

EFFECTOS DELETEREOS DE ALGUNAS DROGAS Y MEDICAMENTOS SOBRE EL MATERIAL GENETICO¹

I

INTRODUCCION

RUBÉN LISKER²

DESDE hace tiempo se sabe que gran variedad de agentes son capaces de producir aberraciones cromosómicas visibles en células humanas, ya sea *in vivo* o *in vitro*, siendo los mejor conocidos las radiaciones ionizantes y algunos virus.¹ Las alteraciones observadas son de diferentes tipos: algunas simples como los llamados *gaps* o brechas y los rompimientos de una o ambas cromátides, y otras complejas como las translocaciones, inversiones, cromosomas dicéntricos o cuadrirradios. Por otra parte, debe mencionarse que los cambios más elementales, las mutaciones, no se reconocen al microscopio y es posible que ellas y los rompimientos simples tengan mayor significación biológica que las anomalías complejas, ya que estas últimas probable-

mente hacen imposible que la célula sobreviva y se multiplique. Las radiaciones y los virus pueden producir cambios tanto en las células somáticas como en las germinales, y la trascendencia es diferente. En efecto, si se dañan las células somáticas, existe peligro, cuando menos teórico, de que aparezcan neoplasias malignas o envejecimiento prematuro, y cuando el efecto es sobre las células germinales, el problema potencial es el de la teratogénesis.¹

La evidencia de que cambios cromosómicos adquiridos en las células somáticas, se relacionan con la aparición de neoplasias, es bastante vigorosa,¹ tanto en lo referente a las radiaciones como a los agentes virales. Parece existir relación estrecha entre la capacidad de producir tumores y la de inducir aberraciones cromosómicas, lo que sugiere que el daño genético es el camino por el que estos carcinógenos ac-

¹ Mesa Redonda presentada en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 12 de agosto de 1970.

² Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

túan. Por otro lado, en relación al efecto teratogénico de las aberraciones cromosómicas inducidas por radiaciones, existen pocos datos directos en el humano y la mayoría de las teorías y especulaciones se basan en observaciones hechas en animales inferiores y en unos cuantos estudios epidemiológicos en el hombre.² La evidencia es aún más pobre en relación a que los agentes virales produzcan malformaciones congénitas a través de daño genético.

Más recientemente, han aparecido informes en la literatura señalando que algunos agentes químicos son también capaces de inducir alteraciones en los cromosomas, y ello se ha usado como índice de su posible capacidad carcinogénica, mutagénica y teratogénica, sin que en realidad exista información definitiva de que tal capacidad de producir rompimientos cromosómicos, sea un parámetro toxicológico adecuado. Las drogas o medicamentos han mostrado actividad "cromosómica" a diferentes niveles y de algunos se conoce algo de su mecanismo de acción. Las hidrazinas antidepresivas y la isoniazida son capaces de inactivar *in vitro* al DNA derivado del *Bacillus subtilis*.³ Ciertos psicotrópicos, como la clorpromazina y la perfenazina,⁴ algunos anticonvulsivantes⁵ y varias drogas antineoplásicas, como la mostaza nitrogenada y la 6-mercaptopurina,⁶ inducen rompimientos cromosómicos *in vivo* e *in vitro* en células humanas, y el metotrexate produce estas alteraciones únicamente *in vitro*. El ciclamato sódico, sustancia particularmente importante

por el gran número de individuos que la consumen, producen rompimientos cromosómicos *in vitro* en células humanas⁸ e *in vivo* en células somáticas y germinales de animales inferiores.⁹ El ácido lisérgico produce aberraciones en los cromosomas de las células somáticas de humanos, tanto *in vivo* como *in vitro*¹⁰ y existe alguna evidencia sugestiva de que posea efecto teratogénico en ratones.

La importancia potencial que tiene para nuestra especie el hecho de que drogas y medicamentos sean capaces de producir daño genético, motivó que la Corporación decidiera realizar la presente mesa redonda, con el objeto de hacer un análisis crítico de este problema, poniendo énfasis en las dos sustancias más investigadas, el ácido lisérgico y el ciclamato de sodio. Además, se revisará con particular atención, el significado clínico y biológico que tienen los rompimientos cromosómicos inducidos en el ser humano.

REFERENCIAS

1. Nowell, P.: *Biological significance of induced human chromosome aberrations*. Fed. Proc. 28: 1797, 1969.
2. Uchida, I. y Curtis, E.: *A possible association between maternal radiation and mongolism*. Lancet 2: 848, 1961.
3. Freese, E.; Sklarow, S. y Bartz-Freese, E.: *DNA damage caused by antidepressant hydrazines and related drugs*. Mutation Res. 5: 343, 1968.
4. Nielsen, J.; Friedrich, V. y Tsubel, T.: *Chromosome abnormalities in patients treated with chlorpromazine, perphenazine, and lysergide*. Brit. Med. J. 3: 634, 1969.
5. Ayraud, N.; Kermarec, J. y Martinon, J.: *Effect cytogénétiques des médicaments anticonvulsivants*. Ann. Génét. 11: 253, 1968.
6. Nasjleti, C. y Spencer, H.: *Chromoso-*

- me damage and polyploidization induced in human peripheral leukocytes in vivo and in vitro with nitrogen mustard, 6-Mercaptopurine, and A-649.* Cáncer Res. 26: 2437, 1966.
7. Voorhess, J.; Jansen, M.; Harrel, R. y Chakrabarti, S.: *Cytogenetic evaluation of methotrexate treated psoriatic patients.* Arch. Derm. 100: 269, 1969.
 8. Stone, D.; Lamson, E.; Chang, Y. y Pickering, K.: *Cytogenetic effect of cyclamates on human cells in vitro.* Science 164: 568, 1969.
 9. Legator, M.; Palmer, K.; Green, S. y Peterson, K.: *Cytogenetic studies in rats of cyclohexylamine, a metabolite of cyclamate.* Science 165: 1139, 1969.
 10. Hungerford, D.; Taylor, K.; Shagass, Ch.; LaBadie, G.; Balaban, G. y Paton, G.: *Cytogenetic effects of LSD 25 therapy in man.* J. A. M. A. 206: 2287, 1968.

II

EL PROBLEMA DE LA DIETILAMIDA DEL ACIDO LISERGICO (LSD)

SALVADOR ARMENDARES¹

SE SABE que algunos factores ambientales inducen modificaciones en los cromosomas humanos. Estos factores pueden ser de tres clases: físicos, químicos y biológicos.¹ En términos generales, las anomalías cromosómicas producidas por estos factores son de dos tipos: en el número de los cromosomas y en la estructura de los mismos. Los cambios estructurales observados pueden ser de distintos tipos, dependiendo del estadio del ciclo en que se encuentre la célula y el momento en que ésta se observe después de ser expuesta a un agente mutagénico. Las anomalías estructurales más fre-

cuentes y que han sido utilizadas para valorar el efecto que tienen sobre los cromosomas los agentes mutagénicos son las "brechas"* que pueden abarcar una cromátide (brecha de cromátide), o ambas (isobrecha), los rompimientos de cromátides, los intercambios de cromátides, los fragmentos acéntricos, las pérdidas o "delecciones" de material genético, las inversiones, los cromosomas anulares y los cromosomas dicéntricos. Anomalías idénticas a las mencionadas pueden observarse en linfocitos de sangre periférica de individuos que no han sido expuestos indebidamente a radiación o a otras formas conocidas de mutágenos ambientales, pero la frecuencia de estas anomalías es muy variable. Una de las causas asociadas con esta variación es la dificultad de distinguir entre las lesiones acromáticas o

¹ Académico numerario. Departamento de Investigación Científica y Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

* Llábase "brecha" a lo que en idioma inglés se denomina *gap*.