

UNIVERSIDAD, CIENCIA Y DESARROLLO

Programa de Divulgación Científica

1

de 16

TOMO VII

Fascículo Interactivo

**La mamoglobina: una nueva
posibilidad en la detección del
cáncer de mama**

Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Resumen

La proteína mamoglobina, particularmente su región central, es un potencial biomarcador para la detección del cáncer de mama. Los anticuerpos dirigidos contra esta región permiten establecer la concentración de mamoglobina en el suero y diferenciar entre individuos sanos y pacientes que tienen dicha enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama presentan una concentración mayor de mamoglobina sérica que la de los individuos sanos. Esta parece no estar influenciada por los cambios hormonales que ocurren en la vida de la mujer.

Palabras clave:



- Cáncer de mama
- Mamoglobina
- Biomarcador tumoral
- Estrógenos
- Suero
- Diagnóstico cáncer de mama



El cáncer causa cerca del 13% de las muertes que ocurren anualmente en el mundo, según la Sociedad Americana del Cáncer (Acs). Es una de las enfermedades catalogadas como complejas, debido a que su aparición y desarrollo dependen de múltiples factores, que pueden ser genéticos y/o ambientales. De los tipos de cáncer que existen, el de mama alcanza el 22% de todos los casos diagnosticados en mujeres en el mundo, y el 1% en hombres; además, se da con mayor frecuencia en los países desarrollados, que en los países en vías de desarrollo (636.128 y 514.072 casos por año, respectivamente). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante el 2007, por ejemplo, hubo 548.999 muertes debidas a cáncer mamario en el mundo.

Por lo que respecta a Colombia, de acuerdo con estudios realizados por el Instituto Nacional de Cancerología (INC), el cáncer de mama presenta anualmente una incidencia de 30 casos por cada 100.000 mujeres. Durante el 2007 se reportaron 661 casos, lo cual corresponde al 12,5% de nuevos casos diagnosticados en el INC. En general, la incidencia de este tipo de cáncer está aumentando en todos los países de América Latina. Por ello, después del cáncer de cuello uterino, el mamario se convierte en la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en Colombia.

¿Por qué se origina el cáncer mamario?

Se sabe que una célula normal sufre un proceso de transformación debido a que pierde el control sobre su función, de tal manera que aumenta su actividad proliferativa, hace caso omiso a las señales que conducen a su muerte celular y su aspecto empieza a ser diferente al de las células que componen el tejido donde se encuentra. Todos estos cambios se producen debido a la alteración de los genes que regulan varios procesos de la célula, lo cual se manifiesta como inactividad o actividad excesiva de dichos genes.

Continúe el tema en el fascículo interactivo en:
www.urosario.edu.co/investigacion

Este artículo es una síntesis de los temas que desarrollan los grupos de investigación de la Universidad del Rosario. Este material cuenta con documentos, capítulos de libros, entrevistas, fotografías y bibliografía de apoyo, entre otros soportes o estudios, que el lector podrá consultar en la página Web www.urosario.edu.co/investigacion.

Bibliografía

Fotografía

Página Web

Video

Foro

¿Cuáles son los factores de riesgo?

Cuando la capacidad de las células malignas de mantenerse unidas a las células vecinas se va perdiendo, aquellas se desprenden de la lesión tumoral inicial y se movilizan a través de los fluidos corporales hacia otros tejidos, en donde pueden generar nuevos tumores. Este proceso se conoce como metástasis y constituye un estado avanzado de la enfermedad. Así, el cáncer que se desarrolla en la glándula mamaria puede extenderse a los ganglios linfáticos, inicialmente a los más cercanos (los axilares) y, posteriormente, a otros ganglios y tejidos u órganos, como los huesos, los pulmones y el hígado.

Algunas de las estructuras de la glándula mamaria también se pueden transformar en células cancerígenas que se reproducen de manera descontrolada hasta formar un tumor o cáncer de mama; **a saber:**

Los lóbulos, integrados por lobulillos y acinos glandulares. Los lobulillos facilitan el paso de la leche materna, producida por los acinos glandulares, hacia los ductos. Cuando se transforman se genera el carcinoma lobular.

Las células que tapizan la parte interna de los conductos que llevan la leche desde los acinos glandulares hasta el pezón pueden transformarse y producir el carcinoma más frecuente: el ductal.

Cuando se transforma el tejido que forma el pezón suele producirse una lesión en forma de erosión, conocida como enfermedad de Paget.

Algunas de las circunstancias y actividades que aumentan el riesgo a desarrollar cáncer de mama son:

Edad avanzada: Éste tipo de cáncer es más frecuente y letal en mujeres entre los 40 y los 60 años.

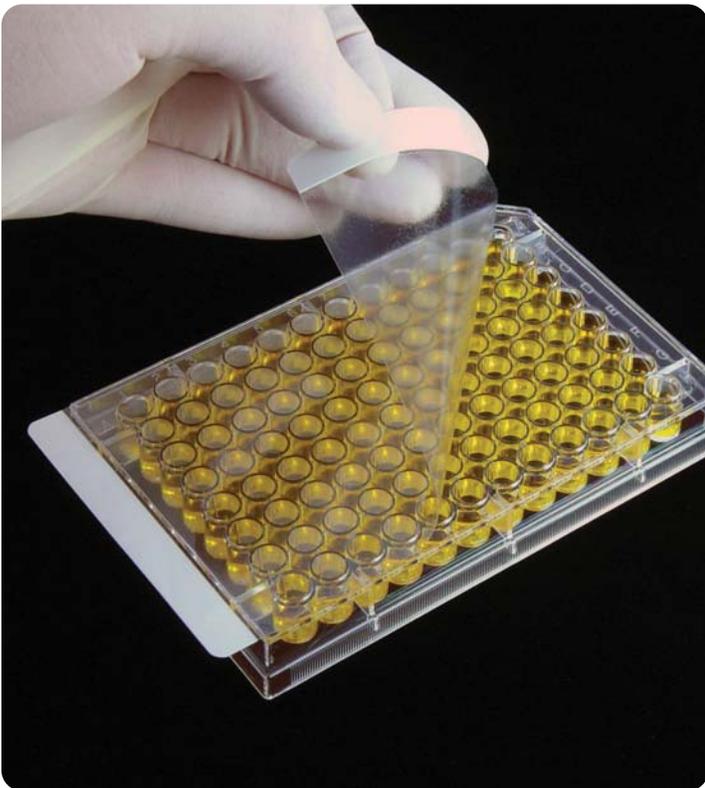
El tiempo de exposición a los estrógenos (Hormonas femeninas) puede aumentar cuando la primera menstruación ocurre a edad temprana (menarquía temprana), o cuando la menopausia (cesación permanente de la menstruación) se presenta tardíamente, cuando se consumen anticonceptivos hormonales o cuando se realiza la terapia de reemplazo hormonal postmenopáusica. Estas circunstancias originan una "dosis acumulativa de estrógeno, al que el epitelio (tejido formado por una o varias capas de células) se expone de forma prolongada".

Primer embarazo a una edad avanzada o mujeres que nunca han dado a luz. Durante el embarazo se dan ciclos de aumento de la división celular en varias de las estructuras de la glándula mamaria (en los lóbulos y los conductos, por ejemplo). Finalizada la lactancia, las células que componen estas estructuras mueren, lo cual hace que la glándula mamaria disminuya de tamaño; en este proceso se pueden eliminar posibles células tumorales.

Obesidad y dieta con alto contenido de grasa animal: En las mujeres obesas se incrementa la concentración de estrógenos en la sangre, incrementando la dosis de exposición, de los tejidos a los estrógenos y el riesgo a desarrollar tumores dependientes de estrógenos. Esto ocurre por el aumento de la actividad de una enzima conocida como aromatasa, importante para la síntesis de estrógenos.

Consumo de alcohol y cigarrillo. El etanol contenido en algunos licores puede alterar las membranas celulares del epitelio mamario o causar una lesión en el hígado, cuya insuficiencia conlleva a un incremento de los niveles de estrógenos. El cigarrillo, especialmente, contiene cientos de sustancias cancerígenas que producen daños o inestabilidad en el material genético, estudios recientes publicados en Naturenews, proponen que cada cigarrillo fumado produce 15 mutaciones.

Predisposición genética: El efecto de los factores mencionados puede depender de la presencia o ausencia de variaciones en la secuencia de nucleótidos de los genes, que son conocidas como polimorfismos. Esto quiere decir que pequeñas diferencias en la información genética entre los individuos pueden favorecer el desarrollo de la enfermedad o proteger contra su aparición, según el caso.



Por ello, es importante realizar estudios sobre la presencia de estas variaciones y su efecto en una población determinada. Dentro de este grupo de factores de riesgo también se han descrito mutaciones en algunos genes humanos (como el BRCA1 y el BRCA2), los cuales se asocian principalmente con el cáncer de mama tipo hereditario, que suele presentarse a edades tempranas.

¿Es curable el cáncer de mama si se detecta a tiempo?

Cuando se detecta de manera temprana, puede ser curable; pero, infortunadamente, en la mayoría de los casos la detección es tardía. El cáncer de mama se detecta mediante examen físico, autoexamen, ecografía, mamografía, resonancia magnética y análisis de pequeñas muestras de tejido obtenidas mediante biopsias.

Las biopsias son analizadas en laboratorios de patología, donde se determina si las células tienen un aspecto normal o tumoral; además, se pueden identificar algunas moléculas asociadas con el cáncer. Esta prueba es definitiva para el diagnóstico.

La mamografía, por su parte, se considera la principal prueba para detectar la aparición de lesiones mamarias malignas, pero su sensibilidad o efectividad puede variar entre el 68 y el 90%.

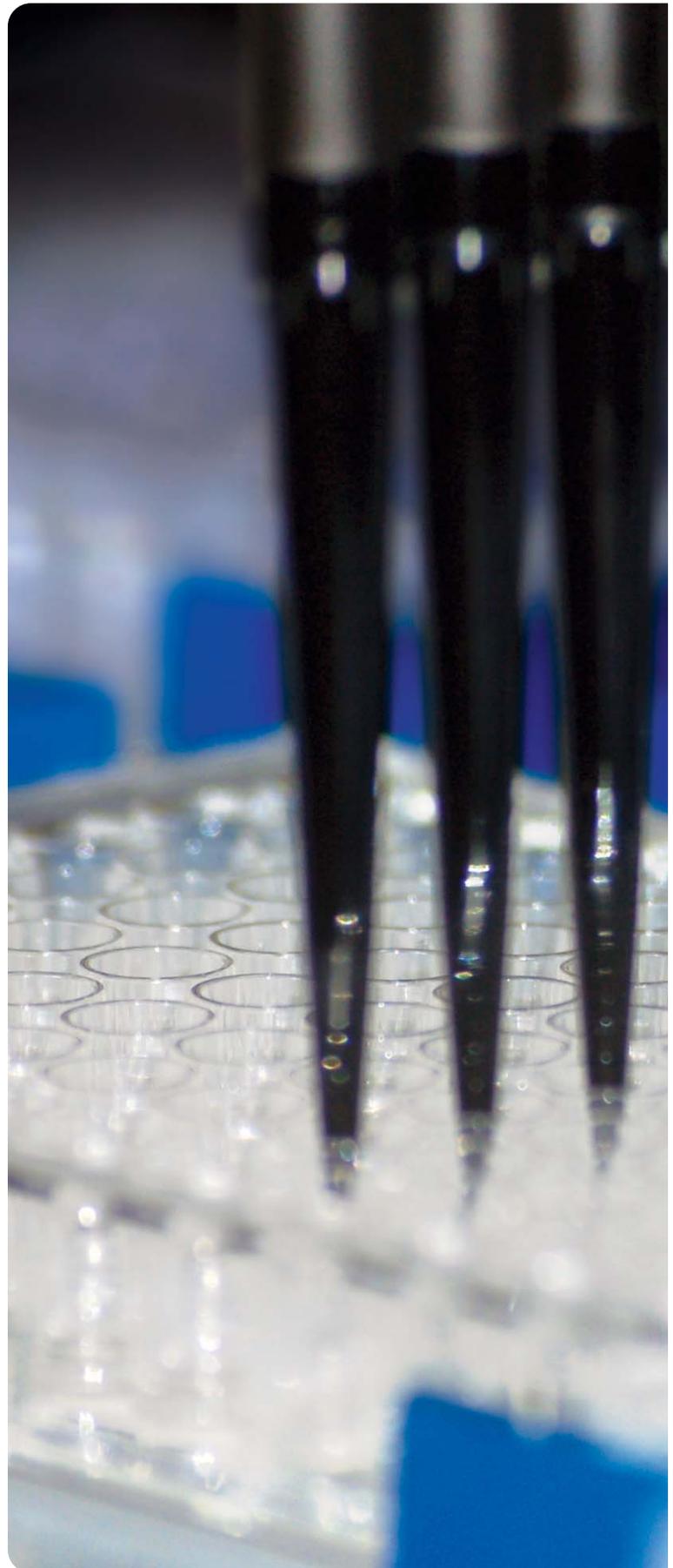
Otras pruebas son las moleculares, que permiten detectar mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Ya se están realizando en Colombia e, incluso, forman parte de los exámenes solicitados por algunas EPS a los pacientes que tienen historia familiar de cáncer de mama.

En el diagnóstico también es importante determinar la presencia o ausencia de receptores de estrógenos, progesterona y HER2/neu ((Receptor de factores de crecimiento 2), pues ayudan a definir el tratamiento que debe aplicarse (ver recuadro). Sin embargo, estos no son los únicos biomarcadores o indicadores de la aparición del cáncer de mama, así que la búsqueda debe continuar. Por eso es indispensable incluir otras moléculas que demuestren ser adecuados biomarcadores de la enfermedad.

La elevada mortalidad por cáncer de mama genera la necesidad de implementar nuevos métodos para el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento. Sin embargo, no es fácil alcanzar este objetivo, debido a los múltiples factores que inciden en la aparición de esta enfermedad; y la dificultad para comprender la interacción de dichos factores. De ahí la importancia de continuar desarrollando investigaciones en este campo.

LA MAMOGLOBINA HUMANA: nuevo camino para apoyar la detección

Las investigaciones buscan identificar los cambios en la actividad normal de la célula que ocurren en cada tipo de cáncer, para contrarrestarlos o repararlos con nuevos medicamentos y tratamientos.





Estos cambios pueden darse a nivel morfológico, molecular, químico, físico o en la actividad celular, entre otros.

Cuando se logra identificarlos y se demuestra su relación con la enfermedad, se denominan biomarcadores. Lo ideal sería contar con un grupo de estos para evaluar cada tipo de cáncer, con lo cual se podría obtener un perfil específico o sello que permitiría establecer diagnósticos y pronósticos más acertados y aportar información para el estudio de nuevos medicamentos y nuevas estrategias para combatir estos males.

La mamoglobina es uno de estos biomarcadores o indicadores. Se trata de una proteína presente en el tejido mamario de varias especies de mamíferos, incluyendo al ser humano. También se ha detectado en el suero (parte de la sangre que permanece líquida después de la coagulación) de las mujeres. En 1996 se reportó por primera vez su presencia en el tejido tumoral de mama y, posteriormente, en la glándula mamaria normal. Igualmente, se sabe que se encuentra en mayor cantidad cuando hay una lesión cancerosa.

En 2005, el equipo de Bernstein, en EE.UU, confirmó y amplió estos hallazgos al demostrar que la proteína mamoglobina estuvo presente en la gran mayoría de los tumores de mama analizados, mientras que no fue detectada en los tumores de colon, próstata, pulmón u ovario; sin embargo, existe un reporte de actividad de su gen en el carcinoma del tracto biliar. Estos hallazgos, junto con estudios previos, llevan a pensar que el aumento de los niveles de mamoglobina en suero puede ser un indicio de la presencia de cáncer de mama.

Universidad del Rosario, adelante en la investigación

Teniendo en cuenta esta evidencia, el grupo de Ciencias Básicas Médicas de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, de la Universidad del Rosario, realizó un estudio para evaluar la presencia de la proteína mamoglobina en muestras de suero de pacientes con cáncer de mama, establecer las concentraciones de esta y analizar si existían diferencias con las de las personas sin ningún tipo de cáncer, mediante el Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzima (ELISA).

La muestra estudiada estuvo constituida por 51 pacientes diagnosticadas clínicamente con cáncer de mama, las cuales contaban con confirmación histológica de la enfermedad. Por su parte, el grupo control estuvo constituido por 51 mujeres sin cáncer, ni enfermedades benignas de la glándula mamaria. Las pacientes que participaron fueron contactadas mediante la colaboración de instituciones como el Centro de Investigación Oncológica (CIO) de la Clínica San Diego y el servicio de Oncología del Hospital Universitario Méderi y de Barrios Unidos. Las mujeres sanas fueron contactadas en las mismas instituciones, por ser acompañantes de pacientes y en las instituciones donde se desarrolló el estudio.



Para detectar la presencia de la proteína mamoglobina en suero, se analizó la estructura química de esta y se escogió su región central - entre los aminoácidos 31 y 39-. Esto se hizo para crear anticuerpos que identificaran la proteína en el suero, mediante la técnica ELISA. En esta parte del trabajo se contó con la ayuda de la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC).

La región central de la proteína, escogida para estos análisis, se considera un nuevo biomarcador para determinar la presencia de mamoglobina en el suero de mujeres, porque dicha región no había sido objeto de análisis.

En el estudio se observó que la molécula estuvo presente tanto en casos como en controles, siendo los niveles de mamoglobina en las pacientes de cáncer mayores que los observados en los controles, aunque los niveles de variabilidad de esta proteína en los casos de cáncer fueron muy elevados, se obtuvieron una sensibilidad del 86,3% y una especificidad del 96%, lo que indica que el péptido con el que se obtuvo el anticuerpo puede llegar a ser un biomarcador ideal, fácil de detectar por métodos no

Se ha reportado que la mamoglobina sólo está presente en mujeres. Sin embargo, el grupo de investigadores de la Universidad del Rosario encontró que el gen sí puede estar activo en hombres, aunque no se detecte la proteína en el suero de ellos. También se sabe que del total de los carcinomas de mama, menos del 1% ocurre en hombres.

invasivos, para ello es necesario realizar más estudios sobre el mismo y esclarecer las causas de esos elevados patrones de variabilidad y sus posibles efectos sobre un eventual criterio de tamizaje construido con él. En los próximos años la Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas de la Universidad del Rosario realizará estudios más extensos para esclarecer las posibilidades de utilizar esta proteína en la detección del cáncer, identificando los criterios más adecuados para ello.

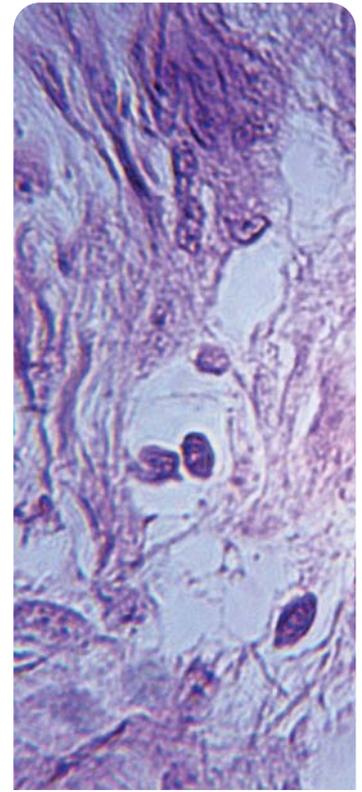
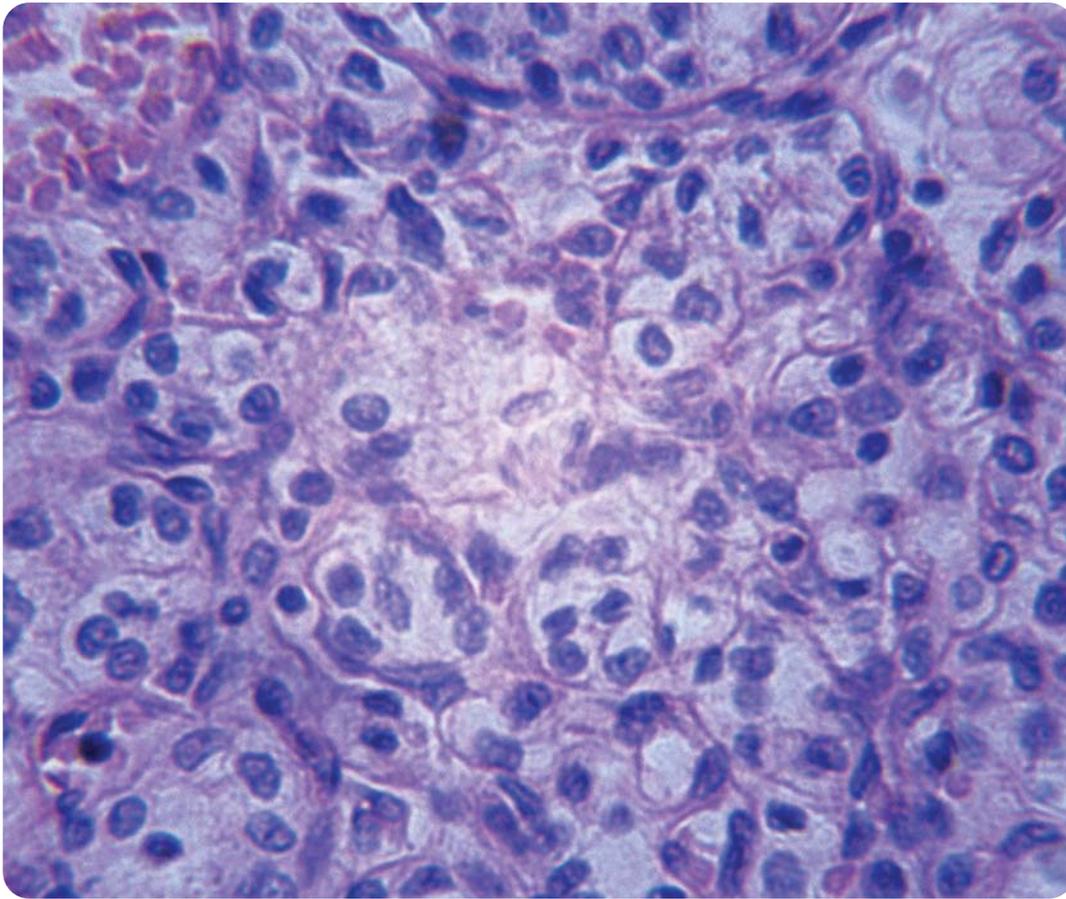


Imagen microscópica del carcinoma de mama

Recuadro

Las células cancerosas de la glándula mamaria, al igual que las células normales, poseen moléculas llamadas receptores, que están en la membrana celular, el citoplasma, el núcleo y que captan las señales transmitidas por las sustancias químicas, como las hormonas. Estas se unen a dichos receptores, produciendo cambios en el interior de la célula, lo que genera una respuesta, acorde con el mensaje recibido. La alteración del sistema de señales puede conducir al desarrollo de enfermedades como el cáncer. Los receptores que se pueden encontrar modificados en las células tumorales de mama son:

Receptor de estrógenos (ER)
Receptor de progesterona (PR)
Receptor de diversas señales de proliferación HER2/neu

Los tumores se denominan positivos o negativos, dependiendo de la presencia de estos receptores. Por eso, una de las primeras pruebas que el médico recomienda consiste en determinar si su nivel está aumentado en las células tumorales, para definir el tratamiento que se debe aplicar a la paciente.

El cáncer causa cerca del 13% de las muertes que ocurren anualmente en el mundo, según la Sociedad Americana del Cáncer. Es una de las enfermedades catalogadas como complejas, debido a que su aparición y desarrollo dependen de múltiples factores.

El cáncer que se desarrolla en la glándula mamaria puede extenderse a los ganglios linfáticos, inicialmente a los más cercanos (los axilares) y, posteriormente, a otros ganglios y tejidos u órganos como los huesos, los pulmones y el hígado.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio, se estima que la mamoglobina puede llegar a ser un biomarcador ideal, fácil de detectar por métodos no invasivos y estable frente a las diversas características asociadas al cáncer de mama. Sin embargo, es necesario realizar más pruebas experimentales para confirmar tal hipótesis.

La proteína mamoglobina estuvo presente en el 100% de las muestras de suero provenientes de las pacientes analizadas con el anticuerpo obtenido para el estudio.

Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas

Conoce más acerca de nuestros grupos de investigación en: www.urosario.edu.co



La mamoglobina: una nueva posibilidad que contribuye a la detección del cáncer de mama - Grupo de Investigación de Ciencias Básicas Médicas
Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas

Para profundizar en estos temas, consulte la página web:

<http://www.urosario.edu.co/investigacion>

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN: Biología Celular y Molecular.

Decano de Facultad: Mauricio Linares **Director del Grupo de Investigación:** Sandra Ramírez Clavijo **Investigadores:** Sandra Ramírez-Clavijo, Pedro Monterrey y Milena Galvis-Jiménez **Agradecimientos:** Manuel Alfonso Patarroyo (FIDIC), Hernando Curtidor (FIDIC) y al FIUR **Correos:** sandra.ramirez@urosario.edu.co

Espera el próximo fascículo

Mayo 15 de 2012



Rector: Hans Peter Knudsen Q. **Vicerrector:** Alejandro Venegas F. **Síndico:** Carlos Alberto Dossman M. **Secretaría General:** Catalina Lleras F. **Gerente Comercial y de Mercadeo:** Ana María Restrepo F. **Director del Programa de Divulgación Científica y Director del Centro de Gestión del Conocimiento:** Luis Fernando Chaparro O. **Jefe de Mercadeo:** Margarita Rivera V. **Jefe de Comunicaciones:** Luis Eduardo Mateus P. **Gerente del Programa de Divulgación Científica:** Margarita María Rivera V. **Profesional del Programa de Divulgación Científica:** Fabián Gerena R. **Periodista Científica:** Paola Martínez O. **Diseño y Diagramación** onizo@nizo.com.co **Corrección de Estilo:** Diego Riaño **Impresión OP Gráficas Pre-prensa y circulación** El Tiempo.

ISSN 1909-0501

