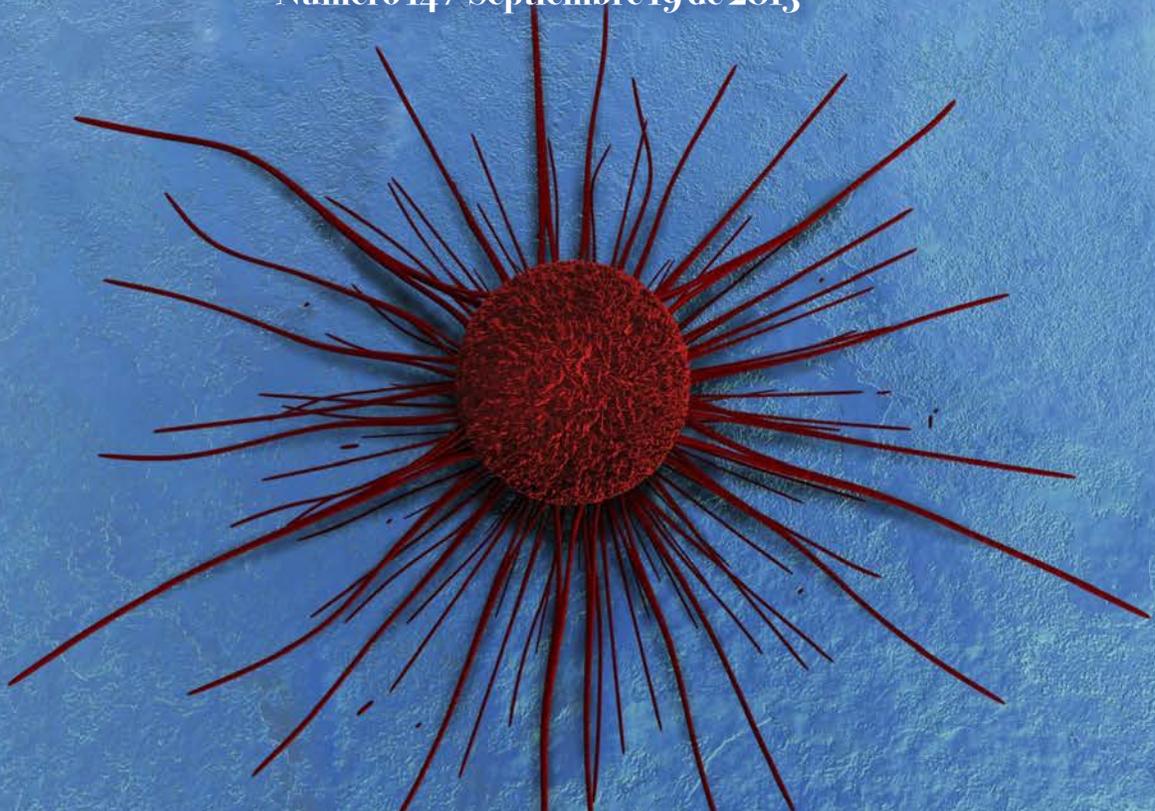


# AMC

Boletín informativo de la Academia Mexicana de Ciencias

Número 14 / Septiembre 19 de 2013



## Investigación en Cáncer

**Lo conocemos mejor pero no lo hemos conquistado**

**Se suma México a la secuenciación del genoma del cáncer**

**Xavier Soberón, salud y enfermedad desde la genómica**

**León Olivé y la defensa del conocimiento tradicional**

**Noticias de la AMC**

## CONSEJO DIRECTIVO

Dr. José Franco  
Presidente

Dra. Blanca Elena Jiménez Cisneros  
Vicepresidenta

Dr. Roberto Leyva Ramos  
Dr. Antonio Escobar Ohmstede  
Secretarios

Mtra. Renata Villalba Cohen  
Coordinadora Ejecutiva

## SECCIONES REGIONALES

Centro  
Dra. Susana Lizano Soberón  
Presidenta

Sureste 1  
Dr. Jorge Santamaría Fernández  
Presidente

Sureste 2  
Dra. Lilia Meza Montes  
Presidenta

Noreste  
Dr. Enrique Jurado Ybarra  
Presidente

Noroeste  
Dra. María Mayra de la Torre Martínez  
Presidenta

## COMUNICACIÓN Y DIVULGACIÓN

Javier Flores  
Coordinador  
Imelda Paredes Zamorano  
Diseño editorial  
Fabiola Trelles Ramírez  
Información  
Miriam M. Gómez Mancera  
Edición y corrección  
Moisés Lara Pallares  
Cómputo  
Belegui Baccelleri  
Mariana Dolores  
Alejandra Monsiváis Molina  
Luz Olivia Badillo  
Noemí Rodríguez González  
Reporteras

### índice

#### investigación en cáncer

- 3 Cáncer, lo conocemos mejor pero no podemos decir que lo hemos conquistado
- 4 Una técnica novedosa en el diagnóstico del cáncer de mama
- 5 Se suma México a la secuenciación de genomas del cáncer
- 7 El yodo molecular, efectivo antiproliferativo en el cáncer de mama
- 8 Entender el cáncer desde una perspectiva genómica

#### difusión científica

- 9 Xavier Soberón, salud y enfermedad desde la genómica
- 10 Diagnóstico molecular de la distrofia muscular de Duchenne
- 12 Faltan políticas que protejan los conocimientos tradicionales

#### noticias

- 13 Oro, plata y bronce para México en la Olimpiada Iberoamericana de Biología
- 14 Llevará AMC *Domingos en la Ciencia* a 18 universidades tecnológicas

#### avisos



Las fotografías de la portada y las páginas 6 y 9 fueron adquiridas del acervo electrónico thinkstockphotos.com

Portada: Representación artística de una célula de cáncer

Página 6: Imagen microscópica de cáncer de mama

Página 9: Células de cáncer de colon

# Cáncer, lo conocemos mejor pero no podemos decir que lo hemos conquistado

Miriam Montserrat Gómez Mancera

Si tuviéramos que asociar una enfermedad al siglo xx esa sería el cáncer, ya que fue el azote de la humanidad durante ese siglo y de alguna manera lo sigue siendo en el xxi. No es la causa número uno de mortalidad, pero sigue estando entre las tres enfermedades más fuertes a nivel mundial (después de los padecimientos cardiovasculares y la diabetes), aseguró el doctor Héctor Mayani Viveros, jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades del Hospital de Oncología del Instituto Mexicano del Seguro Social.

En entrevista, el también miembro de la Academia Mexicana de Ciencias (AMC), explicó que el cáncer no es una enfermedad, sino un grupo de enfermedades. Existen más de cien tipos de cáncer, clasificados de acuerdo al lugar donde se originan.

“En esta unidad trabajamos en la investigación sobre células troncales. Hemos desarrollado sistemas y métodos para identificarlas, cultivarlas, purificarlas, expandirlas, y criopreservarlas. Con base en todos estos métodos, estamos trabajando para entender la biología de las células troncales leucémicas y las células troncales normales para compararlas”.

Comentó que están incursionando en dos grandes áreas de estudio: “Por un lado, el aspecto molecular, buscamos entender qué genes están involucrados en el origen del cáncer y de qué manera los podemos utilizar como biomarcadores; por otra parte, estamos interesados en entender en qué células se origina, esto es, las llamadas células troncales cancerosas o células troncales iniciadoras del cáncer”.

Los biomarcadores son moléculas (proteínas o genes) que nos pueden

ayudar en tres grandes áreas: en el diagnóstico, para saber si una persona tiene ya la enfermedad; en el pronóstico, para saber si el paciente va a responder o no a un tratamiento; y en la prevención, para ver si una persona es propensa o susceptible a desarrollar cáncer; esta última es, probablemente, el área menos desarrollada y en la que hay que tener mucho cuidado, porque a lo mejor una persona sí presenta cierta mutación que sugiere que puede desarrollar cáncer pero no hay la certeza de que esto ocurra.

“Durante mucho tiempo se pensó que el cáncer se originaba en una célula y a partir de ahí las demás empezaban a proliferar de manera descontrolada; se creía que todas las células que formaban parte de un tumor eran iguales, ahora sabemos que no. Este padecimiento se inicia en células muy específicas que son las células troncales cancerosas. Parte de la investigación que hacemos está enfocada en entender cómo es que una célula normal se transforma en una célula cancerosa y cómo es que ella puede iniciar el crecimiento tumoral y mantener ese crecimiento de manera indefinida; también nos interesa saber cómo frenarlas y eliminarlas”, explicó el experto.

Se ha encontrado que el cáncer no es un crecimiento celular desordenado, es decir, existe cierto orden dentro de ese desorden, no todas las células que forman parte de un tumor son iguales entre sí, hay diferentes jerarquías. Esto es importante porque sabemos que hay células que podemos eliminar a través de la quimioterapia o por terapias blanco, pero hay otras que no podemos erradicar a través de estas técnicas. Se ha visto que al menos para cierto tipo de cáncer, estas



El doctor Héctor Mayani Viveros, miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. Foto: AMC.

células troncales iniciadoras, que no son sensibles al efecto de la quimioterapia o incluso de la radiación, están en una etapa quiescente, es decir, en descanso o medio dormidas; pero después hay ciertas señales que provocan que esta célula despierte, que se active, y empiece a proliferar.

“La investigación sobre estas células es muy importante, porque hasta ahora la investigación se había centrado, sobre todo en los tumores. Se sabe que la quimioterapia puede eliminar hasta 99.9% de las células del tumor, pero con que quede una de estas células troncales con vida, potencialmente la enfermedad puede regresar después de un tiempo”, indicó Mayani Viveros.

El avance en los últimos cien años en el tema ha sido extraordinario, pero aún falta mucho por conocer, estamos lejos de decir que lo hemos conquistado. Y sugirió: “Brindar mayor apoyo presupuestal a la investigación; y crear redes de interacción entre los grupos que están trabajando en el tema, tanto los del área básica como la clínica. Creo que la AMC y el Conacyt pueden ser catalizadores para que esto se lleve a cabo”.

## Una técnica novedosa en el diagnóstico del cáncer de mama

Hace 10 años aproximadamente inició la colaboración entre la maestría en física médica de la UNAM y el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en torno al cáncer de mama. “Nuestro proyecto de colaboración se inició hace unos diez años cuando, se dio la oportunidad de conjuntar la existencia de la maestría de física médica y estudiantes físicos que querían realizar proyectos de tesis en áreas aplicadas en medicina. La doctora Yolanda Villaseñor había recibido en el INCan el primer mastógrafo digital de América Latina. Se iniciaba el uso de la mamografía digital en un instituto nacional de salud con el objetivo central de brindar atención a las pacientes, es decir, detección y diagnóstico”, dijo la doctora María Ester Brandan Siqués, investigadora del Instituto de Física de la UNAM.

“Nos pareció interesante, por un lado, que existiera un equipo de frontera que ofrecía capacidades muy diferentes a la mamografía convencional, en la cual lo que se produce es una placa radiográfica; aquí en cambio se ofrecía un archivo digital con valores numéricos”. Con esto las investigadoras se preguntaron si el hecho de que fuera digital les permitiría hacer cosas novedosas.

“La idea central del proyecto, -a veces le llamo ‘técnicas novedosas en mamografía digital’-, era explorar opciones que no necesariamente vienen incorporadas en el equipo comercial, usando principios de física para buscar información adicional en la imagen”, dijo la también miembro de la Academia Mexicana de Ciencias.

Explicó que el primer proyecto consistió en explorar una técnica de “energía dual”, que se basa en tomar dos imágenes con rayos X de diferente energía; esto permite hacer una resta especialmente diseñada para que tejido, previamente escogido, se

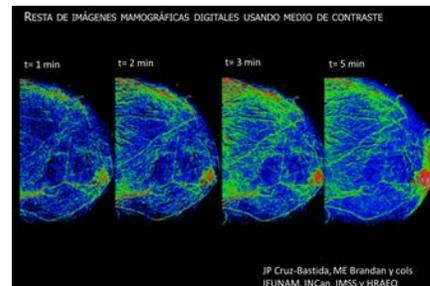
elimine, permitiendo resaltar otro de interés. Queríamos observar microcalcificaciones, que son indicios de malignidad en la imagen. El estudio concluyó que la técnica funcionaba, pero su valor práctico estaba en el límite debido al tamaño del objeto de interés, ya que los calcios miden menos de un milímetro de grosor y en la imagen restada se confundían con el ruido de la imagen.

Para mejorar este procedimiento hubiera sido necesario tomar una imagen de mayor “intensidad”, que implica una mayor dosis y esto no cumple con el requisito adicional de controlar la exposición de la paciente en estudios de detección temprana.

“Entonces nos dimos cuenta que sí podríamos aplicar la resta de imágenes a un objeto de interés más visible. En Europa se empezaba a trabajar con medios de contraste basados en yodo. Esta estrategia tiene su fundamento en el proceso natural del organismo conocido como angiogénesis, que consiste en la creación de nuevos vasos sanguíneos para aportar nutrientes a una masa celular que se está reproduciendo rápidamente, como sería el caso de un tumor”, apuntó.

Explicó que el proyecto tuvo 3 etapas: Uno, optimizar los parámetros físicos para la obtención de la imagen; después un trabajo de verificación con maniqués plásticos que contenían tubos y pozos donde se ponían distintas concentraciones de yodo; y tres, luego de superar exitosamente estas etapas, se pasó al estudio clínico con pacientes, que es el que está en su etapa final de análisis. Esta última etapa se realizó en el INCan con 19 pacientes que tenían lesiones palpables.

El resultado más interesante es que las imágenes restadas, además de eliminar buena parte del tejido glandular normal de la glándula mamaria, ofrecen información complementaria



Secuencia temporal de imágenes restadas en las que se aprecia el ingreso del yodo a la zona de la lesión 1, 2, 3 y 5 minutos después de la administración del medio de contraste. Foto: Cortesía de la doctora Ma. Ester Brandan

a la mamografía original. Por ejemplo hay imágenes de lesiones malignas con necrosis al interior y en la imagen restada (en la que se ha facilitado la visualización del yodo) el medio de contraste rodea a la lesión sin ingresar al interior. La imagen, entonces, nos muestra el proceso de vascularización, información que no se encuentra en la imagen original.

Comentó que todavía no se ha definido el nicho práctico, “esa es la siguiente etapa. Sabiendo cómo se resta, habiendo optimizado muchos parámetros y el haber aprendido respecto de la selección de pacientes, el siguiente paso debe ser estudiar un nicho de oportunidad, en el que este tipo de información sirva para mejorar el diagnóstico”. Comentó que en otro caso del estudio, y según la opinión del radiólogo, se sugirió que de haber tenido disponible la imagen con medio de contraste el mismo día del estudio mastográfico original, habría sido posible decidir sobre la benignidad de la lesión y haber ayudado a la tranquilidad personal de la paciente, eliminando la incertidumbre a la que se enfrenta antes de contar con el diagnóstico definitivo. El estudio se encuentra en su etapa final y se espera contar pronto con las conclusiones definitivas. (MMGM)

## Se suma México a la secuenciación de genomas del cáncer

Luz Olivia Badillo

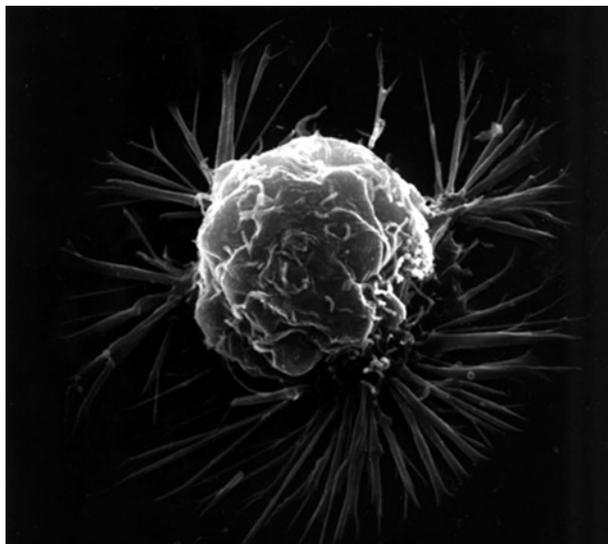
El cáncer representa la tercera causa de muerte en México, y según estimaciones de la Unión Internacional contra el Cáncer, cada año más de 128 mil mexicanos se agregan a las cifras de esta enfermedad. Los tipos de cáncer más comunes en el país son de próstata, mama, cervicouterino, pulmonar y de estómago. Nadie es inmune a esta enfermedad, por el contrario, se estima que una de cada cuatro personas va a desarrollar un tumor maligno a lo largo de su vida.

México es el único país latinoamericano que participa en el *International Cancer Genome Consortium* (Consortio Internacional del Genoma del Cáncer), a través del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), el Instituto Carlos Slim de la Salud, la Fundación del Cáncer de Mama, el Instituto Mexicano del Seguro Social, instituciones que junto con otras de Estados Unidos como los institutos Tecnológico de Massachusetts y Nacional del Cáncer, suman esfuerzos para secuenciar los principales tipos de cáncer que afectan a los mexicanos.

El doctor Jorge Meléndez Zajgla, jefe del Laboratorio de Genómica Funcional del Cáncer del INMEGEN, explicó: “Secuenciamos diferentes tipos de cáncer de pacientes mexicanos: los tumores de cabeza y cuello, el linfoma de células B y el cáncer de mama; en tanto que se encuentra en marcha la decodificación del genoma del cáncer cervicouterino y el de páncreas. Con ello se ha obtenido conocimiento básico y conocimiento aplicable que se puede traducir en

nuevos tratamientos”. Con el avance de la tecnología, se ha podido reducir el tiempo y los costos para secuenciar los genomas; no obstante, sigue siendo oneroso.

El Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer reúne datos de anomalías genómicas presentes en 50



Célula en el cáncer de mama observada con un microscopio electrónico de barrido. Foto: *National Cancer Institute*.

diferentes tipos de tumores de cáncer o subtipos, con el objetivo de completar 25 mil muestras de tumores diferentes y desarrollar un catálogo público.

A raíz de la secuenciación del genoma de diferentes tipos de cáncer, el doctor Meléndez, quien es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias, comentó:

“Encontramos nuevos mecanismos mutacionales del cáncer; se tienen indicios de que algunos tipos podrían ser prevenibles. También encontramos decenas de genes nuevos responsables del cáncer, o que no sabíamos que participaban, lo más interesante es que eran familias de genes con

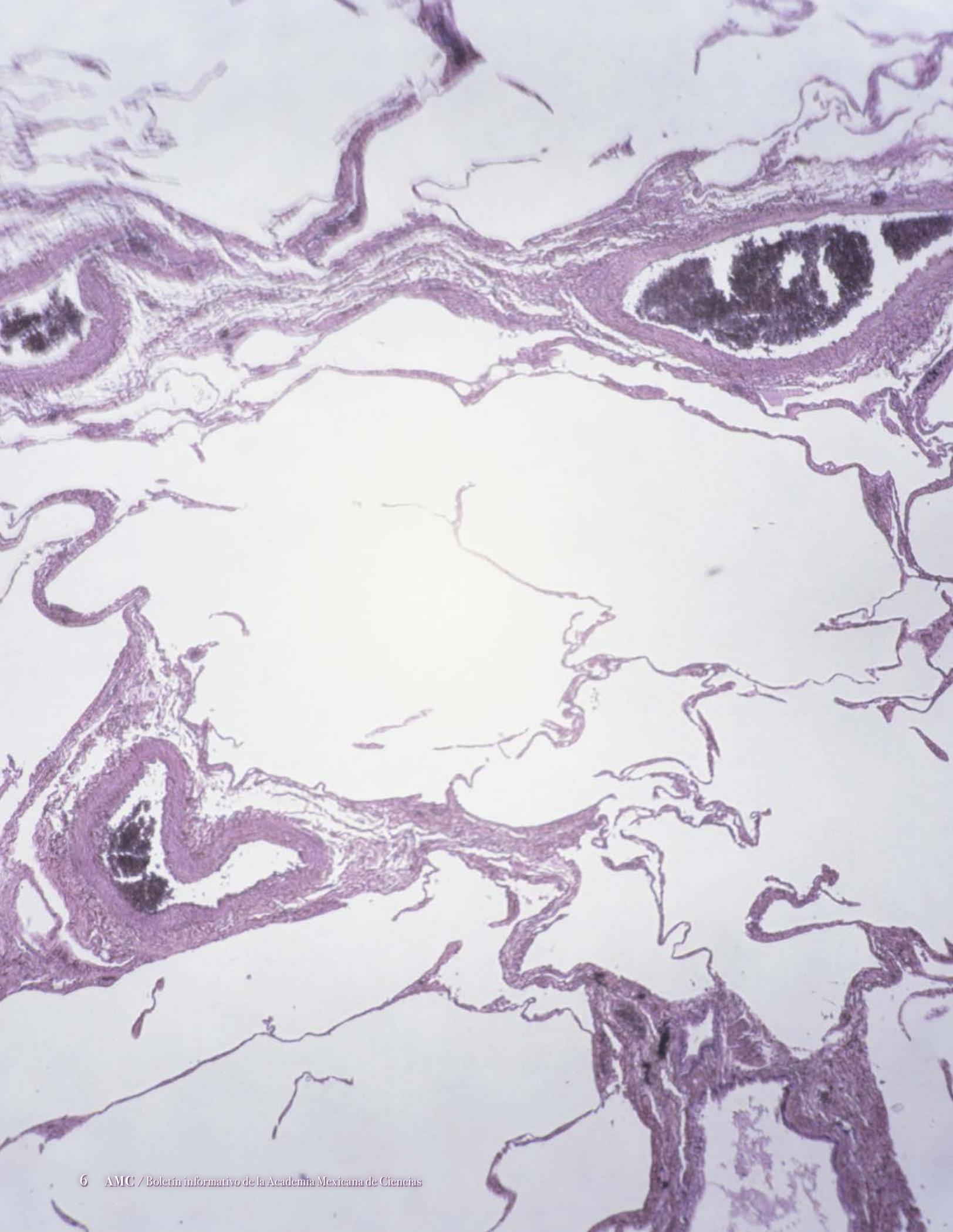
ciertas funciones, no genes aislados”. Como resultado de estas investigaciones se observa que el cáncer es una enfermedad muy compleja; por ejemplo, el cáncer de pulmón puede presentar mil mutaciones diferentes, pero pueden haber otros tumores donde hay una sola mutación.

“Muchos de los tumores presentaron alteraciones genómicas muy grandes: hasta el 25% del genoma de un tumor puede estar alterado, y tumores donde prácticamente no hay una alteración genómica”, agregó Meléndez.

México es uno de los 15 países integrantes del Consorcio, también se encuentran Estados Unidos, Corea del Sur, Reino Unido, Canadá, Francia, España, China, Alemania, India, Australia, Arabia Saudita, Italia, Japón y Dinamarca, cada uno, de acuerdo con sus posibilidades, juntan recursos, comparten experiencias y aceleran la investigación en torno a los

tumores con mayor prevalencia y los considerados como los más letales.

El objetivo de estas investigaciones es encontrar terapias dirigidas al tipo de cáncer que padezca un enfermo, de acuerdo con el doctor Meléndez quien comentó que hay una nueva modalidad de tratamiento que ya se usa en otras partes del mundo como Estados Unidos, Canadá y en países de Europa que se llama terapia biológica, donde al conocer las alteraciones biológicas del paciente, se crean medicamentos específicos o “balas de plata” que van dirigidas específicamente a cada tumor. En México aún no existen estos tratamientos pero la expectativa es desarrollarlos.



## El yodo molecular, efectivo antiproliferativo en el cáncer de mama

Fabiola Trelles Ramírez

El yodo molecular es el principio activo de los efectos antitumorales asociados al consumo de algas marinas, por lo que diversas patologías asociadas a órganos captadores de yodo pueden ser candidatos para el tratamiento con este elemento.

El equipo de investigación del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, campus Juriquilla, liderado por las doctoras Carmen Aceves Velasco –integrante de la Academia Mexicana de Ciencias–, y Brenda Anguiano Serrano, analiza los efectos de compuestos yodados en la iniciación, proliferación y muerte de células cancerosas o hiperplásicas, utilizando diversos modelos experimentales incluyendo protocolos clínicos de cáncer mamario e hiperplasia prostática benigna.

Los estudios en humanos se han realizado desde hace cinco años, en colaboración con los Hospitales Generales de Querétaro pertenecientes al IMSS y a la Secretaría de Salud. En el caso del cáncer mamario se describieron efectos antiproliferativos de los compuestos yodados cuando se emplean junto con las terapias convencionales, mostrando además una atenuación en los efectos secundarios generados por la quimioterapia, entre ellos la disminución de los efectos tóxicos sobre el corazón.

En México, Aceves y Anguiano se han dedicado a estudiar los efectos de las distintas formas químicas de yodo (yodo molecular, yoduros, hormonas tiroideas y yodolípidos), en la fisiología y patología de los tejidos que captan a este elemento, como son la tiroides, la glándula mamaria, la próstata, el ovario, el sistema nervioso y otros.

Su grupo de trabajo fue el primero en demostrar ante la comunidad

internacional que el yodo molecular era uno de los componentes activos presentes en las algas marinas que se consumen cotidianamente en la dieta oriental, las cuales tienen efectos anticancerígenos y que pueden estar asociados a la baja incidencia de patologías mamarias y prostáticas presentes en esas poblaciones.

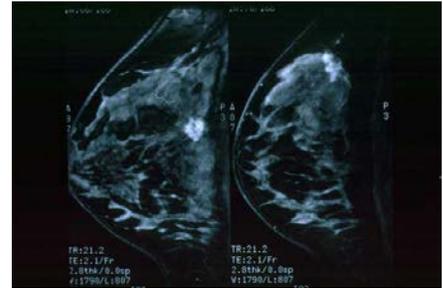
Las algas marinas, que contienen grandes cantidades de yodo en diversas formas químicas, poseen la capacidad enzimática para convertir el yoduro del agua de mar en yodo molecular y usarlo como antioxidante y/o liberarlo al ambiente en forma de gas.

Cuando estas algas son ingeridas (sopas, condimentos), el yodo molecular puede fácilmente pegarse a lípidos (grasas) o a ciertos residuos de aminoácidos y formar compuestos yodados diferentes a las hormonas tiroideas.

“Describimos que las hormonas tiroideas están involucradas en el desarrollo y diferenciación de la glándula mamaria y que son importantes para sostener su gasto metabólico durante la lactancia, pero encontramos también otros compuestos yodados, presentes durante la lactancia que desaparecían en los cánceres. A uno de estos yodolípidos (yodo asociado con grasas) se le conoce como 6-yodolactona”, explicó Carmen Aceves.

Las investigadoras encontraron que la 6-yodolactona se une a los receptores localizados en el núcleo de las células a los que se denomina PPAR (receptores activados por proliferadores preoxisomales), que tienen como activadores a lípidos (grasas) y cuya función inicial se asociaba a la diferenciación del tejido graso.

Estudios más recientes han mostrado que algunas variedades de estos



En la imagen cáncer de mama obtenido por resonancia magnética. Foto: breastcancer.org

receptores (conocidos como PPARg), están íntimamente asociados a procesos de diferenciación y muerte celular en tejidos cancerosos.

“El compuesto yodado que nosotros encontramos en los tumores mamarios de los animales a los que les dimos una dieta alta en yodo molecular, mostró un aumento en la expresión de los PPARg asociado a la reducción continua del tamaño tumoral. Dado que la dosis utilizada en estos animales no generaba ningún efecto secundario, empezamos a trabajar con el sector salud del estado de Querétaro”.

Uno de los resultados más interesantes fue el obtenido en el protocolo de cáncer mamario avanzado. En las mujeres que recibieron la terapia convencional más el suplemento de yodo, se demostró un efecto dual: los tumores disminuyeron rápidamente su tamaño y los efectos cardiotoxicos secundarios a la droga se atenuaron significativamente.

Estos hallazgos han permitido proponer el uso del yodo como un método adyuvante y protector en el tratamiento del cáncer mamario y en un futuro usarlo también como preventivo en las mujeres que tienen alto riesgo de cáncer mamario, pues es un método no invasivo, de fácil administración y de bajo costo.

## Entender el cáncer desde una perspectiva genómica

Noemí Rodríguez González

Conocer el papel de los genes en el control del ciclo celular, ha permitido entender que el cáncer humano es una enfermedad del genoma, y que para comprenderla desde una perspectiva global es necesario llevar a cabo análisis genómicos, explicó Alfredo Hidalgo Miranda del Laboratorio de Genómica del Cáncer del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). En las células normales existen genes encargados de controlar la división y el crecimiento celular, lo que sucede en el cáncer es que los genes que controlan estos procesos sufren distintas alteraciones y en consecuencia las células crecen descontroladamente y generan un tumor.

Con el objetivo de presentar los avances en la investigación del cáncer a nivel molecular y cómo utilizar este conocimiento en beneficio de los pacientes, el próximo 15 de octubre tendrá lugar la serie *Día de la Genómica del Cáncer* bajo el tema: “Cáncer de Mama”. Si bien la medicina genómica se enfoca, principalmente, en la prevención y la predicción de las enfermedades, esta información debe ser utilizada de manera razonada y atendiendo a las necesidades de los pacientes, de ahí la relevancia de impulsar la investigación científica y abrir el diálogo para mejorar las decisiones en el sector salud. Porque las distintas enfermedades y los pacientes no pueden ser atendidos de la misma manera, enfatizó la doctora Carmen Álvarez Buylla, directora de Vinculación y Desarrollo Institucional del INMEGEN.

Con el fin de dedicar un espacio a la genómica del cáncer de mama, para compartir el conocimiento que se ha generado y que tiene implicaciones directas en la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y en las políticas públicas, el *Día de la Genómica del Cáncer* está planeado como un evento anual del INMEGEN con énfasis en un tipo de cáncer diferente cada año, señaló Álvarez Buylla.

En esta ocasión, además de dos paneles de discusión con especialistas, miembros de organizaciones civiles y tomadores de decisiones, se firmaran tres convenios de colaboración de alianzas estratégicas para la investigación genética del cáncer de mama.

Hasta hace 20 años se conocían tres subtipos tumorales de relevancia clínica para el cáncer de mama: los que expresan receptores hormonales como el estrógeno o la progesterona; los que sobreexpresan la proteína HER2, y los triple negativo, que no expresan ninguno de los dos anteriores. Estos tres marcadores se utilizan para definir el tratamiento, por ejemplo, a los que son positivos para los receptores hormonales se les da terapia hormonal,



Carmen Álvarez Buylla directora de Vinculación y Desarrollo Institucional del INMEGEN. Foto: Arturo Orta

los que sobreexpresan la proteína HER2 un medicamento dirigido a esta molécula que se llama herceptina, y en el caso de los triple negativo la única opción terapéutica es la quimioterapia. Una alternativa para caracterizar el tumor y poder prescribir el tratamiento, es identificar las diferencias en su información genética en comparación con el de un tejido normal, y no sólo tomando sus características físicas vistas al microscopio como referente. En este sentido, el doctor Alfredo Hidalgo y su equipo están tratando de conformar un catálogo de las alteraciones genéticas presentes en el cáncer de mama.

Con el desarrollo de la genómica se descubrió que el cáncer de mama es más complejo que esos tres subtipos, y se puede hablar de al menos cuatro subtipos distintos de cáncer de mama, definidos por los genes que se prenden o se apagan.

Los subtipos definidos por patrones de expresión genética pueden ser clasificados en luminal A, luminal B, parecidos a HER2 y basal triple negativo; este último constituye el grupo de tumores más agresivo, porque generalmente se presentan en pacientes jóvenes.

“Estamos tratando de que las pruebas de clasificación molecular que hemos desarrollado, basadas en perfiles de expresión genética, sean una herramienta de clasificación de tumores útil en el momento de definir un tratamiento. En la actualidad existen pruebas comerciales que permiten hacer esta clasificación, pero tienen un costo elevado, nosotros ya generamos la tecnología para realizar la misma prueba a un precio más accesible”, explicó el investigador.

Otra de las áreas en las que se está trabajando, es el análisis del perfil de expresión genética de tumores de mama en pacientes mexicanas, con el objetivo de determinar cuál es la prevalencia de los distintos subtipos tumorales en la población de nuestro país.

## Xavier Soberón, salud y enfermedad desde la genómica

La mayoría de las enfermedades tienen un componente genético; y la genómica es la herramienta contemporánea que nos permite asomarnos a la parte hereditaria de ciertas enfermedades, y al mismo tiempo entender el fenómeno de salud-enfermedad de manera distinta.

La palabra genoma se refiere a la totalidad de los genes de un organismo, por lo tanto al estudio global de los genes se le denomina genómica, esta disciplina permitió tener la información genética completa de varios organismos, incluido el ser humano. Al respecto Francis Collins, quien dirigió el Proyecto del Genoma Humano, decía que la información del genoma es equivalente a tres enciclopedias, explicó el doctor Xavier Soberón Mainero, director general del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN):

Una enciclopedia de biología porque ahí se encuentran todas las instrucciones que hacen posible la vida. De historia evolutiva, cuando analizamos las diferencias entre los seres humanos o con especies cercanas como los chimpancés u otras tan lejanas como las bacterias. Y por último, es un libro de medicina, ya que el genoma de cada individuo lo predispone de manera distinta a las enfermedades.

Existen genes que tienen un efecto en la condición de salud-enfermedad, y constituyen las llamadas enfermedades mendelianas o monogénicas, cuya heredabilidad se entiende por la acción de un gen. Enfermedades de este tipo hay muchas descritas, pero la mayor parte de los padecimientos son resultado de la interacción de muchos genes y se conocen como enfermedades complejas, de las cuales hay catalogadas más de 100 mil, explicó el investigador quien es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias.

El análisis molecular, a diferencia de los análisis que se realizan en una clínica convencional, nos permite leer las moléculas informacionales como el ácido desoxirribonucleico (ADN), además de las proteínas, y así encontrar patrones de cambio que nos hablan con mayor exactitud del estado de salud y enfermedad de un paciente.

El genoma define las instrucciones genéticas de los organismos, sin embargo no nos proporciona información acerca del funcionamiento del organismo; para ello tenemos que recurrir al estudio de las proteínas, mismas que expresan la información genética, componen las estructuras celulares y posibilitan las reacciones químicas propias del metabolismo celular.

Las proteínas son producto directo de los genes, si tomamos una proteína y secuenciamos los aminoácidos que la conforman, se puede saber qué proteína es, esto junto con mapas cada vez más sofisticados que nos indican la



El doctor Xavier Soberón Mainero, director general del Instituto Nacional de Medicina Genómica y miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. Foto: Arturo Orta/AMC.

participación de ciertas proteínas en determinados procesos celulares, nos da la capacidad de mapear el estado fisiológico de un organismo tanto en la salud como en la enfermedad.

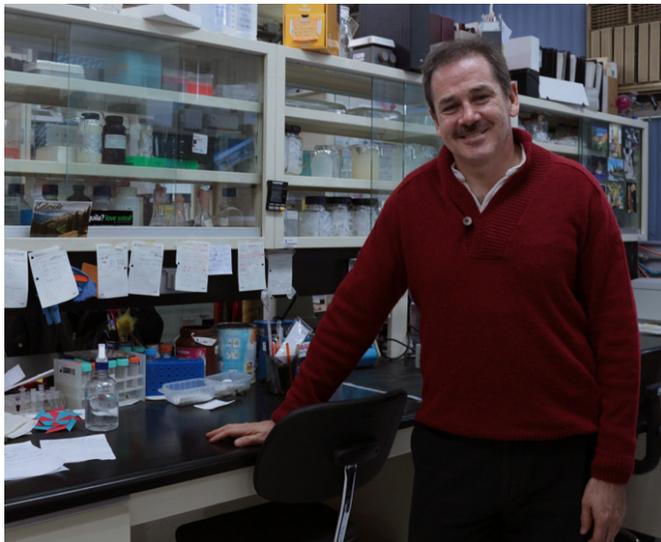
“En el futuro podríamos hacer un análisis de unas 2 mil 500 proteínas, 50 proteínas por cada uno de 50 órganos, y con éstas obtener una firma de cuando la persona está saludable y de cuando está enferma, para posteriormente diferenciar entre los dos estados y hacer un diagnóstico fino”, señaló Soberón Mainero.

Al comparar la firma del paciente en estado saludable y la del estado de enfermedad, se podrá detectar cuál es la diferencia a nivel de las proteínas, entonces la caracterización de la expresión de las proteínas y de su estructura —a partir de la información genética— constituye un área de la genómica conocida como proteómica, que actualmente es fundamental para la medicina.

Otro aspecto es cuando existe una lesión en el genoma, si queremos saber cuál es el impacto que tiene sobre las funciones biológicas, se debe determinar para qué proteína codifica el gen y después la forma en la que se traduce esta lesión en la secuencia de la proteína.

“La medicina genómica no tiene como único fin predecir, a partir del genoma, la predisposición de una persona a padecer ciertas enfermedades, sino leer las moléculas informacionales y a través de las moléculas funcionales como las proteínas, poder inferir de mejor manera el estado de salud y enfermedad de una persona, y con esta información hacer predicciones, un mejor diagnóstico y encaminar el tratamiento a las características del paciente”, concluyó. (NRG).

## Diagnóstico molecular de la distrofia muscular de Duchenne



El doctor Bulmaro Cisneros Vega, investigador del Cinvestav y miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. Foto: Natalia Rentería Nieto/AMC.

### Mariana Dolores

Existen más de 3 mil 500 enfermedades genéticas que afectan al ser humano, la distrofia muscular de Duchenne es una de las que tiene una gran incidencia en la población mundial y es causada por mutaciones en sitios específicos de la cadena de ADN (Ácido desoxirribonucleico). Por lo que científicos del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) aplican el diagnóstico molecular para encontrar las mutaciones específicas dentro de la cadena de ADN que provocan la distrofia muscular de Duchenne, una enfermedad incapacitante que implica la debilidad muscular progresiva. Estos diagnósticos ayudan a identificar a mujeres portadoras, e incluso permiten definir la severidad de la patología.

La enfermedad de Duchenne se hereda a través del cromosoma X, donde la mutación se encuentra en el gen encargado de producir una proteína llamada “distrofina”, necesaria para la estabilidad de la membrana que recubre a las fibras musculares, pues ayuda a transmitir la fuerza mecánica producida por ellas. Así, los pacientes con la distrofia muscular de Duchenne presentan fragilidad muscular sobre todo durante el proceso de contracción y relajación musculares; el deterioro es progresivo y el músculo se va dañando hasta llegar a la muerte del tejido.

El diagnóstico molecular consiste en tomar una muestra de sangre del paciente para aislar el ADN y utilizando dos

oligonucleótidos (fragmentos cortos de ADN sintético) se flanquea la zona del gen que se requiere amplificar, a través de la técnica conocida como Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés).

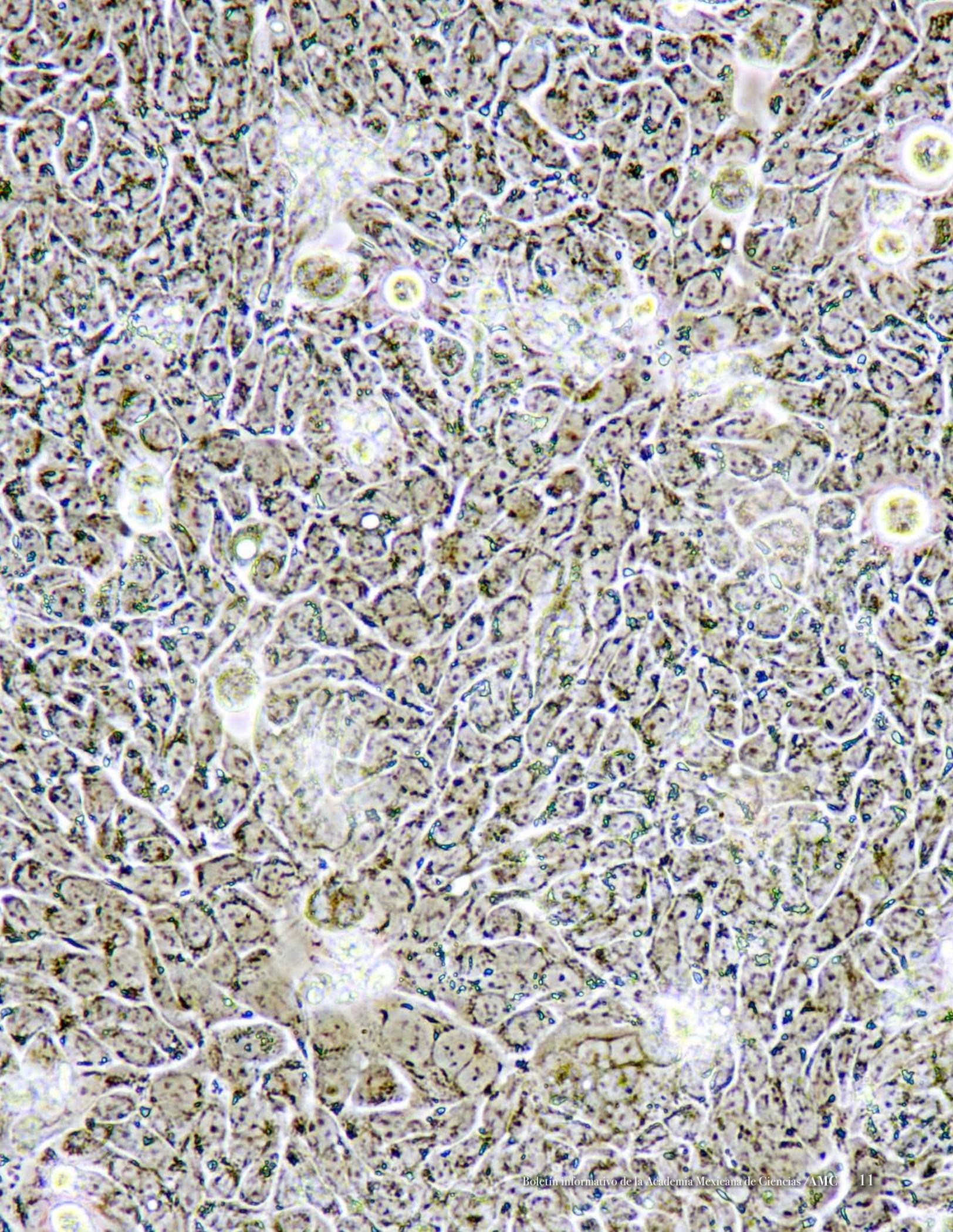
“Hemos encontrado que la distrofia muscular de Duchenne es causada en un 70% por la eliminación de fragmentos de ADN de este gen, lo que ocasiona que la lectura para codificar la proteína este incompleta” afirmó Bulmaro Cisneros Vega responsable de la investigación e integrante de la Academia Mexicana de Ciencias.

En los diagnósticos moleculares se ha observado que la cadena de ADN del gen de la distrofia muscular de Duchenne consta de 79 exones, que son las regiones de un gen que codifican la proteína, y se ha observado que las mutaciones ocurren normalmente en las secuencias del 8 al 12 y del 45 al 52, estas son consideradas “zonas calientes”, ya que es donde la mayoría de los pacientes presentan mutaciones.

Para investigar más acerca de por qué la distrofina causa estos efectos, utilizan líneas celulares con “células inmortales”, que provienen del músculo y que se pueden cultivar indefinidamente. “Las líneas celulares cultivadas nos sirven para manipular más fácilmente la información genética y estudiar cambios en la fisiología de las células, por ejemplo cuando probamos algún tratamiento. En estos cultivos se pueden caracterizar las bases moleculares de la enfermedad, y las vías metabólicas dañadas por la ausencia funcional de la distrofina, con la finalidad de crear a mediano o largo plazos estrategias moleculares para el desarrollo de nuevas terapias, ya que esta enfermedad hasta ahora es considerada incurable”.

Actualmente se han utilizado virus de las familias de los lentivirus y los adenovirus para ensayar una terapia génica en ratones, que consiste en administrar una copia correcta del gen dañado que pueda completar la lectura en el ADN para la producción correcta de la distrofina.

“Se encontró que la distrofia muscular de Duchenne se presenta en los ratones, pero con una sintomatología menos severa. Lo anterior ha permitido experimentar con este modelo animal utilizando adenovirus como un vehículo o vector para dirigir el gen de la distrofina corregido a las células musculares, porque los virus tienen la capacidad de infectar con eficiencia a estas células. Mediante esta estrategia se ha logrado que el complejo de proteínas asociadas a la distrofina se forme nuevamente, y se restablezca la función muscular. Sin embargo, aún falta tiempo para que esta técnica se aplique con seguridad en los seres humanos, pues hay que eliminar riesgos asociados con el uso de los virus”, finalizó Cisneros.



## Faltan políticas que protejan los conocimientos tradicionales



El doctor León Olivé, miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. Foto: Arturo Orta/AMC.

En México no existe ningún mecanismo legal que promueva la conservación de los conocimientos tradicionales, señaló el doctor León Olivé, investigador del Instituto de Investigaciones Filosóficas de la Universidad Nacional Autónoma de México; en contraste, en Europa, “se toma en cuenta el conocimiento tradicional y local en cuestiones agrícolas, producción de vinos y quesos. Para un país como el nuestro, con una enorme riqueza de conocimientos que han probado ser efectivos, tenemos que tomarlos en cuenta para construir un modelo de sociedad de conocimientos”.

León Olivé es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y director del Seminario de Investigación sobre Sociedad del Conocimiento y Diversidad Cultural de la UNAM, espacio que busca propiciar la investigación inter y multidisciplinaria que rescate y promueva políticas públicas para proteger, conservar y fomentar la enorme riqueza de conocimientos tradicionales que hay en México.

Aunque desde 1992, con las conmemoraciones de la Conquista, muchos países de América Latina, –incluyendo el nuestro–, modificaron sus constituciones políticas y se plasmó que somos un país multicultural; sin embargo no hay legislaciones ni reglamentaciones adecuadas para llevarlo a la práctica, ni políticas públicas que sean coherentes.

“Necesitamos políticas públicas que fomenten el desarrollo local, que fomenten la articulación del conocimiento científico con los conocimientos tradicionales en sistemas locales de innovación. Esto puede ocurrir en casos de

explotación forestal, agricultura, pesca, restauración de ecosistemas donde se tome en cuenta a la gente que vive en ese lugar”, destacó.

Los conocimientos tradicionales y locales, agregó Olivé, “han probado ser efectivos desde hace siglos. Hay una diversidad de formas de generar conocimientos y por lo tanto una diversidad de formas en las que estos deberían ser evaluados. En filosofía lo llamamos pluralismo epistemológico, que quiere decir que se reconoce que hay distintas formas de producir conocimiento: la realidad y el mundo pueden ser conocidos de distintas maneras y todas son legítimas”.

El portal [www.compartriendosaberes.org](http://www.compartriendosaberes.org) reúne un acervo de conocimientos tradicionales documentados a través de los grupos de trabajo que se han formado en el seminario. Se analizan, por ejemplo, las características del conocimiento, las prácticas y las tecnologías pesqueras y acuícolas de la presa El Tejocotal, en Hidalgo, o cómo proteger y cultivar la medicina tradicional mexicana, tomando en cuenta los recursos terapéuticos y alimenticios de esas plantas.

De acuerdo con el investigador: “Hay farmacéuticas transnacionales que saben del conocimiento tradicional sobre plantas medicinales y se ahorran millones de dólares en investigación simplemente por ir a las comunidades a preguntar a los curanderos qué tipo de hierbas utilizan para tal o cual padecimiento; con eso se focaliza en dónde se pueden encontrar determinados recursos que posteriormente son explotados comercialmente sin retribuir de ninguna manera a las comunidades poseedoras de dicho saber”, explicó.

En otros países se han podido revertir patentes a empresas porque se ha demostrado que estaban basadas en conocimiento tradicional, pese a que una de las condiciones para que se otorgue una patente es que sea resultado de una investigación original y novedosa. Recientemente, países como India, China o Perú han puesto en marcha bases de datos que recogen conocimientos tradicionales que permiten hacer búsquedas para casos en los que se pretende hacer una apropiación indebida.

En el país se han dado los primeros pasos al trabajar de la mano con las comunidades; sin embargo, es necesario, entre otros factores, “mejorar el sistema de educación desde el nivel básico hasta el universitario para que se incluya una conciencia de que somos un país multicultural, que produjera un cambio de actitud en los ciudadanos de respeto la diversidad cultural y un reconocimiento a que ese conocimiento puede generar una riqueza económica y social”, concluyó. (LOB)

## Oro, plata y bronce para México en la Olimpiada Iberoamericana de Biología

Sonrientes y satisfechos llegaron a México los integrantes del equipo mexicano que participó en la VII Olimpiada Iberoamericana de Biología, tras ganar una medalla de oro, dos de plata y una de bronce en la competencia realizada en Río Cuarto, en Córdoba, Argentina. En la ceremonia de premiación se anunció a México como el próximo anfitrión y organizador en 2014 de la octava edición de este concurso regional.

La mañana del domingo 8 de septiembre arribaron a nuestro país los cuatro jóvenes mexicanos estudiantes de bachillerato procedentes de tierras argentinas, donde estuvieron desde el pasado 1 de septiembre para participar en dicha competencia en la que enfrentaron a alumnos de casi una decena de países. El largo viaje no mermó su ánimo y apenas bajaron del avión que los trajo de regreso mostraron muy felices las preseas obtenidas.

José de Jesús García Lima, de San Luis Potosí, quien obtuvo la de oro, expresó que la experiencia que tuvo en Argentina fue una de las mejores de su vida. “Quiero darle las gracias a la Academia Mexicana de Ciencias que nos dio la oportunidad de participar en ese evento. Este logro me anima a seguir en la ciencia. Vale la pena todo y todas las horas dedicadas al estudio”.

Por su parte Noé Reyes Linares, de Michoacán, ganador de medalla plata, dijo que su segundo lugar representa el reconocimiento al esfuerzo que ha venido realizando desde hace dos años.

“Participar en estos certámenes de ciencia, como experiencia, es algo muy hermoso. Llegar a formar parte del equipo y obtener después una medalla, sin duda, requiere de trabajo, así que invito a los jóvenes a que se entusiasmen y si les gusta la ciencia participen, no importa en qué lugar queden, la experiencia es maravillosa, es un premio en sí mismo y una oportunidad para conocer el potencial que uno tiene”.

La única mujer del equipo, la neoleonesa Claudia Alonso Cantú, ganadora de la segunda medalla de plata, dijo sentirse muy satisfecha con su presea y contenta por haber convivido con estudiantes de Argentina, Bolivia, Brasil, Costa Rica, Cuba, El Salvador, España, Perú y Portugal.

“Es increíble porque se conoce a gente de muchos lugares, se interactúa con personas que tienen diferentes costumbres aunque compartimos prácticamente todos el mismo idioma y al final del día nos unen intereses comunes. Son muchas y muy buenas memorias, muchas cosas aprendidas, experiencias. Aunque conocimos Río Cuarto y Córdoba, también conocimos otros lugares a partir de las charlas que nos ofrecieron”. Con el mismo entusiasmo se expresó el mexiquense Ehécatl Barón Arriaga, para



Los triunfadores de la VII Olimpiada Iberoamericana de Biología a su llegada al Aeropuerto Internacional de la Ciudad de México (de izquierda a derecha): Ehécatl Barón Arriaga, Noé Reyes Linares, Claudia Alonso Cantú y José de Jesús García Lima. Foto: AMC.

quien la Olimpiada Iberoamericana de Biología resultó un evento inolvidable al poder compartir durante una semana con chicos de diferentes países.

“Es padrísimo estar ahí por una competencia, hay mucha emoción, nervios, pero al final de cuentas todo termina bien, sea cual sea el resultado obtenido me siento contento”, dijo el ganador de la presea de bronce y del primer lugar en el rally científico que se realiza en el marco de la Olimpiada Iberoamericana. Destacó que el trabajo en equipo fue fundamental porque permitió el estudio en grupo lo que consideró un acierto. Agradeció a la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México, que los apoyó en los entrenamientos; a la Academia Mexicana de Ciencias “que hizo posible nuestro viaje y patrocinó la preparación, y a mis papás por su incondicional apoyo y respaldo”.

En 2007, México fue anfitrión de la primera Olimpiada Iberoamericana, la cual quedó grabada en la memoria de los que participaron por su buena organización. Nuestro país también fue el responsable del diseño de la copa que representa al certamen y que viaja a la sede en la que se realizará la competencia. “Nos pidieron nuevamente que organicemos la siguiente olimpiada en 2014. Se ha reconocido que la mejor competencia realizada hasta la fecha es la que preparó México hace seis años, y el compromiso que asumimos es que tiene que seguir siendo la mejor”, dijo Cristina Revilla, coordinadora de la Olimpiada Nacional de Biología. (MMGM)

## Llevará AMC Domingos en la Ciencia a 18 universidades tecnológicas



Rectores de Universidades Tecnológicas de todo el país y representantes de la Academia Mexicana de Ciencias se reunieron en Tulancingo, Hidalgo. Foto: UTECT.

La Academia Mexicana de Ciencias firmó convenios con 18 Universidades Tecnológicas para llevar a cabo el programa *Domingos en la Ciencia*, con el que difunde conocimientos entre la sociedad y busca despertar vocaciones científicas entre los jóvenes del país por medio de conferencias. Con esta nueva colaboración, la AMC amplió de manera significativa el número de instituciones en las que investigadores de alto nivel ofrecen las pláticas a través de las cuales transmiten su experiencia y conocimiento.

Convocados por la Universidad Tecnológica de Tulancingo (UTECT), en Hidalgo, sede y anfitriona del acto protocolario, casi una veintena de rectores de universidades tecnológicas se reunieron para firmar esta colaboración que beneficiará alrededor de dos mil estudiantes.

Como resultado de la relación de la AMC y la UTECT, la cual data desde hace 16 años, en la que se han impartido 217 conferencias, surgió este proyecto en el que la Universidad Tecnológica de Tulancingo invitó a universidades hermanas del país a sumarse a este proyecto de la Academia. La ceremonia de firma de convenio estuvo encabezada por Rolando Durán Rocha, subsecretario de Educación Media Superior y Superior del estado de Hidalgo;

el director y la coordinadora del programa *Domingos en la Ciencia*, Raymundo Cea y Margarita Pimienta, respectivamente; así como los rectores Gerardo Lara Orozco, de la UTECT; Leslie Hendricks Rubio, de la Universidad Tecnológica de Cancún y presidenta de la Asociación Nacional de Universidades Tecnológicas (ANUT); Sofía Ayala Rodríguez, de la Universidad Tecnológica de San Miguel de Allende; entre otras personalidades.

“Hicimos esta invitación extensiva a sus universidades con la certeza de que los rectores la recibirían con gusto y con voluntad para participar de ella”, dijo Gerardo Lara, quien destacó que los investigadores conferencistas no solo tendrán como actividad una plática y una convivencia con los jóvenes, sino también podrán permanecer dos o tres días más para que interactúen con los cuerpos académicos de las universidades receptoras y puedan generar proyectos conjuntos a través de Jornadas Académicas.

El rector de la UTECT consideró que esa actividad permitiría realizar algunos proyectos a sus grupos de investigación, entendiéndolo que “tienen poco camino recorrido y requerimos el liderazgo de aquellos investigadores del Sistema Nacional

de Investigadores niveles II y III que puedan acompañarnos para que, en corto plazo, nuestros propios investigadores puedan incorporarse a ese sistema”. Añadió que en Tulancingo se han ofrecido más de doscientas conferencias en las que han participado alrededor de 11 mil jóvenes de diferentes niveles educativos.

“Estos estudiantes han aprovechado esa oportunidad y por ello pensamos que esto debería compartirse y difundirse por instituciones afines. Hoy estamos de frontera a frontera, de Tijuana a Cancún, hemos abarcado a diferentes universidades que han hecho eco de esta invitación y les agradecemos su voluntad para participar en el proyecto con la certeza de que vamos sacar un beneficio individual y en conjunto a nivel del subsistema de universidades tecnológicas”.

El director de *Domingos en la Ciencia*, Raymundo Cea, agradeció el interés y disposición de los anfitriones a quienes reconoció que se haya llevado a cabo algo que parecía imposible: convocar a un número importante de universidades para que unieran esfuerzos en pro de la divulgación de la ciencia y el fortalecimiento de sus propios cuerpos académicos. Compartió detalles de los orígenes del programa, de la evolución que ha tenido en sus 30 años de existencia, de la manera en que opera y el perfil de los investigadores que participan; además les hizo saber que se han ofrecido ocho mil conferencias en las 153 sedes que ha tenido esta actividad.

En la actualidad *Domingos en la Ciencia* opera en 34 sedes distribuidas en la república mexicana. “Nuestra labor principal con las nuevas generaciones es darles esperanza de que van a vivir en un país mejor”, dijo Cea Olivares. (FTR)

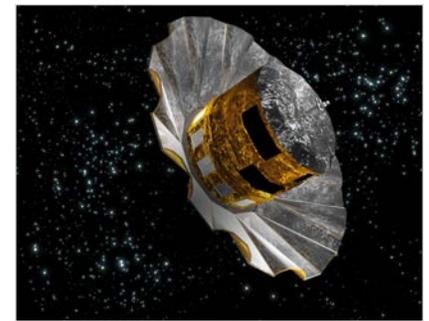


## Una pérdida para la antropología

El doctor Santiago Genovés Tarazaga, uno de los fundadores de la Academia Mexicana de Ciencias e Investigador Emérito de la Universidad Nacional Autónoma de México, falleció el pasado 5 de septiembre en la ciudad de México a los 89 años de edad. Entre sus aportaciones están sus primeros estudios sobre la determinación de edad y sexo en restos óseos prehistóricos; elaboró tablas para el cálculo de la estatura con base en los huesos largos del cuerpo humano que han sido empleadas en la antropología física; y realizó importantes investigaciones sobre la raza, el racismo y la violencia. La Academia Mexicana de Ciencias lamenta profundamente su fallecimiento.

## Censará Gaia millones de estrellas

Saber cómo se mueven los “brazos”, la “barra” y cuáles son las propiedades del disco de la Vía Láctea, son algunas preguntas que podrá resolver la misión Gaia. Después de 15 años de trabajo y planeación por parte de un grupo muy grande de técnicos y científicos de la Comunidad Europea, Gaia viajará al espacio a finales del 2013 a bordo de un lanzador Soyuz de Arianespace desde el Puerto Espacial Europeo en Kourou, Guayana Francesa, y estudiará las estrellas desde una posición a 1.5 millones de kilómetros de la Tierra en dirección opuesta al Sol, conocida como el Punto L2 de Lagrange.



## Reciben mexicanos el Premio Scopus 2013

Por el volumen y calidad de su producción científica, cuatro integrantes de la Academia Mexicana de Ciencias fueron reconocidos con el Premio Scopus 2013, que otorga la editorial científica holandesa Elsevier, una de las más importantes a nivel mundial, en colaboración con el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Jorge Ancheyta, Luis Artuto Bello, María Corsi y Alberto Sánchez, recibieron este año este galardón, el cual se otorga utilizando la base referencial *Scopus*, una herramienta digital adoptada por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, para medir la productividad de los científicos en los países que la integran.

## Sara Ladrón de Guevara asume la rectoría de la Universidad Veracruzana

Una de las más reconocidas antropólogas mexicanas tanto a nivel nacional como internacional, la doctora Sara Ladrón de Guevara González, se convirtió en la primera mujer en asumir la rectoría de la Universidad Veracruzana en los 69 años de historia de esa casa de estudios. El pasado 2 de septiembre, Ladrón de Guevara rindió protesta como rectora en las instalaciones de esa institución para el periodo 2013-2017. La integrante de la Academia Mexicana de Ciencias se venía desempeñando desde 2005, como directora del Museo de Antropología de Xalapa, uno de los más importantes del país.



70  
AÑOS  
1943 - 2013  
AÑO DE LA MUJER

SALUD  
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de  
Medicina Genómica  
MÉXICO

FUCAM  
A.C.



# Día de la Genómica del Cáncer

2013: CÁNCER DE MAMA

Martes 15 de octubre de 2013

Registro 8:30 hrs.

Inicio del evento 9:30 horas

Auditorio principal del INMEGEN

Periférico Sur No. 4809,  
Col. Arenal Tepepan,  
Delegación Tlalpan,  
México, D.F., C.P. 14610



#### Panel de especialistas "Genómica y Clínica de Cáncer de Mama"

Moderador: Dra. Sandra Balladares

- Dr. Antonio Maffuz Aziz, FUCAM
- Dr. Alfredo Hidalgo Miranda, INMEGEN
- Dr. Fernando Lara Medina, INCAN
- Dr. Adrián Daneri Navarro, UDG
- Dra. Isabel Alvarado Cabrero, H. Oncología, CMN S. XXI, IMSS
- Dra. Alessandra Carnevale, INMEGEN
- Dra. Felicia Knaul de Frenk, *Tómatalo a Pecho A.C.*
- Dr. Jorge Gómez, Red US LNCRN, National Cancer Institute

#### Panel de Especialistas "Genómica y Política Pública de Cáncer de Mama en México"

Moderador: Dr. Pablo Kuri Morales, SPPS, SSA

- Dr. Xavier Soberón Mainero, INMEGEN
- Dr. Edward Trimble, Center for Global Health, NCI
- Dra. Susana Cerón Mireles, CNEGSR, SSA
- Dr. Gabriel O'Shea Cuevas, *Protección Social en Salud, SSA*
- Dip. Martha Lucía Micher Camarena, *Comisiones de Equidad y Género, y Salud*
- Dr. Roberto Tapia Conyer, ICSS
- Dr. Antonio Maffuz Aziz, FUCAM

#### Talleres:

- Casos de Cáncer de Mama en la era de la Genómica
- Análisis Comparado de Políticas Públicas de Cáncer de Mama

- Entrada libre
- Cupo limitado

Registro en:  
[diagnosticadelcancer.inmegen.gob.mx](http://diagnosticadelcancer.inmegen.gob.mx)

• Síguenos por:



www.  
INMEGEN  
.gob.mx



[boletin@amc.edu.mx](mailto:boletin@amc.edu.mx) [www.amc.mx](http://www.amc.mx)  
58-49-49-04, 58-49-55-22