerdo a la Sociedad Americana de Cáncer (ACS por sus siglas en inglés) existe mucha evidencia científica que indica que la actividad física y el ejercicio pueden reducir el riesgo de diversos tipos de cáncer como el de mama, colon y endometrio.

Según la British Journal of Sport Medicine, las mujeres físicamente activas pueden reducir el riesgo de cáncer mama, hasta en un 25%, mientras que el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH), señala que participar en actividades físicas y ejercicio de cualquier intensidad está asociado con reducciones de riesgo de cáncer de colon y cáncer rectal.

Ese efecto del sedentarismo es tan nocivo que los expertos dicen que el pasar sentado durante el día neutraliza los beneficios de ir la práctica de ejercicio al comienzo o al final del día.

Esto porque diversos estudios relacionan el hecho de ser más activo con mejor desempeño del trabajador, pues las personas con más movimiento son también más eficaces mentalmente y, en consecuencia, son más productivos.

En sentido contrario, el trabajador sedentario aumenta algunos riesgos de salud como son: dolor de espalda, degeneración muscular, enfermedades cardíacas, mayor riesgo de desarrollo de diabetes, de cáncer e incluso de muerte prematura por la relación con enfermedades crónicas degenerativas.

De acuerdo con un estudio publicado en la revista Archives of Internal Medicine el año pasado y que ha sido reseñado en medios internacionales, hubo un aumento del 15% del riesgo de muerte prematura para el sedentario medio (ocho horas al día) y de 40% para los más quietos (11 horas) con respecto a los que están sentados menos de cuatro horas.

La relación del sedentarismo con las enfermedades cardíacas, se establece porque cuanto más tiempo pasa la persona sentada, hay mayor deterioro fisiológico que afecta las condiciones generales del cuerpo.

José Ángel Ramírez, profesor de educación física de la CCSS plantea: “aun cuando usted cumpla con los 30 minutos recomendados, si usted pasa la mayor parte del día sentado, ya sea en el trabajo, la casa, recreándose o transportándose de un lugar a otro, usted está aumentando el riesgo de padecer ciertas enfermedades”.

Por esa razón, la CCSS hace un llamado para que las personas, además de cumplir con los 30 minutos recomendados de actividad física o ejercicio planificado, reduzcan el tiempo que pasan sentados, levantándose por lo menos cada hora entre uno y cinco minutos, si es posible”.



Sedentarismo se acumula entre trabajo y casa

El profesor José Ángel Ramírez dice que la jornada laboral es solo una parte del sedentarismo diario de la persona. Para el especialista, el funcionario de oficina promedio, de las 16 horas despierto, puede que pase entre 10 a 14 horas sentado.

Su conclusión se basa en la observación del fenómeno y en estudios que realizó en el 2005, cuando determinó que solo el 24% de los funcionarios de oficinas de un centro de trabajo en San José cumplía con la recomendación de la Organización Mundial de la Salud de acumular 30 minutos diarios de actividad física o ejercicio planificado. Como ejemplo, en un día común, el experto dice que al trabajador administrativo promedio tiene rutina sedentaria: tomaría cerca de 30 minutos en desayuno, tardaría al trabajo entre 30 a 45 minutos bus o en auto, luego pasaría cerca de tres y media horas en la mañana en su escritorio, tomaría 45 minutos en almuerzo, otras tres horas y media por la tarde en su escritorio, de regreso a la casa acumula de 45 minutos a una hora de regreso a la casa, luego, se tomaría de 30 a 45 minutos cenando, luego unos 30 minutos leyendo o conversando con su pareja sentado y, finalmente, vería entre 1 a 3 horas televisión o estaría conectado a la computadora, también sentado.

Para el experto, el sedentarismo llega a ser un hábito común en el funcionario de oficina porque su trabajo encaja con un proceso de sedentarismo que comienza a adoptarse desde niños.



Edificio oncológico de la CCSS destaca en encuentro internacional de infraestructura hospitalaria



Los arquitectos de la red oncológica de la Caja Costarricense de Seguro Social han ganado el derecho de presentar el diseño del Edificio de Radioterapia y Quimioterapia del Hospital México en el marco del congreso de la Federación Internacional de Ingeniería Hospitalaria (IFHE), en Buenos Aires, Argentina, el próximo 16 de octubre.

Se trata de la primera vez que arquitectos de Costa Rica ganan el derecho de presentación como expositores ante un panel de expertos mundiales, gracias al proyecto del edificio bioclimático que fue concebido desde su concepto y diseño como un espacio que acompaña al tratamiento de los enfermos con cáncer desde el manejo sensorial.

El XXIII Congreso de la Federación Internacional de Ingeniería Hospitalaria centrará la atención sobre las propuestas desde el diseño, la construcción y el equipamiento que abarquen tres ejes:

- » **Sustentabilidad:** desde el punto de vista económico, social, cultural y del respeto por el medio ambiente
- » **Humanización:** desde una visión holística del paciente y desde la diversidad cultural, nuevas propuestas de atención de salud
- » **Nuevos Escenarios:** desde la situación de los servicios y sistemas de salud hacia una visión del hospital del futuro a resolver por el equipo interdisciplinario

El arquitecto Luis Alberto Monge, uno de los dos diseñadores, el edificio se concibió como parte integral del proceso de recuperación y no solo un contenedor de los servicios de salud, por lo tanto, es un modelo de edificio sustentable y eficiente que genera un ambiente más saludable y humano para la recuperación del paciente.

El diseño y la construcción del edificio está alrededor del árbol “Orgullo de la India”, el cual tiene funciones prácticas y simbólicas: árbol mantiene el microclima del edificio dándole frescura, además sus ramas, hojas y flores dan belleza a la estancia en sus diversas salas porque en los tres pisos hay vista hacia la plaza donde está situado.

Además, el edificio cuenta con un árbol que simboliza a los pacientes en su proceso de recuperación de la salud. El árbol estacional, que cambia de imagen durante el año, desprendiendo hojas y flores en unas etapas mientras vuelve a florecer en otras, lo cual se toma como un símbolo de los cambios temporales durante el proceso de tratamiento por cáncer.

El árbol es centro visual del edificio, es básico en el manejo de microclima y evoca la esperanza de recuperación, por la renovación natural que se manifiesta durante el año.

Así se consignó el proyecto durante la inauguración:

El edificio que alberga el servicio de radioterapia y quimioterapia trata de aprovechar las condiciones naturales del sitio como el viento, la energía solar, el clima y la vegetación para impactar positivamente a los usuarios.

Al ser el paciente el centro de la atención, el espacio está enfocado en él y por eso el diseño rompe con la visión tradicional que comúnmente existe del centro de salud hospitalario, gracias a múltiples soluciones enfocadas a sensibilizar al paciente de manera grata en todos sus sentidos.

El centro visual del edificio es el hermoso “Orgullo de la India”, árbol que da frescura y ánimo de vida al edificio y los usuarios con el movimiento y la vistosidad de sus ramas, hojas y flores, que proporcionan sombra y mantienen su microclima.

El diseño del edificio permite a los pacientes y visitantes el contacto visual con la naturaleza. De forma ideal y si el clima lo permite, este contacto puede ser también físico, debido a la utilización de balcones o terrazas en todos los niveles desde los cuales se puede disfrutar de la vista.

En todos los lugares donde el paciente esté, el edificio evoca el recuerdo de la naturaleza y eso es motivo de alivio frente al estrés y el agotamiento mental y físico relacionado al tratamiento.

Es decir, a la situación tensa del tratamiento se contrasta con la estancia agradable de la estancia, lo cual ayuda a que la experiencia del tratamiento sea mejor.

Para lograr ese efecto, el diseño innova como nunca antes lo había hecho en la distribución del espacio en los edificios de salud de la CCSS, sobre todo para servicios ambulatorios.

Así, tres cuartas partes de construcción están dedicadas a las áreas de tratamiento, consulta y atención de pacientes, todas con vista a la plaza central donde está el árbol y en todas ellas hay una interacción con luz, aire e imágenes naturales.

Los pacientes tienen vista hacia la plaza del árbol desde todos los pisos, que incluye una tarima para reunir presentaciones artísticas o sesiones de actividad física, que son tan importantes para la recuperación del cáncer.

La presencia del árbol en el edificio reduce la temperatura interna, facilita la ventilación natural y crea una vista panorámica de serenidad y vida desde todos los lugares por donde los pacientes transitan.

Se consiguió también que la infraestructura, sea ocupada durante más tiempo al ampliarse el horario de atención a los pacientes a doble jornada, con la misma inversión en edificios y equipamiento. Se redujo con esto las aglomeraciones, se aumentó la oferta de servicios y por ende la eficiencia de la inversión.

Se innovó en el diseño al separar las salas de espera de las recepciones y de los consultorios, en el uso de colores y en el diseño de unidades individualizadas de quimioterapia, para dar privacidad y mayor confort y con esto se logró mejorar la experiencia del paciente y favorecer su recuperación.





En este proyecto para reducir las demandas de energía y recursos se priorizó la ventilación y la iluminación natural, manteniendo más de 6 cambios de aire por hora y una temperatura agradable de manera natural entre los 22 a 24 grados centígrados.

Todo esto, gracias al diseño de la estructura alrededor del árbol en combinación con los movimientos naturales de aire y luz durante el día, que fueron medidos durante el diseño para dar el efecto deseado.

Esto se traduce en un ahorro de inversión inicial de \$400.000 de equipo de aclimatación que no fue necesario comprar, \$40.000 de ahorro de mantenimiento anual, y un estimado de \$20.000 de factura eléctrica mensual. Las lámparas sólo se encienden en las noches, lo que aumenta el tiempo de las mismas y reduce los costos de operación y mantenimiento.

