

IV

GENÉTICA Y CÁNCER¹DRES. RUBÉN LISKER^{2, 3} Y CARLOS ZAVALA³

LAS CÉLULAS neoplásicas se caracterizan por la pérdida de los mecanismos normales de control de la división celular. Esta anomalía parece transmitirse de generación a generación, ya que las células descendientes de una célula maligna conservan todas las propiedades que las caracterizan como tales. El fenómeno ocurre no solamente en el organismo vivo, donde se podría argüir la existencia de alguna alteración general o localizada capaz de determinar en forma continua que algún tejido se malignice, sino que también ocurre *in vitro* y en cultivos de tejido, en los que se puede comprobar que, aún después de muchas generaciones, las células derivadas de una sola célula cancerosa mantienen todas sus propiedades anormales.¹ La transmisión de las características de malignidad de una generación celular a las subsecuentes sugiere que en este proceso está involucrado el material genético.

Clínicamente hay varios hechos que apoyan la participación del material hereditario en el fenómeno de malignidad.

Los más importantes son los siguientes:

1. Existen varios padecimientos malignos que se transmiten en forma mendeliana simple y cuyo control genético depende de la acción de un par de genes. De los que se señalan en la tabla 1, el mejor conocido es la poliposis intestinal familiar que se caracteriza por la presencia de numerosos pólipos adenomatosos en el colon y recto que aparecen habitualmente en la juventud y con el tiempo se malignizan.² El padecimiento se hereda con carácter dominante lo que indica que los hermanos e hijos de sujetos afectados tienen un 50% de probabilidades de tener el mismo padecimiento, por lo que todos los individuos con riesgo de padecer la enfermedad, deben ser examinados periódicamente a fin de que en la etapa en que los pólipos aún no se malignizan se realice el tratamiento quirúrgico adecuado, evitando así la aparición de cáncer en estos sujetos. Esta actitud de hacer medicina preventiva eficaz a nivel familiar, debe ser parte de la conducta médica habitual, no únicamente en padecimientos hereditarios, sino en todas las situaciones.

2. La frecuencia de padecimientos malignos, en particular la leucemia, en

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 18 de junio de 1969.

² Académico numerario.

³ Instituto Nacional de la Nutrición.

TABLA 1

ENFERMEDADES MALIGNAS O PRE-MALIGNAS HEREDADAS EN FORMA MENDELIANA SIMPLE

1. Poliposis familiar múltiple.
2. Síndrome de Gardner.
3. Xeroderma pigmentoso.
4. Retinoblastoma.
5. Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.
6. Adenomatosis endócrina múltiple.
7. Exostosis múltiples hereditaria.
8. Carcinoma baso-celular pigmentado múltiple.
9. Carcinoma tiroideo medular con amiloidosis, asociado a feocromocitoma.

sujetos con alteraciones cromosómicas congénitas, es muy superior a la de la población general (Tabla 2). En efecto, en el síndrome de Down o mongolismo, padecimiento en que existe un cromosoma 21 de más la frecuencia de leucemia es 20 veces mayor que en la población general.³ En otras triso-

TABLA 2

ASOCIACION ENTRE ANOMALIAS CROMOSOMICAS Y CANCER

1. La frecuencia de leucemia aguda en el síndrome de Down es 20 veces mayor que en la población general.
2. Hay evidencia sugestiva de que la frecuencia de leucemia o linfoma en la trisomía D y en el síndrome de Klinefelter, es superior a la esperada.
3. La frecuencia de anomalías cromosómicas en niños con leucemia aguda en remisión es muy superior a la esperada; 3 de 25 casos investigados.
4. Existen varios reportes de casos aislados en que se relata la asociación entre diferentes anomalías cromosómicas y leucemia.

mías, como la del grupo D y la del síndrome de Klinefelter, existe evidencia sugestiva, más no concluyente, de que contraen leucemia con frecuencia ma-

yor de la esperada.⁴⁻⁶ Además la frecuencia de anomalías cromosómicas en niños con leucemia aguda en remisión, es muy superior a la de la población general: 3 de 25 casos estudiados.

3. Existen varios padecimientos hereditarios en los que son frecuentes las alteraciones cromosómicas no específicas como rompimientos y arreglos diversos en los que la frecuencia de enfermedades malignas como la leucemia, el linfoma o tumores sólidos, parecen ser importantes (Tabla 3). En tal situa-

TABLA 3

ENFERMEDADES MALIGNAS EN PADECIMIENTOS HEREDITARIOS SIN ANOMALIA CUANTITATIVA DE LOS CROMOSOMAS

1. Hay aumento notable de la frecuencia de leucemia aguda en el síndrome de Bloom.
2. Aumento de leucemia aguda y tumores sólidos en el síndrome de Fanconi (anemia aplásica asociada a malformaciones óseas).
3. Aumento de neoplasias linforeticulares en niños con deficiencia inmunológica hereditaria: Ataxia teleangiectasis, Agamaglobulinemia congénita y el síndrome de Wiskott Aldrich.
4. En el síndrome de Chediak-Higashi se describe aumento en la frecuencia de linfoma.

ción se encuentra el síndrome de Bloom,⁷ caracterizado por poiquilodermia congénita y estatura corta; el síndrome de Fanconi,⁸ consistente en anemia aplásica congénita asociada a malformaciones óseas; la ataxia telangiectasia,⁹ caracterizada por deficiencia inmunológica, alteración cerebelosa y telangiectasias en la piel y el síndrome de Wiskott-Aldrich¹⁰ formado por la triada de deficiencia inmunológica, ec-

zema y púrpura trombocitopénica. Más aún, se ha demostrado que cultivos de fibroblastos procedentes de sujetos con síndrome de Fanconi son más susceptibles de transformación maligna por virus oncogénicos que los fibroblastos

TABLA 4

HEMIHIPERTROFIA CONGENITA Y NEOPLASIA MALIGNA

NEOPLASIA	HEMIHIPERTROFIA	
	<i>Ipsilateral</i> No. casos	<i>Contralateral</i> No. casos
Tumor de Wilms	11	6
Carcinoma adrenal	4	1
Neuroblastoma adrenal	1	0
Primario de hígado	3	1

procedentes de piel normal. No deja de ser interesante que el tipo de alteración¹¹ cromosómica descrita en estos individuos es muy parecida a la que se informa en sujetos expuestos a la acción de radiaciones ionizantes, conside-

teriores, no tiene anomalías cromosómicas.

4. Algunas enfermedades congénitas como la hemihipertrofia, se encuentran asociadas a alteraciones malignas¹³ con frecuencia mayor de la esperada (Tabla 4).

5. La frecuencia de leucemia en parientes cercanos de sujetos con anomalías cromosómicas diversas^{14, 15} es también superior a la esperada por azar (Tabla 5).

6. Aun cuando se desconoce el papel que tienen las alteraciones cromosómicas en los padecimientos malignos habituales, debe señalarse que, en todos los casos, sean tumores sólidos o leucemia, se describe la existencia de alteraciones cromosómicas importantes. Más aún, en una enfermedad maligna, la leucemia mieloide crónica, existe en la casi totalidad de los casos una alteración cromosómica específica, la del llamado cromosoma Filadelfia.¹⁶ Esta alteración consiste en la pérdida de una

TABLA 5

ASOCIACION DE ANOMALIAS CROMOSOMICAS Y LEUCEMIA EN FAMILIAS

<i>Tipo de leucemia</i>	<i>Anomalía cromosómica</i>
Hermanos afectados:	Mosaico XX/XXY
Linfocítica aguda	Síndrome de Down por translocación.
Linfocítica aguda	Síndrome de Down en 2 hermanos.
Linfocítica aguda	Síndrome de Down en 2 hermanos.
Aguda indiferenciada	Síndrome XXXXY en hijo y síndrome de
Otros familiares afectados:	Down en hermana y sobrina.
Linfocítica crónica (padre)	Síndrome de Down en algún niño.
Leucemia en familiares lejanos	

radas clásicamente como oncogénicas. Otra enfermedad hereditaria, el síndrome de Chediak-Higashi, tiene como complicación frecuente la aparición de linfoma,¹² pero a diferencia de los an-

porción de los brazos largos de un cromosoma del grupo G. En nuestra experiencia, en 33 de 35 enfermos estudiados, se demostró la existencia de esta anomalía. En los 2 casos nega-

tivos, el estudio en uno fue insatisfactorio desde el punto de vista técnico y en rigor no puede asegurarse que no existe la anomalía y el otro, tuvo un curso clínico poco usual, falleciendo al año de haberse hecho el diagnóstico. En la experiencia de otros investigadores,¹⁷ la ausencia de cromosoma Filadelfia en un sujeto con cuadro sugestivo de leucemia mieloide crónica es signo de mal pronóstico, tal como se observó en nuestro último caso. La constancia y especificidad del cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica hace suponer que tenga un papel etiopatogénico importante y que no sea simplemente un epifenómeno.

Por otro lado, hay menos evidencia del papel que juegan los factores hereditarios en cánceres más comunes como el de mama, estómago y otros. Pudiera únicamente mencionarse que el riesgo de padecer un tumor similar de los familiares en primer grado de sujetos con alguno de estos tipos de tumores, es algo mayor que el de la población general.¹⁸ Algunos estudios en gemelos mono y dizigóticos van de acuerdo con estos hechos, aun cuando existe discrepancia en la literatura al respecto.¹⁹⁻²¹ Finalmente debe señalarse también que existen varias familias descritas en que la propensión a padecer cánceres diversos parece ser muy superior a la de la población general.¹⁸ Un ejemplo lo constituye Napoleón Bonaparte, quien en 1821 falleció de cáncer gástrico al igual que sus tres hermanas, su hermano, su padre y un abuelo.

Los hechos mencionados hacen razonable pensar que existe relación entre anomalías cromosómicas, visibles o no y padecimientos malignos. Por otro lado, debemos aceptar que cuando menos en algunas enfermedades como el linfoma de Burkitt en los humanos o la leucemia en animales inferiores, se reconoce como agente etiológico probable a un virus.²² Además, está bien probado que *in vitro*, algunos virus son capaces de producir transformación maligna en forma constante.²³ Resulta tentador especular en cómo pueden ligarse ambos hechos, el aceptar que los virus pueden ser responsables de neoplasias malignas y el que los cromosomas tienen algo que ver en este fenómeno.

La infección de una bacteria por un virus llamado bacteriófago, puede traducirse en dos tipos de respuesta: 1) la respuesta lítica, en la que el bacteriófago se multiplica, forma nuevos virus y la célula es destruida liberándose las nuevas partículas; y 2) la respuesta lisogénica, en la que el bacteriófago no se multiplica sino que se convierte en lo que se llama un prófago y la bacteria sobrevive, convirtiéndose en una bacteria lisogénica, en la que el virus vive en un estado simbiótico con la bacteria. El estado de lisogenia se caracteriza, además, por ser transmisible de generación a generación y porque en un momento dado y mediante mecanismos diversos, puede lograrse que la bacteria lisogénica cambie su estado, se produzcan virus maduros dentro de ella y sea lisada.²⁴

Por mucho tiempo se desconoció cómo sobreviene el estado de prófago,

pero en la actualidad, se sabe que el virus es incorporado dentro del cromosoma de la bacteria y permanece allí mientras dura el estado lisogénico. En esta etapa, el prófago es funcionante y su cromosoma dirige la síntesis de diversas sustancias que pueden modificar el metabolismo de la célula huésped sin destruirla.

En cultivos de tejido humano se ha podido demostrar que la adición de ciertos virus oncogénicos a cultivos de fibroblastos produce dos grupos de respuesta: se multiplican dentro de la célula y la destruyen o bien producen transformación maligna. En este último caso no se reconocen partículas de virus en las células transformadas, pero es posible que estén incorporadas en el genoma de las células en forma similar al estado de lisogenia arriba descrito. Sin embargo, debe tenerse presente que existe una diferencia importante en el caso de las células transformadas por virus oncogénicos: nunca se ha logrado una reversión del supuesto estado de lisogenia, es decir, no se ha logrado que el virus se multiplique y destruya a las células, como dijimos es posible inducir en el caso de las bacterias lisogénicas. Esta diferencia es desde luego suficiente para considerar como no probado el que los virus producen transformación maligna por el mecanismo señalado, pero por otro lado, tampoco la descarta y los esfuerzos encaminados a ahondar en este posible mecanismo constituyen uno de los capítulos más estimulantes e importantes de la investigación médica actual.

Creemos nosotros, que aun cuando no se ha resuelto aún el enigma de la

etiología del cáncer, sí puede aceptarse que modificaciones en los cromosomas, ya sean de naturaleza hereditaria o adquirida, tienen relación con los cuadros neoplásicos y que es posible que los agentes virales, que se consideran como los probables responsables de la leucemia en el humano, actúen modificando la estructura cromosómica y por lo tanto, interfiriendo con las funciones metabólicas normales de la célula.

REFERENCIAS

1. Watson, J. D.: *Molecular biology of the gene*. Amsterdam, Benjamín, 1965.
2. Veale, A. M. O.: *Intestinal polyposis*. Eugen. Lab. Memoirs 40: 1, 1965.
3. Holland, W. W.; Doll, R. y Carter, C. O.: *Mortality from leukemia and other cancers among patients with Down's syndrome (mongols) and among their parents*. Brit. J. Cancer 16: 177, 1962.
4. Schade, H.; Schoeller, L. y Schultze, K. W.: *D-trisomie (Patau-Syndrom) mit kongenitaler myeloischer Leukämie*. Med. Welt. 50: 2690, 1962.
5. Mamunes, P.; Lapidus, Ph.; Abbott, J. A. y Roath, S.: *Acute leukaemia and Klinefelter's syndrome*. Lancet 2: 26, 1961.
6. Kemp, N. H.; Stafford, J. L. y Tanner, R. K.: *Acute leukaemia and Klinefelter's syndrome*. Lancet 2: 434, 1961.
7. German, J.: *Bloom's syndrome*. Proc. Congr. Hum. Genet. 3th, Chicago, 1966.
8. Bloom, G. F.; Warner, S.; Gerald, P. S. y Diamond, L. K.: *Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia*. New Eng. J. Med. 274: 8, 1966.
9. Peterson, R. D.; Kelly, W. y Good, R. A.: *Ataxia-telangiectasia. Its association with a defective thymus, immunologic deficiency disease and malignancy*. Lancet 1: 1189, 1964.
10. Ten Benschel, R. W.; Stadlan, E. M. y Krivit, W.: *The development of malignancy in the course of Aldrich syndrome*. J. Pediat. 68: 761, 1966.
11. Todaro, G. J. y Swift, M. R.: *Susceptibility of human diploid fibroblast strains to transformation by SV 40 virus*. Science 153: 1252, 1966.

12. Page, A. R.; Berendes, H.; Warner, J. y Good, R. A.: *Chediak-Higashi syndrome*. Blood 20: 330, 1962.
13. Miller, R. W.: *Relation between cancer and congenital defects in man*. New Eng. J. Med. 275: 87, 1966.
14. Baikie, A. G.; Buckton, K. E.; Court Brown, W. M. y Harnden, D. G.: *Two cases of leukaemia and a case of sex-chromosome abnormality in the same sibship*. Lancet 2: 1003, 1961.
15. Miller, O. J.; Berg, W. R.; Schmickel, R. D. y Tretter, W.: *Family with XXXXY male, leukaemic male, and two 21-trisomic mongoloid females*. Lancet 2: 78, 1961.
16. Nowell, P. C. y Hungerford, D. A.: *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia*. Science 132: 1497, 1960.
17. Krauss, S.; Sokal, J. E. y Sandberg, A. A.: *Comparison of Philadelphia chromosome-positive and negative patients with chronic myelocytic leukaemia*. Ann. Int. Med. 61: 625, 1964.
18. Lynch, H. T.: *Hereditary factors in carcinoma*. New York, Springer-Verlag, 1967.
19. Bush, T.; Clemmesen, J. y Nielsen, A.: *Twin studies and other genetical investigations in Danish Cancer Registry*. Brit. J. Cancer 2: 156, 1948.
20. Horvald, B. y Hauge, M.: *Heredity of cancer elucidated by study of unselected twins*. JAMA 186: 749, 1963.
21. Oliver, C. P. y Jackson, D., Sr.: *Cancer in twins*. Proc. Int. Congr. Genet. 9th Bellagio, 1953, p. 1249.
22. Dulbecco, R.: *Viruses in carcinogenesis*. Ann. Int. Med. 70: 1019, 1969.
23. Dulbecco, R.: *Transformation of cells in vitro by viruses*. Science 142: 932, 1963.
24. Stent, G. S.: *Molecular biology of bacterial viruses*. S. Francisco, Freeman, 1963.

V

ASPECTOS GENÉTICOS EN LAS ENFERMEDADES MENTALES¹DR. MARIO GONZÁLEZ-RAMOS²

EL MATERIAL de la herencia, representado en la especie humana por 46 cromosomas¹ y un número de genes aún no determinado, puede alterarse por errores en la división celular o por agentes físicos, químicos o biológicos; la mutación resultante, al romper la homeostasis genética, modifica la individualidad bioquímica, provocando muchas veces estados patológicos cuyos efectos se podrán manifestar en varias esferas del organismo, incluyendo natu-

ralmente el sistema nervioso central. A esas mutaciones nos referiremos en seguida al considerar algunos aspectos genéticos en las enfermedades mentales.

Mutaciones cromosómicas. Primero: La citogenética clínica ha demostrado: 1) que los gametos aneuploides son fértiles y forman cigotes anormales; 2) que cigotes inicialmente normales (desde el punto de vista cromosómico) pueden, por errores mitóticos, dar lugar a la formación de una o más estirpes celulares aneuploides; 3) que hasta el 90% de los embriones o fetos resultan-

¹ Trabajo de sección, presentado en la sesión ordinaria del 18 de junio de 1969.

² Académico numerario.