

# Genética y cáncer

## I. Aspectos clínicos

ALESSANDRA CARNEVALE\*\*

### Introducción

Durante largo tiempo la investigación acerca del cáncer estuvo enfocada principalmente hacia la búsqueda de carcinógenos ambientales, y se puso poca atención a la posibilidad de que el genoma humano (o cuando menos algunos genes en algunos sujetos) pudieran estar comprometidos en la génesis de las neoplasias.

Sin embargo, la evidencia apoya las hipótesis de que *el cáncer es esencialmente una enfermedad genética*, ya que los cambios genómicos son críticos durante la transformación de una célula normal en una neoplásica, y de que *el cáncer tiene su propia genética*, porque hay factores hereditarios que pueden influir sobre la probabilidad de que ocurran los cambios genómicos, o de que una célula neoplásica origine un cáncer. En la actualidad una de las tareas principales de la genética aplicada al cáncer es descubrir las alteraciones genómicas responsables de la transformación neoplásica y determinar de qué manera estas alteraciones producen la insensibilidad de las células a los mecanismos normales que controlan la proliferación y la diferenciación celular.

A la luz de los conocimientos más recientes las enfermedades genéticas pueden ser clasificadas en las categorías siguientes:<sup>1</sup>

1) Enfermedades producidas por cambios genéticos en las células germinales que constituyen las formas convencionales de padecimientos genéticos, y que a

su vez se dividen en mendelianas, cromosómicas y multifactoriales.

2) Enfermedades que obedecen a cambios genéticos en las células somáticas que comprenden la mayor parte de las neoplasias, quizás algunas enfermedades autoinmunes y los fenómenos del envejecimiento.

3) Enfermedades debidas a la suma de una mutación germinal y de una somática, entre las cuales el ejemplo mejor conocido es el retinoblastoma hereditario, para cuyo desarrollo se requiere de la mutación de ambos alelos del gen Rb; una mutación es germinal y la otra es somática. Es posible que las enfermedades hereditarias que predisponen al cáncer, y algunas neoplasias familiares, sean de este tipo.

A pesar de que todos los aspectos que se refieren a la genética y el cáncer están íntimamente relacionados para fines prácticos, y debido a que cada uno es muy amplio y especializado, se pueden dividir en tres grandes áreas: a) los aspectos clínicos, b) la citogenética y el cáncer y c) los oncogenes y los antioncogenes.

### Aspectos clínicos

Estos se refieren a los estudios familiares y a las enfermedades genéticas que, como parte de sus manifestaciones clínicas, tienen la predisposición al cáncer.

### Estudios familiares

Desde hace tiempo se ha observado la agregación familiar de algunos tipos de cáncer. Sin embargo, es importante distinguir la agregación familiar por factores

Seminario presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 22 de mayo de 1991.

\* Académico numerario.

Instituto Nacional de Pediatría.

genéticos de aquella debida a factores ambientales, como son la exposición a un mismo agente carcinógeno, un mismo estilo de vida o bien la simple coincidencia.

En relación con los factores genéticos, los estudios de Lynch,<sup>2,3</sup> sobre todo en cáncer de mama, y los de Lovett<sup>4</sup> acerca del cáncer de colon, han demostrado que si bien en la mayoría de los casos estas neoplasias son esporádicas, existen familias cuya predisposición a desarrollar cáncer se hereda de una generación a otra. También se ha observado que en unas familias la tendencia es tejido-específica, es decir, lo que se hereda es la proclividad a desarrollar cáncer de mama o bien cáncer de colon, mientras que en otras se transmite la predisposición a desarrollar diferentes tipos de neoplasias; a esto último se le ha denominado síndrome de cáncer familiar.<sup>5,6</sup>

Así, el síndrome de cáncer familiar tiene características peculiares:

- a) las neoplasias son diferentes en los distintos miembros de la familia (mama, ovario, endometrio, colon, piel, estómago);
- b) aparece en edades más tempranas de lo habitual para la neoplasia esporádica;
- c) el tumor es multicéntrico y, si el órgano es par, con frecuencia se presenta en forma bilateral;
- d) las personas afectadas desarrollan múltiples tumores primarios con mayor frecuencia que la población general;
- e) más de 25 por ciento de los descendientes están afectados; y
- f) el análisis de los árboles genealógicos muestra una transmisión autosómica dominante con penetrancia de 60 por ciento.<sup>7</sup>

El diagnóstico del síndrome puede ser difícil, por razones tales como la muerte de familiares clave en el árbol genealógico antes de llegar a la edad de riesgo para el cáncer, que el paciente índice sea adoptivo y no conozca a sus parientes biológicos, la penetrancia incompleta del genotipo, que el caso índice represente una mutación *de novo*, o bien que los datos obtenidos por interrogatorio no sean confiables. Sin embargo, una de las razones más frecuentes por las que no diagnostica el síndrome es la falta de conocimiento del médico acerca del papel que juegan los factores hereditarios en la etiología del cáncer, como lo demuestra una familia recién descrita por Lynch y colaboradores.<sup>8</sup> En ella, y durante décadas, se consideró la poliposis múltiple familiar como el único factor de riesgo genético

para el cáncer de colon, y sólo después de un estudio genético metucioso se observaron las características del síndrome de cáncer familiar (Lynch II). En cinco generaciones se identificaron las personas con alto riesgo y se programó la vigilancia de todos los órganos blancos en cada una de ellas.

El cáncer de ovario es otro ejemplo de neoplasia en la que se deben tomar en cuenta las formas familiares, que son de tres tipos: con predisposición sitio-específica para cáncer de ovario, familias con cáncer mamario y el síndrome de Lynch II o síndrome de cáncer familiar.<sup>9</sup> En los tres tipos de predisposición la forma es autosómica dominante, pero el asesoramiento a los miembros de la familia varía según el diagnóstico, pues las presuntas neoplasias pueden variar, y por ello la vigilancia de sujetos con alto riesgo también cambia.

En consecuencia, cuando hay sospecha de cáncer familiar se impone elaborar un árbol genealógico lo más preciso posible, identificar a las personas en riesgo, proporcionar asesoramiento genético, utilizar los marcadores genéticos disponibles para identificar a los miembros de la familia que hayan heredado la predisposición, seleccionar el tipo de tratamiento más adecuado para los afectados, vigilar estrechamente a los sujetos en riesgo y proponer medidas profilácticas.<sup>10</sup>

La hipótesis de que la susceptibilidad al cáncer se hereda en forma dominante, y que eventos mutacionales somáticos subsecuentes causan las lesiones iniciales y su posterior progreso hacia la malignidad, ha sido demostrada en el cáncer de colon, en el de mama y en el melanoma maligno hereditarios.<sup>11-13</sup> Estos, así como los pólipos adenomatosos, la hiperplasia atípica de los conductos y los nevos displásicos familiares, representan el primer estadio de la misma susceptibilidad genética que puede evolucionar hacia la malignidad. Por lo tanto, la identificación oportuna de estas lesiones de alto riesgo en ausencia de una masa tumoral maligna, permite asesorar a las personas susceptibles.

Cuando el problema se aborda a través de un estudio epidemiológico, como el de Ottman y col,<sup>14</sup> se observa que cuando una mujer presenta cáncer de mama bilateral antes de los 40 años, sus hermanas están en riesgo de desarrollar la neoplasia diez y media veces más que la población general. En cambio si desarrolla un cáncer mamario unilateral entre los 51 y los 64 años, la probabilidad en las hermanas es 1.4 veces del riesgo para la población general. Esto apoya la hipótesis de la probable condición hereditaria del cáncer de mama, cuando es bilateral y se presenta en forma temprana.

## Enfermedades genéticas que predisponen al cáncer

Desde hace tiempo se sabe de diversas enfermedades cromosómicas o mendelianas bien caracterizadas que predisponen al cáncer. Por ejemplo, entre las cromosómicas en el síndrome de Down hay proclividad hacia la leucemia, y en el síndrome de Klinefelter XXY la hay hacia el cáncer de mama.<sup>7</sup>

Por otra parte, diversas enfermedades mendelianas autosómicas dominantes y recesivas, y algunas ligadas al cromosoma X, tienen esta característica. Así, entre los padecimientos autosómicos dominantes, la neurofibromatosis tipo 1 causa manchas color café con leche, neurofibromas, alteraciones esqueléticas, a veces convulsiones, y cursa con tumores del sistema nervioso central con degeneración de los neurofibromas en neurofibrosarcomas, y también con otras neoplasias. La esclerosis tuberosa se caracteriza por angiofibromas faciales, manchas lanceoladas hipocrómicas y hematomas en diferentes órganos, que en ocasiones también muestran cambios malignos. El síndrome de Peutz Jeghers cursa con manchas hiperocrómicas en labios y mucosas, poliposis intestinal con frecuente degeneración maligna y neoplasias en otros órganos.<sup>15</sup>

Entre las enfermedades autosómicas recesivas hay algunas particularmente interesantes: la anemia de Fanconi, la ataxia telangiectasia, el xeroderma pigmentoso y el síndrome de Bloom.<sup>16</sup> En ellas se observa inestabilidad cromosómica, es decir, los estudios cromosómicos muestran rupturas y rearrreglos con frecuencia significativamente más alta que en los sujetos normales. En la ataxia telangiectasia y en el síndrome de Bloom hay algún tipo de inmunodeficiencia, en la xeroderma pigmentosa se ha demostrado un defecto en la reparación del ADN, y tanto en la anemia de Fanconi como en la ataxia telangiectasia se sospechan defectos en la reparación del ADN. Además, se ha observado una hipersensibilidad a algunos agentes carcinógenos, por ejemplo: las radiaciones ultravioleta en la xeroderma pigmentosa, los rayos X en la ataxia telangiectasia y los agentes quelantes como la mitomicina C y el diépoixibutano en la anemia de Fanconi.<sup>17</sup>

Estas características (inestabilidad cromosómica, fallas en la vigilancia inmunológica, defectos en la reparación del ADN e hipersensibilidad a agentes carcinógenos), ya sea en forma separada o en asociación, se relacionan seguramente con la predisposición al cáncer que presentan los sujetos afectados, y quizás los familiares heterocigotos para los genes que producen estos padecimientos.

La lista de padecimientos hereditarios que entre sus manifestaciones clínicas tienen la predisposición al cáncer es larga, y sería imposible comentar acerca de todas ellas en esta ocasión. Sin embargo, es obvio que el médico debe tener presente esta predisposición y orientar a los integrantes de una familia en riesgo.

## Referencias

1. McKusick VA. The morbid anatomy of the human genome. A review of gene mapping in clinical medicine (last of four parts). *Medicine* 1988; 67: 159-177.
2. Lynch HT, Krush AJ. Genetic predictability in breast cancer risk. *Arch Surg* 1971; 103: 84-88.
3. Lynch HT. Genetics, etiology and human cancer. *Preven Med* 1980; 9: 231-243.
4. Lovett E. Familial cancer of the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1976; 63: 19-22.
5. Meeklin JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1980; 29: 160-164.
6. Albano WA, Recabren JA, Lynch HT, Campbell AS, Mailliard JA, Organ CH et al. Natural history of hereditary cancer of breast and colon. *Cancer* 1982; 50: 360-363.
7. Schimke RN. Cancer genetics. En: Emery AE, Rimoin DL (eds): *Principle and practice of medical genetics*. Edinburgo: Churchill Livingstone, 1983: 1401.
8. Lynch HT, Bronson EK, Strayhorn PC, Smyrk TC, Lynch JF y Ploetner EJ. Genetic diagnosis of Lynch syndrome II in an extended colorectal cancer-prone family. *Cancer* 1990; 66: 2233-2238.
9. Lynch HT, Watson P, Chhanda B et al. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age of diagnosis. *Cancer* 1991; 1460-1466.
10. Chaganti R, Gorman J. *Genetics for clinical oncology*. New York: Oxford University Press, 1985.
11. Knudson AG. Genetics of human cancer. *Ann Rev Genet* 1986; 23: 251.
12. Skolnick MH, Cannon-Labright LA, Goldgar DE, Ward JH, Marshall CJ, Schumann GB et al. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds. *Science* 1990; 250: 1715-1720.
13. Bale SJ, Chakravarti A and Greene MH. Cutaneous malignant melanoma and familial dysplastic nevus: evidence for autosomal dominance and pleiotropy. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 188-196.
14. Ottman R, Pike MC, King MC, Casagrande JT, Henderson BE. Familial breast cancer in a population-based series. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 15-21.
15. McKusick VA. *Mendelian inheritance in man*. 8th. Ed. Baltimore: John Hopkins University Press, 1988.
16. Cohen MM, Leshy HP. Chromosome instability syndromes. *Adv Hum Genet* 1989; 18: 43-149.
17. Frías S, Carnevale A, Del Castillo V. Diagnóstico de Anemia de Fanconi en Linfocitos expuestos a Mitomicina C. *Rev Invest Clin (Mex)* 1984; 36: 219-224.

## II. Citogenética y cáncer

FABIO SALAMANCA GOMEZ\*

El estudio de los cambios cromosómicos en las neoplasias ha permitido avanzar en el entendimiento del fenómeno de la transformación maligna, y descubrir alteraciones citogenéticas útiles para el diagnóstico y el pronóstico de las entidades neoplásicas. De igual manera, el conocimiento reciente de los oncogenes, los anti-oncogenes o genes supresores y su funcionamiento, abre alentadoras perspectivas para la prevención y el tratamiento del cáncer.<sup>1</sup>

Con el desarrollo de la citogenética se reconoce una elevada frecuencia de cáncer en los pacientes con anomalías cromosómicas constitucionales. Los niños con síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), padecen leucemia aguda diez a quince veces más que los sujetos normales de la misma edad; pacientes con síndrome de Klinefelter (47,XXY) desarrollan cáncer mamario con una frecuencia similar a las mujeres normales; los pacientes con síndrome de disgenesia gonadal mixta<sup>2</sup> cuyo cariotipo es 45,X/46,XY ó 46,X,dic(Yq) —lo que significa cromosoma Y dicéntrico (con dos centrómeros) por anomalía de las cromátides—, o los que presentan disgenesia gonadal XY, desarrollan neoplasias del tipo gonadoblastoma o disgerminoma.

Por otra parte, las células malignas muestran anomalías del número o de la estructura de los cromosomas. Para la clasificación de estas alteraciones es útil tener en cuenta algunas definiciones.

*Clona* es una población celular derivada de una célula progenitora simple. El origen clonal se infiere cuando las células tienen la misma o muy similar anomalía cromosómica. En general se acepta que existe una clona cuando dos o más células tienen la misma aberración estructural o presentan el mismo cromosoma supernumerario. Cuando la aberración implica la pérdida de un cromosoma, el cambio debe estar presente cuando menos en tres metafases.

*Número modal* es el número cromosómico más frecuente en la población de células tumorales.

*Línea o estirpe celular* es la constitución cromoso-

sómica más frecuente, teniendo en cuenta tanto alteraciones estructurales como numéricas. Cualquier variación de la clona principal es una sublínea.

Es característico encontrar variaciones en el número de cromosomas de las células tumorales: aumento (hiperdiploidía), o disminución (hipodiploidía); las células pseudodiploides contienen un número cromosómico aparentemente normal pero presentan aberraciones estructurales, como rompimiento de fracturas, fragmentos acéntricos, cromosomas marcadores, cromosomas marcadores de apariencia bizarra, cromosomas "diminutos", dicéntricos o en anillo. También suele observarse el fenómeno de la endoreduplicación, cuando los cromosomas se duplican pero no se separan.

El aporte más significativo de la citogenética en este campo es, sin duda, haber demostrado alteraciones cromosómicas específicas en las neoplasias. Estas alteraciones no sólo se han descrito en leucemias y linfomas sino también en tumores sólidos, y resultan de gran utilidad para establecer el diagnóstico y pronosticar la evolución.

A la primera aberración cromosómica descrita en las leucemias (1960), Nowell y Hungerford<sup>3</sup> la llamaron cromosoma Philadelphia o Ph. Se encuentra en cerca de 85 a 90 por ciento de los casos con leucemia mieloide crónica. Las técnicas de bandas desarrolladas por Rowley<sup>4</sup> demuestran de manera inequívoca, a diferencia de lo inicialmente supuesto, que esta alteración es una translocación del brazo largo del cromosoma 9. Por ende, en la nomenclatura actual se inscribe como t(9;22)(q34;q11). Los pacientes con cromosoma Philadelphia (Philadelphia positivos) tiene mejor pronóstico que los que carecen de él (Philadelphia negativos); los primeros alcanzan sobrevividas de hasta cinco o seis años con los esquemas terapéuticos actuales, mientras que en los segundos la sobrevivida es menor de un año.

El estudio cromosómico también es útil para predecir cuándo aparece la fase blástica de la leucemia mieloide crónica, pues previo a los síntomas se identifican las alteraciones propias de un patrón de evolución clonal.<sup>5</sup> Estas pueden consistir en trisomía del cromosoma 8, presencia de cromosoma Philadelphia doble, isocromosoma de brazos largos del 17 (i(17q)) o, en el caso del cromosoma 19, trisomía.

La distribución geográfica de estas aberraciones cromosómicas es notable. Así, la trisomía 8 varía de 76 por ciento en Japón a 21 por ciento en Nueva York; el i(17q) de 7 por ciento en Suecia a cerca de 30 por ciento en la Unión Soviética, y el doble cromosoma Philadelphia de 7 por ciento en la Unión Soviética

\* Académico numerario.

Jefe de la Unidad de Investigación Clínica en Genética Humana, Jefatura de Investigación, y Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

a 54 por ciento en Francia.<sup>6</sup> Estas cifras pueden obedecer a diferencias en susceptibilidad o exposición ante agentes genotóxicos, al uso de diferentes drogas citotáticas o a distintos criterios de referencia para estudio. La reubicación del oncogén Abelson que implica el rearrreglo del cromosoma Philadelphia, se trata más adelante en este simposio.

La leucemia aguda no linfocítica (LANL) se presenta con mayor frecuencia entre la quinta y sexta década de vida, y se caracteriza por abundantes células precursoras inmaduras, no linfocíticas, en médula ósea y sangre periférica. El grupo Franco-Americano-Británico (FAB)<sup>1</sup> ha fijado los criterios de clasificación.

Aproximadamente la mitad de pacientes con LANL presentan alteraciones cromosómicas identificables (Cuadro I). Llama la atención cómo las aneuploidías +8, -7, y -5 se encuentran en porcentajes más o menos similares en todos los subgrupos, y cómo algunas alteraciones estructurales contribuyen a definirlos. Esto sucede con la translocación t(8;21) en el M2, la translocación t(15;17) en casi 100 por ciento de los casos del grupo M3, la inversión o la delección 16 en el M4, y la delección o la translocación (11q) en el M5.

La translocación 8:21 es más frecuente en pacientes jóvenes y muy rara después de los 50 años; esta es la aberración citogenética más común en niños con

LANL. En la leucemia aguda promielocítica (M3) — caracterizada por la tríada: predominancia de promielocitos en la médula ósea, hipofibrinogenemia y tendencia hemorrágica —, el rearrreglo cromosómico específico es la t(15;17) (q22;q11). La incidencia de coagulación intravascular diseminada es lata en estos pacientes.

En la medida en que mejoran los tratamientos en la LANL el estudio de las alteraciones cromosómicas cobra mayor utilidad como herramienta pronóstica. Los mayores porcentajes de remisión completa se han obtenido en las alteraciones t(8;21) y +21. Larson y colaboradores<sup>7</sup> han encontrado recientemente que ocurre lo mismo con la inversión.<sup>16</sup> En contraste, los pacientes con hiperdiploidías o con anomalías del cromosoma 7 (solos o combinadas con las del cromosoma 5),<sup>8</sup> obtienen las respuestas más pobres.

La remisión completa en pacientes con LANL *de novo* se puede estimar en cerca de once meses. Sin embargo, si se compara cuánto tiempo dura la remisión en los pacientes que sólo tienen células normales (13 meses) con los que presentan solamente cariotipos anormales (3 meses), la diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0.008$ ). La sobrevida también es mayor en los primeros pacientes (10 meses) que en los segundos (4 meses), con únicamente cariotipos normales. Con relación a las que cursan con alteraciones específicas, la sobrevida más prolongada corresponde a la t(8;21) y la de menor duración a las monosomías de los cromosomas 5 y 7 y a las hiperdiploidías. Sin embargo, el tratamiento intenso prolonga las sobrevidas precisamente a las aneuploidías del cromosoma 7 y a la translocación t(15;17). Esto indica que el impacto de los rearrreglos citogenéticos depende en gran medida del tipo de tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos se caracterizan por hiperclerularidad en la médula ósea con pancitopenia periférica. Aproximadamente cuarenta por ciento de los pacientes desarrollan LANL y el resto presenta un curso más benigno. Por su complicación con leucemia estos síndromes también se denominan síndromes preleucémicos.

Las aberraciones cromosómicas más frecuentes son la delección 5q-, la monosomía 7 (-7) y la trisomía 8 (+8), como se muestra en el Cuadro II. La delección 5q- es intersticial, con puntos de ruptura en q12-14 y en q31-33, y se asocia con anemia macrocítica refractaria y resistente a terapia, principalmente en mujeres.

Los desórdenes mieloproliferativos crónicos incluyen la policitemia vera, la mielofibrosis idiopática, tam-

Cuadro I. ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS MÁS FRECUENTES EN LA LEUCEMIA AGUDA NO LINFOCÍTICA (LANL)

Grupo	Alteración Citogenética	Frecuencia
M1	-7	17
	+8	13
	del(5q)	10
	-5	9
	t(9;22)(q34;q11)	9
M2	t(8;21)(q22;q22)	38
	-7	11
	+8	11
	del(5q)	9
M3	t(15;17)(q22;q11)	95
M4	inv. del. t(16)(p13 y q22)	26
	+8	15
M5	-7	11
	del. t(11q)(q25)	30
	+8	26
M6	-7	26
	+8	14
	del(5q9)	14
	-5	11
	Frecuentes aberraciones complejas	
M7	Pocos casos estudiados	

Cuadro II. ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN SÍNDROMES MIELODIS-PLÁSICOS\*

Entidad	Alteraciones cromosómicas					
	5q-	-5	-7	+8	del(11q)	del(12p)
Anemia refractaria	70	5	5	15	5	5
Anemia sideroblástica	30	5	5	25	20	5
Anemia refractaria con blastos	30	10	30	10	10	10
Leucemia crónica mielomonocítica (LOM)	5	5	20	20	5	15

\* Las frecuencias aparecen en por cientos

bién conocida como fibrosis con metaplasia mieleide, y la trombocitemia esencial. Desde luego, la leucemia mieleide crónica figuraría en este grupo; sus alteraciones citogenéticas se trataron en párrafos precedentes.

La policitemia vera se presenta principalmente hacia la sexta década de la vida y se caracteriza por una producción excesiva de células de la serie roja que produce eritrocitosis. El curso es generalmente benigno y la sobrevida es mayor de diez años. Aproximadamente 20 por ciento de los pacientes presentan alteraciones cromosómicas, las más comunes son la delección 20q-con punto de rompimiento en q12(9), las trisomías 8 y 9, la delección 13q- (q13-q31) y la trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 1 (q22-qter).

La mielofibrosis idiopática se caracteriza por fibrosis de la médula ósea con hematopoyesis extramedular ósea, metaplasia mieleide con anemia y poiquilocitosis concomitantes. La mayoría de los pacientes son mayores de 60 años y entre 10 y 15 por ciento desarrollan LANL. Las alteraciones cromosómicas semejan el cuadro de la policitemia vera, sólo que su frecuencia es diferente. En orden decreciente corresponden a rearrreglos del cromosoma 1 (q21-q32), monosomía del cromosoma 7, trisomía de los cromosomas 8 y 9, delección 13q- y delección 20q-.

La trombocitemia esencial es una entidad rara que se caracteriza por tromboembolias y fenómenos hemorrágicos. La mayoría de los pacientes tienen cariotipo normal, pero algunos presentan un cromosoma marcado 21q-.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es más común en niños que en adultos y su mayor frecuencia se encuentra entre los tres y cinco años de edad. Por lo menos 70 por ciento de los pacientes con LAL tienen anomalías citogenéticas que, como en el caso de las leucemias mieloides, muestran una distribución no al azar y tienen utilidad para la clasificación diagnóstica y para establecer el pronóstico. Las alteraciones más importantes se incluyen en el cuadro III.

Cuadro III. ANORMALIDADES ESTRUCTURALES CROMOSÓMICAS EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica (LAL)

Anormalidad	Tipo de leucemia	
	Inmunofenotipo	Morfología
t(1;11)(p32;q23)	LAL-preB	L1
t(1;19)(q23;13)	LAL-preB	L1
t(2;8)(p12;q24)	LAL-B	L3
t(4;11)(q21;q23)	LAL-Tempr-preB	L1, L2
del(6q)(q21)	LALAC	L1, L2
t(8;14)(q24;q11)	LAL-B	L3
t(8;22)(q24;q11)	LAL-B	L3
del(9p)(p21)	LAL-T	L1, L2
t(9;22)(q34;11)	LAL-Tempr-preB	L1, L2
t(10;14)(q24;q11)	LAL-T	L1, L2
t(11;14)(p13;q11)	LAL-T	L1, L2
del(12p)(p12)	LALAC	L1, L2
del(14)(q11)	LAL-T	L1, L2

La tasa de remisión completa es 78 por ciento, más alta en niños (91 %) que en adultos (65 %). En los niños la t(9;22) tiende a disminuir la tasa de remisión completa. Los pacientes con cariotipo normal o con hiperdiploidía con más de 50 cromosomas presentan las tasas de remisión más altas.

Las remisiones más breves con sobrevida más corta ocurren en pacientes con t(4;11) y t(8;14). También los pacientes con hipodiploidías, con la t(9;22) y con la alteración 14q+ logran sobrevidas cortas.

Con relación a los cambios numéricos en LAL, las trisomías más frecuentes son las de los cromosomas 21, 6, 8 y 18; y las monosomías del 7 y el 20. Hay un grupo de pacientes que tienen un número modal cromosómico cercano al haploide, entre 26 y 28, que presentan mal pronóstico; cerca de 15 por ciento tienen un número modal hiperdiploide, con más de cincuenta cromosomas, que ofrecen un pronóstico mejor.<sup>10</sup> Por supuesto, el diagnóstico citogenético no es el único factor pronóstico de importancia en LAL. También se debe tomar en consideración la edad, la cuenta leucocitaria, el porcentaje de blastos en sangre periférica, la morfología celular y el inmunofenotipo, el compromiso del sistema nervioso central y si existe tumor mediastinal.

En las enfermedades linfoproliferativas crónicas el hallazgo característico es la proliferación maligna y la acumulación de células linfocíticas relativamente maduras, tanto en médula ósea como en sangre periférica. La mayoría son de evolución crónica pero algunos subtipos tienen muy mal pronóstico a corto plazo.

En este grupo existen enfermedades tanto de la línea B como de la línea T. Las de la línea B son la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia prolinfocítica (LPL), la leucemia de células "peludas" (LCP), la macroglobulinemia de Waldenström, la leucemia de células plasmáticas (LCP) y el mieloma múltiple. En la línea T se encuentran la leucemia del adulto, la de células T (LAT), el linfoma cutáneo de células T, el síndrome de Sezary y las micosis fungoides.

El estudio citogenético es más difícil en estas entidades, porque la actividad mitótica espontánea es escasa y sólo hasta muy recientemente hay mitógenos específicos para la estirpe de las células B, que constituyen el grupo de mayor frecuencia. Los rearrreglos cromosómicos más frecuentes aparecen en el cuadro IV.

Cuadro IV. ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN LAS ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Tipo	Alteración	Frecuencia (%)
De células B		
Leucemia linfocítica crónica	+12	30
	t(11;14)(q13;q32)	25
Leucemia prolinfocítica	t(11;14)(q13;q32)	50
	del(12)(p13)	15
Leucemia de células "peludas"	del(3)(p13)	10
	t(11;14)(q13;q32)	30
Mieloma múltiple	15q-	15
	t(11;14)(q13;q32)	50
Leucemia de células plasmáticas	14q+	30
	t(11;14)(q13;q32)	70
	14q+	50
De células T		
Leucemia linfocítica crónica	inv(14)(q11q32)	40
	t(14;14)(q11)	30
Leucemia del adulto	t(14;14)(q11;q32)	25
	t(14;14)(q11)	20
	del(6q)(q15 ó q21)	20
Leucemia prolinfocítica	14q+(q32)	50
Linfomas cutáneos	t(11;14)(q13;q32)	30
Síndrome de Sezary	t(11;14)(q13;q32)	10

La trisomía 12 ocurre en cerca de la tercera parte de los casos que muestran anomalías cromosómicas, seguidas por un cromosoma marcador 14q+ debido habitualmente a la t(11;14)(q13;q32), que también se encuentra presente en el mieloma múltiple y en la leucemia de células plasmáticas.

Se ha podido establecer que el pronóstico es mejor para los pacientes con cariotipo normal y menos favorable para los que tienen trisomía 12 (+12) que para quienes tienen otras alteraciones.

Los linfomas son tumores localizados que se producen por proliferación de las células linfáticas y hay dos tipos principales: la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no-Hodgkin (LNH). Las principales alteraciones cromosómicas encontradas en estas neoplasias se incluyen en el cuadro V.

Cuadro V. ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN LOS LINFOMAS MALIGNOS

Cromosoma	Rearreglo	Linfoma
1	t(1;3)(p36)	LNH-no Burkitt
2p12	t(2;5)(p12;q24)	LNH-no Burkitt
2p23	t(2;5)(p23;q35)	Histiocitosis maligna
3	+3;t(3q29)	T-zona; Lennert
5q35	t(2;5)(p23;q35)	Histiocitosis maligna
6p	t(6;11)(p21;p23)	Células T
6q	del(6)(q13q21)	LNH
7	+7	LNH
8q24	t(2;8)(p12;q24)	Linfoma de Burkitt
	t(8;14)(q24;q32)	Linfoma de Burkitt
11q	t(8;22)(q24;11)	Linfoma de Burkitt
	t(11;14)(q13;q32)	Células pequeñas
	del(11q)	LNH
12	+12	Células pequeñas
14q11	t(14;14)(q11)	LNH
14q32	t(8;14)(q24;q32)	Linfoma de Burkitt
	t(11;18)(q13;q32)	LNH
	t(14;18)(q32;q21)	Linfoma folicular
	Otros 14q+	LNH
18	+18	LNH
18q21	t(14;18)(q32;q21)	Linfoma folicular
22q11	t(8;22)(q24;q11)	Linfoma de Burkitt

Una de las aberraciones mejor estudiadas es la translocación t(8;14)(q24;q32), rearreglo específico para el linfoma de Burkitt caracterizado por la reubicación del oncogén c-myc, normalmente localizado en el cromosoma 8 (q24) hacia las vecindades de los genes que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (14q32). La translocación también puede ocurrir entre el cromosoma 8 y el 2 (p12), donde están los genes de las cadenas ligeras kappa de inmunoglobulinas o bien entre el 8 y el 22(q11), donde se localizan los genes de las cadenas ligeras lambda. En estos dos últimos casos los genes de las cadenas ligeras pasan a la vecindad de c-myc en el cromosoma 8.<sup>11</sup>

Se ha mencionado la utilidad de los estudios citogenéticos para establecer el pronóstico en los leucemias. Esto también es cierto en el caso de los linfomas malignos (Cuadro VI). En el linfoma folicular (nodular) de células pequeñas llama la atención que cuando se

Cuadro VI. FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS LINFOMAS MALIGNOS

Factores	Pronóstico
Más de 20 % de células normales	Mejor pronóstico
Número modal de 46	Mejor pronóstico
Aneuloidia	Peor pronóstico
Más de diez aberraciones	Peor pronóstico
Una a cuatro aberraciones	Mejor pronóstico
1p+ ó trisomía 7	Peor pronóstico
Linfoma folicular (nodular) de células pequeñas	
Con t(14;18)(q32;q21) 80 %	Sobrevida 10-15 años
Sin t(14;18)(q32;q21) 20 %	Sobrevida muy corta
+2 ó dup(2p)	Tumor muy agresivo

presenta la translocación t(14;18)(q31;q21) la supervivencia es de 10 a 25 años, mientras que si esta translocación no ocurre la supervivencia es muy corta.

El pronóstico será peor si hay trisomía del cromosoma 2 (+2) o duplicación 2 p.

Con relación a los síndromes de inestabilidad cromosómica y sus alteraciones citogenéticas se debe mencionar que se caracterizan por aberraciones inespecíficas, susceptibilidad al cáncer y alteraciones peculiares.<sup>12</sup>

La anemia de Fanconi cursa con múltiples aberraciones espontáneas, cromosomas dicéntricos, fragmentos y figuras tetrarradiadas y tetrarradiadas, asimétricas, porque involucran cromosomas no homólogos. Su número crece en forma notable cuando las células se exponen a la acción de la mitomicina C, ó del metilmetano-sulfonato (MMS).<sup>13</sup>

El hallazgo más interesante desde el punto de vista citogenético, en la ataxia telangiectásica ó síndrome de Louis-Bar, es el compromiso particular de algunos cromosomas, especialmente los cromosomas 7 y 14. Es frecuente encontrar inv(7), inv(14), t(7;14) ó t(14;14), siendo esta última una translocación en tándem. Los sitios de rompimiento no ocurren al azar, por el contrario, los cromosomas más involucrados son 7p14, 7q35, 14q12 y 14q534. El compromiso se ha observado también en distintos rearrreglos de 2p11, 2p12, 22q12 y 22q13, los cuales ocurren también en linfocitos normales pero con mucha menor frecuencia que en la ataxia telangiectásica.

Todos los sitios de rompimiento mencionados corresponden a la localización de genes de las inmunoglobulinas, de los receptores de las células T ó de antígenos leucocitarios.<sup>14</sup> Por consiguiente, se puede postular que ocurre un rearrreglo molecular de las superfamilias de genes de las inmunoglobulinas en las alteraciones cromosómicas que acompañan a la

ataxia telangiectásica (Cuadro VII). En algunos rearrreglos todavía no se ha identificado el gen que pudiera estar involucrado, por lo que en el cuadro aparece con signo de interrogación.

Cuadro VII. REARREGLOS DE LOS GENES EN LAS INMUNOGLOBULINAS EN LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Alteraciones cromosómicas	Rearreglo molecular
t(7;7)(p14;q35)	Beta/Gama
inv(7)(p14q35)	Beta/Gama
inv(14)(q12qter)	Alfa/H
t(7;14)(p14;q12)	Gama/Alfa
t(7;14)(q35;q12)	Beta/Alfa
t(7;14)(p14;qter)	Gama/H
t(7;14)(q35;qter)	Beta/H
t(14;14)(q12;qter)	Alfa/H
t(2;7)(p12;q35)	T8/Beta
t(2;7)(p12;p14)	I8/Gama
t(2;14)(p11;qter)	Kappa/H
t(2;14)(p12;q12)	T8/Alfa
t(7;22)(p14;q12)	Gama/Lambda
t(7;22)(p14;q13.2)	Gama/?
t(14;22)(p12;q13.2)	Alfa/?
t(14;22)(qter;q12)	H/Lambda

En el síndrome de Bloom el hecho más sobresaliente, además de las alteraciones espontáneas y de las figuras tetrarradiadas, es el notable incremento, (diez a quince veces), de la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas (ICH).<sup>15</sup> Como se sabe, esta frecuencia se eleva cuando las células sufren la acción de agentes mutagénicos que también son oncogénicos. Entonces, los hallazgos en el síndrome de Bloom permiten reforzar el nexo entre mutaciones génicas, cambios en la fisiología cromosómica y aparición de cáncer.

En la xeroderma pigmentosa las alteraciones cromosómicas se producen como resultado de fallas en los mecanismos de reparación del daño ocasionado en la molécula del ADN. El mecanismo defectuoso es la reparación por escisión.<sup>16</sup>

Los pacientes se complican con cánceres de la piel que pueden ser del tipo escamocelular, basal, melanoma, queratoacantoma, hemangiomas ó sarcomas.

Los tumores sólidos también presentan alteraciones cromosómicas inespecíficas con cromosomas dicéntricos, cromosomas en anillo, cromosomas marcadores y cromosomas "diminutos". Sin embargo, el aporte más trascendental de la citogenética ha sido descubrir en esta clase de tumores alteraciones cromosómicas específicas. Las más importantes de estas aberraciones se incluyen en el cuadro VIII.

Cuadro VIII. ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS EN LOS TUMORES SÓLIDOS

Tumor	Anormalidad Cromosómica
Retinoblastoma	del(13)(q14)-13f(6p)/1
Nefroblastoma (Wilms)	del(11)(p13/1)
Neuroblastoma	del(1)(p31-32)"diminutos"
Meningioma	-22
Melanoma maligno	del(1)(p12-22)/Del(6q)/f(6p)
Células pequeñas del pulmón	t(1;19)(q12;p13)+7
Células claras del riñón	del(3)(q14p23)
	t(3;8)(p11-21)
	t(3;8)(p21;q24)
	t(5;14)(q13;q22)
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12)
Tumor mixto de parótida	t(3;8)(p21;q12)
	t(4;8)(q12)
	t(4;12)(q13-15)
Glioma	"diminutos"
Lipoma	t(12)(q13-14)
Liposarcoma mixoide	t(12;16)(q13-14;p11)
Rabdomiosarcoma alveolar	t(2;13)(q37;q14)
Sarcoma sinovial	t(x;18)(p11;q11)
teratoma testicular	i(12p)
Cáncer de próstata	del(7)(q22)/del(10)(q24)
Cáncer de vejiga	1f(5p)/+7/-9
Cáncer de intestino grueso	1/17/+7/+12
Cáncer de seno	1/0del(16q)
Cáncer de ovario	1h(6,14)(q21;q24)
Cáncer de útero	1

El primer grupo de tumores corresponde a los embrionarios: retinoblastoma, nefroblastoma o tumor de Wilms y neuroblastoma. Ya se mencionó que cuando estas neoplasias son bilaterales tienen un patrón de transmisión compatible con la herencia autosómica dominante.

En un estudio realizado en nuestra Unidad<sup>17</sup> se analizaron los aspectos genéticos y cromosómicos en 110 niños con retinoblastoma; en 70 por ciento de casos se trataba de neoplasia unilateral y en 30 por ciento bilateral. En una familia con tres hijos afectados se descubrió la delección cromosómica 13q14 característica de esta neoplasia. Este hallazgo ha dado origen a la hipótesis de Knudson<sup>18</sup> acerca de la existencia de dos eventos mutacionales para explicar el origen de estos tumores: la primera mutación sería precigótica, es decir, germinal en los gametos, mientras que la segunda sería somática y ocurriría en las células de la retina. En los casos de tumoración unilateral o esporádica las dos mutaciones ocurrirían en las células somáticas.

El evento mutacional se relaciona con la pérdida del gen supresor o antioncogen localizado en la banda 13q14. La primera mutación presentada en la línea

germinal correspondería a la inactivación del antioncogen, por lo que este alelo defectuoso estaría presente en todas las células del organismo. Este individuo heterocigoto para la mutación del antioncogen presentará la neoplasia cuando un evento mutacional induzca un cambio similar en el otro alelo de la célula somática tornándola, por consiguiente, homocigota para dicha mutación.<sup>19</sup> La delección no es el único mecanismo para que ocurra esta pérdida de heterocigocidad. Los más importantes de estos mecanismos se ilustran en la figura 1.

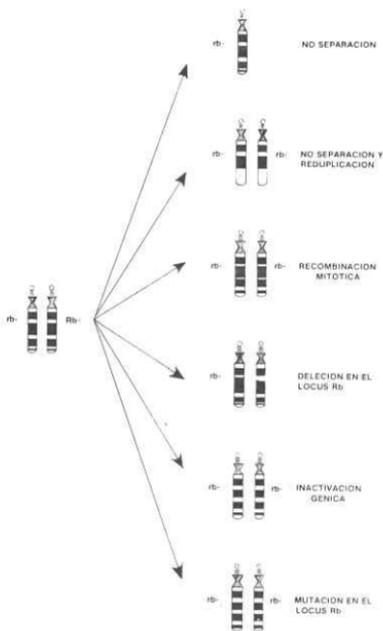


Figura 1. Mecanismos que en el cromosoma 13 permiten que un sujeto heterocigoto para la mutación del gen supresor o antioncogen del retinoblastoma (rb/Rb), presente células hemicigotas (rb) u homocigotas (rb/rb). El gen normal es Rb+ y el defectuoso rb-

Mediante el estudio de los fragmentos polimórficos de longitud variable (FPLV) con el empleo de enzimas de restricción se ha llegado a las mismas conclusiones: para que aparezca el retinoblastoma se

necesita la pérdida del alelo que lleva el gen supresor normal.<sup>20</sup> Esta homocigocidad también se requiere para que aparezca el osteosarcoma, tumor secundario que se encuentra en diez por ciento de los pacientes con retinoblastoma.<sup>21</sup> El gen para la susceptibilidad al retinoblastoma ha sido aislado, clonado y secuenciado.<sup>22</sup>

El nefroblastoma o tumor de Wilms se encuentra en situación similar a la del retinoblastoma. En este caso, cuando la neoplasia está acompañada de aniridia, anomalías genitales y retardo mental (síndrome WAGR), se encuentra la delección 11p13. En este tumor también se ha demostrado pérdida de heterocigocidad para el gen supresor.<sup>23</sup> El papel de la delección se ha investigado en esta neoplasia introduciendo, mediante técnica de hibridación por microtransferencia celular, un cromosoma 11 normal en las células tumorales.<sup>24</sup> Estas células, a pesar de tener el cromosoma 11 normal, expresaron sus características habituales de cultivo y funcionamiento de sus oncogenes, aunque perdieron la capacidad de formar tumores al ser trasplantadas a ratones desnudos. Mediante experimentos control se estableció que la transferencia del cromosoma X o del cromosoma 13 (este último por su relación con el retinoblastoma), no tuvo efecto sobre la tumorigenicidad.

Actualmente se conocen más ejemplos del efecto supresivo tumoral mediante transferencia de cromosomas, lo que demuestra la existencia de genes supresores o antioncogenes.<sup>25</sup> Los ejemplos más relevantes se mencionan en el cuadro IX. En el caso del neuroblastoma llama la atención que el efecto supresor se haya logrado al manipular el cromosoma 17 y no el 1, cuya delección del brazo corto acompaña esta neoplasia.

Cuadro IX. TRANSFERENCIA DE CROMOSOMAS HUMANOS POR MICROFUSIÓN CELULAR Y SUPRESIÓN TUMORAL.

Línea celular tumoral	Cromosoma supresor
HeLa	11
Tumor de Wilms	11
Retinoblastoma	13
Carcinoma cervical SiHa	11
Carcinoma endometrial	1, 6, 9
Carcinoma de células claras del riñón	3
Melanoma	6
Neuroblastoma	17 (1)

Los sitios de rompimiento de las alteraciones cromosómicas no ocurren al azar; están relacionados con la ubicación de los oncogenes y de los genes supresores

o antioncogenes. Este conocimiento ha sido útil no únicamente para dilucidar los mecanismos de la transformación neoplásica, sino también para establecer, como ya se mencionó en el caso de las leucemias y los linfomas, parámetros confiables de valoración pronóstica en los tumores sólidos (Cuadro X). Los aspectos relacionados con los oncogenes y los antioncogenes serán tratados con mayor amplitud más adelante. Sin embargo, debemos mencionar que ya ha sido posible identificar sujetos susceptibles de presentar ciertos tumores como el retinoblastoma<sup>26</sup> o el cáncer de colon, y que la amplificación del oncogen en el cáncer de mama es un mejor índice pronóstico que el estudio de los receptores hormonales o la positividad de los ganglios linfáticos.<sup>28</sup>

Cuadro X. FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS TUMORES SÓLIDOS

· Tipo de aberración cromosómica	
· Evolución de las aberraciones	
· Amplificación de oncogenes:	
neu	cáncer de seno
N-myc	neuroblastoma
ras	varias neoplasias
· Pérdida de genes supresores	

En cuanto a los agentes oncogénicos, recientemente se ha demostrado que la oncoproteína E7 del papiloma virus tipo 16 —que se encuentra en más de la mitad de los carcinomas cervicouterinos—, puede unirse al polipeptido RB1 producido por el gen del retinoblastoma, lo cual sugiere que este puede ser un mecanismo de la carcinogénesis del papiloma virus.<sup>29</sup>

El compromiso de los distintos cromosomas y de los oncogenes y genes supresores ha permitido establecer los cambios sucesivos de la oncogénesis en el cáncer colo-rectal.<sup>27</sup> El epitelio normal sufre proliferación cuando hay una alteración del gen supresor del cromosoma 5; mayores cambios implican transformación en adenoma clase I; si hay activación del oncogen ras habrá transformación en adenoma clase II; cuando hay pérdida o alteración del gen supresor del cromosoma 18, entonces se pasa a adenoma clase III; la pérdida o modificación del gen supresor del cromosoma 17 explica la transformación en carcinoma, y la subsecuente pérdida de otros cromosomas se vincula a la aparición de las metástasis.

Es seguro que la investigación en este campo permitirá en breve establecer una secuencia similar para otras neoplasias.<sup>30</sup> Mientras tanto, ya es alentador contar

con pruebas diagnósticas precoces tempranas, y conocer que la manipulación cromosómica permite vislumbrar posibilidades terapéuticas.

## Referencias

1. Salamanca F. Citogenética humana. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. México, D. F.: Editorial Médica Panamericana, 1991.
2. Armendares S, Salamanca F, Cos J, Chavarría C. 45,X/46,X,dic(Yq) mosaicism and mixed gonadal dysgenesis. *Ann Génét* 1977; 20: 269-274.
3. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497-1499.
4. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-292.
5. Sandberg AA. The chromosomes in human cancer and leukemia. New York: Elsevier North Holland, 1980.
6. Mitelman F. Geographic heterogeneity of chromosome aberrations in hematologic disorders. *Cancer Genet Cytogenet.* 1986; 20: 203-209.
7. Larson RA, Williams SF, Le Bean MM, Rowley JD. Acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils and in v(16) or t(16;16) has a favorable prognosis. *Blood* 1986; 68: 1242-1246.
8. Fourth International Workshop on chromosomes in leukemia: A prospective study of acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 11: 249-293.
9. Reeves BR, Lobb DS, Lawler SD. Identity of the abnormal F-group chromosome associated with polycythemia vera. *Humangenetik* 1972; 14: 154-249.
10. Bloomfield CD, Goldman AI, Alimena G, Berger R, Borgstrom GH. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986; 67: 415-422.
11. Klein G, Klein E. Conditioned tumorigenicity of activated oncogenes. *Cancer Res* 1986; 46: 3211-3216.
12. Schroeder TM. Genetically determined chromosome instability syndromes. *Cytogenet Cell Genet* 1982; 33: 119-132.
13. Frías S, Carnevale A, Del Castillo V. Utilidad de la prueba de exposición de linfocitos a mitomicina C en el diagnóstico de anemia de Fanconi. *Rev Invest Clin* 1986; 36: 219-224.
14. Aurias A, Dutrillaux B. Probable involvement of immunoglobulin superfamily genes in most recurrent chromosomal rearrangements from ataxia telangiectasia. *Hum Genet* 1986; 72: 210-215.
15. Chaganti RSK, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1974; 71: 4508-4510.
16. Cleaver JE, Bootsma E. Xeroderma pigmentosum. Biochemical and genetic characteristics. *Ann Rev Genet* 1975; 9: 19-32.
17. Salamanca F, Luengas F, Antillón F. Genetic and cytogenetic studies in patients with retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 13: 129-135.
18. Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45: 1437-1442.
19. Koufos A, Hansen MF, Copeland NG, Jenkins NA, Lampkin BC, Cavenee WK. Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenetic mechanism. *Nature* 1985; 316: 330-335.
20. Cavenee WK, Hansen MF, Nordenskjöld M, Kock E, Maumenee I, Squire JA et al. Genetic origin of mutations predisposing to retinoblastoma. *Science* 1985; 228: 1501-1503.
21. Dryja TP, Rappaport JM, Epstein J, Goring AM, Weichselbaum R, Koufous A, et al. Chromosome 13 homozygosity in osteosarcoma without retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 59-66.
22. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LJ, Shew JY, Lee EYHP. Human retinoblastoma susceptibility gene: Cloning, identification, and sequence. *Science* 1987; 235: 1394-1399.
23. Koufos A, Hansen MF, Lampkin BC, Workman ML, Copeland NG, Jenkins NA et al. Loss of alleles at loci on human chromosome 11 during genesis of Wilms tumour. *Nature* 1984; 309: 170-174.
24. Weissman BE, Sazon PJ, Pasquale SR, Jones GR, Geiser AG, Stanbridge EJ. Introduction of a normal human chromosome 11 into a Wilms tumor cell lines controls its tumorigenic expression. *Science* 1987; 236: 175-178.
25. Stanbridge E. Human Tumor Suppressive Genes. *Annu Rev Genet* 1990; 24: 615-657.
26. Wiggs J, Nordenskjöld M, Yandell D, Rappaport J, Walton D, Wilson W et al. Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene. *N Engl J Med* 1988; 318: 151-154.
27. Fearson ER. Gene for progression of colon cancer. *Science* 1990; 247: 49-51.
28. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer; correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-180.
29. Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243-245.
30. Salamanca F. Desarrollo de la genética mendeliana y de la citogenética en el presente siglo. *Gac Méd Méx* 1985; 121: 111-119.

## III. Oncogenes

RUBEN LISKER\*

Los estudios sobre la importancia de los oncogenes celulares (también llamados c-onc y proto-oncogenes) en el cáncer humano, se han desarrollado con gran rapidez desde que el grupo de Weinberg logró en 1979<sup>1</sup> la transformación *in vitro* de células NIH3T3, por transfección con DNA aislado de varias líneas de células tumorales. Este procedimiento se convirtió en un ensayo estandarizado para tamizar genes con capacidad de transformar *in vitro* células "normales". La transfección consiste en colocar una capa del DNA cuya capacidad transformadora se pretende estudiar sobre un cultivo de células NIH3T3. Si estas se transforman, lo que es muy fácil de observar, sugiere fuertemente que el DNA investigado contiene un oncógen.

\* Académico titular.

Departamento de Genética, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

## Perspectiva histórica

Peyton Rous publicó en 1910 el primero de una serie de artículos muy interesantes en que probó que se puede inducir la formación de tumores en gallinas, transplantándoles células tumorales de otra gallina de la misma especie. Posteriormente<sup>2</sup> demostró que se consigue el mismo efecto inyectando filtrados libres de células tumorales, lo que posteriormente se averiguó que se debe a la presencia en el filtrado de un retrovirus, que en la actualidad se conoce como RSV (de: *Rous sarcoma virus*).<sup>3</sup> Rous abandonó esta línea de trabajo por el trato burlón que la comunidad científica de su tiempo le dio a sus investigaciones, pero vivió lo suficiente para recibir por ellas el Premio Nobel a los 85 años.

Al final de la década de 1960 Huebner y Todaro<sup>4</sup> sugirieron que todas las especies son portadoras de genes virales capaces de producir cáncer, pero no lo hacen por estar usualmente reprimidos; la pérdida de esa represión llevaría al cáncer. La supuesta presencia de genes "virales" en todas las células contribuyó al descubrimiento de que todas las células poseen oncogenes, pero que no son virales sino celulares y tienen funciones normales de gran importancia para el organismo.

## Ciclo de vida de los retrovirus

El conocimiento de la estructura y ciclo de vida de los retrovirus ha ayudado mucho a comprender su papel en la producción del cáncer. La mayor parte de los estudios se han realizado en el RSV por ser un excelente modelo. Este virus<sup>3</sup> tiene una pared externa con picos de glicoproteínas, transcriptasa inversa, proteínas centrales y RNA de cadena sencilla, que incluye secuencias de iniciación en el lado 5', LTR's (de: *long terminal repeats*) y una cola de poliadenosina en el lado 3'. Los picos de glicoproteínas son esenciales para que el virus pueda infectar a una célula huésped. La transcriptasa inversa es una polimerasa de DNA que usa un temple de RNA para producir una cadena de doble hélice (DNA), que en este caso tiene cuatro genes: gag, pol, env y src. Para las proteínas centrales codifica gag, pol para la transcriptasa inversa, env para las glicoproteínas de la envoltura exterior, y src es el oncogén responsable de la transformación celular.

Todos los retrovirus tienen los genes gag, pol y env, y excepcionalmente un oncogén. Cuando un retrovirus infecta una célula (Figura 1), se produce

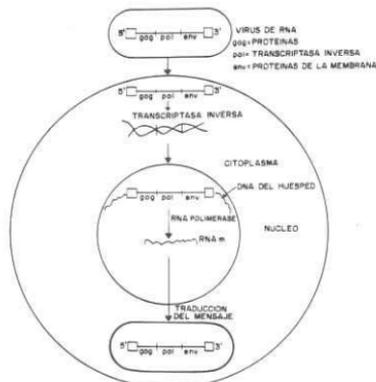


Figura 1. Esquema del ciclo de vida de un retrovirus (ver texto)

un segmento de DNA por la acción de la transcriptasa inversa, que pasa al núcleo y se integra al DNA del huésped. Allí los genes gag, pol y env, con un oncogén o sin él, se transcriben utilizando la maquinaria de transcripción del huésped y producen RNA mensajero (RNAm), que sale al citoplasma donde se traduce el mensaje para formar nuevas partículas virales. Si está presente un oncogén también se expresa codificando para una proteína.

Estudios subsiguientes han demostrado que existen genes muy similares al src del RSV en muchas especies animales tan distantes entre sí como la *Drosophila* y el hombre, y que existe un gran parecido en la secuencia de nucleótidos. Esto indica una preservación filogenética sumamente elevada y sugiere que tienen funciones necesarias para muy diversos organismos. Es claro que los oncogenes celulares no han sido puestos por los virus en las células eucarióticas de muchas especies, sino que los oncogenes son componentes celulares normales que no producen daño en condiciones habituales y por ello se les llama proto-oncogenes. La presencia de oncogenes en algunos virus se debe probablemente a que éstos los han "robado" de las células de eucariotes, por el mecanismo llamado transducción.<sup>3</sup> Al incorporarse DNA viral producido por la transcriptasa inversa al genoma del huésped, si aquél queda colocado cerca de un oncogén, éste también puede ser transcrito y aparecer en el RNAm que producirá los nuevos virus. Estos pueden producir neoplasias en infecciones subsiguientes de células susceptibles.

Todos los oncogenes retrovirales descubiertos hasta el momento tienen sus homólogos celulares (proto-oncogenes), que cumplen funciones fundamentales en el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular.<sup>5,6</sup> Sus productos proteicos incluyen, entre otros, las quinasas proteicas, factores de crecimiento y receptores de estos factores. Para que estos genes normales puedan producir un cáncer, se debe alterar su estructura o su expresión. Algunos posibles mecanismos son los siguientes:

1) Mutaciones puntuales dentro del gen. El ejemplo clásico de activación de oncogenes por mutaciones de punto lo constituye la familia de genes ras.<sup>7</sup> El primer oncogén ras activado se aisló de una línea celular de carcinoma de vejiga que resultó positivo en el ensayo con células NIH3T3. Después de aislar y secuenciar el gen transformador se observó que tiene una secuencia de bases casi idénticas al gen viral que produce sarcoma y leucemia en cepas murinas susceptibles. Se comparó la secuencia de nucleótidos del gen ras activado con el normal y se encontró que la única diferencia estaba en el codón 12, que cambiaba en la proteína el dozavo aminoácido de glicina a valina. El cuadro I muestra una lista de los tumores de los que se han aislado genes ras activados, y se pueden hacer las siguientes consideraciones: 1.º, Únicamente las mutaciones en los codones 12, 13, 59 y 61 del gen ras son activas en los ensayos de transfección. 2.º, Los oncogenes ras activados se pueden aislar de casi cualquier célula anormal. 3.º, Las células normales cercanas a las tumorales no tienen las mutaciones a que hemos hecho referencia. 4.º, Aun cuando la activación de c-ras pueda jugar un papel importante en la transformación maligna, su presencia continuada parece no ser necesaria porque mantiene el estado neoplásico; de hecho no está totalmente descartado que este tipo de mutaciones sean epifenómenos.

2) Rearreglos genéticos dentro de la secuencia codificadora del gen. El mejor ejemplo de esta situación lo constituye la leucemia granulocítica crónica, en que alrededor de noventa por ciento de los pacientes tienen el cromosoma Filadelfia (Ph), muy probablemente relacionado de manera etiológica con la enfermedad.<sup>8</sup> La formación del cromosoma Filadelfia (Figura 2) implica que el oncogén c-abl —normalmente situado en la banda q34 del cromosoma 9 (la figura muestra sus 11 exones en blanco)—, pasa a la región q11 del cromosoma 22, donde normalmente se encuentra el gen BCR (la figura muestra los exones de este gen

Cuadro I. TUMORES HUMANOS CON GENES RAS TRANSFORMANTES

Tipo de tumor	Origen de las células
<b>c-H-ras-1</b>	
Carcinoma de vejiga	Línea celular
Carcinoma de vejiga	Tejido primario
Carcinoma pulmonar	Línea celular
Melanoma	Línea celular
Carcinoma de mama	Línea celular
Leucemia mieloide aguda	Tejido primario
<b>c-K-ras-2</b>	
Carcinoma pulmonar	Línea celular
Carcinoma pulmonar	Tejido primario
Carcinoma de colon	Línea celular
Carcinoma de colon	Tejido primario
Carcinoma de páncreas	Línea celular
Carcinoma de vesícula	Línea celular
Rabdomyosarcoma	Línea celular
Carcinoma de ovario	Línea celular
Carcinoma de ovario	Tejido primario
Carcinoma gástrico	Tejido primario
Leucemia linfocítica aguda	Línea celular
Leucemia mieloide aguda	Tejido primario
Carcinoma renal	Tejido primario
Carcinoma de vejiga	Línea celular
<b>N-ras</b>	
Neuroblastoma	Línea celular
Linfoma de Burkitt	Línea celular
Fibrosarcoma	Línea celular
Rabdomyosarcoma	Línea celular
Leucemia promielocítica	Línea celular
Leucemia mieloide aguda	Tejido primario
Melanoma	Línea celular
Leucemia de células T	Línea celular
Leucemia mieloide crónica	Tejido primario
Mielodisplasia	Tejido primario

en negro). Las rayas verticales discontinuas en la figura muestran los sitios donde con mayor frecuencia se rompen los genes c-abl y BCR para formar el cromosoma Filadelfia, que en el lado 5' contiene hasta el exón 3 del BCR, y en el lado 3' el c-abl a partir del exón 1A. Al transcribir este gen híbrido se forma un RNAm BCR/ABL, que al traducirse produce una proteína híbrida en que el lado amino es codificado por el gen BCR y el carboxilo por el c-abl. Esta proteína anormal, con un tamaño de 210 kD, tiene aumentada su capacidad de autofosforilación, comparada con la proteína codificada normalmente por c-abl; y es posible que desempeñe una función etiológica en la leucemia granulocítica crónica.

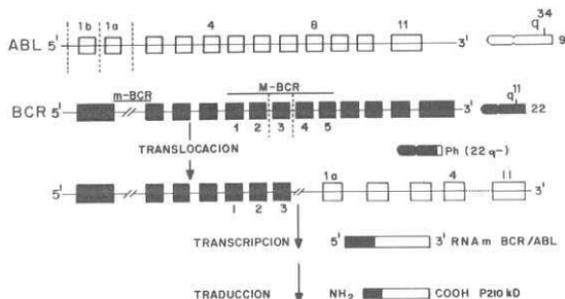


Figura 2. Esquema del rearrreglo que produce el cromosoma Ph. Parte del gen *abl* del cromosoma 9 pasa a la porción terminal del cromosoma 22 en la región *bcr*. Las líneas verticales discontinuas muestran los sitios en que con mayor frecuencia se rompen ambos genes. El gen híbrido *bcr/abl* produce una proteína híbrida de 210 kD cuyo lado amino es codificada por *bcr* el lado carboxilo por *abl*.

3) Rearreglos genéticos fuera de la región codificadora. El mejor ejemplo es el linfoma de Burkitt en que la mayoría de los enfermos tienen una translocación recíproca entre los cromosomas 8 y 14.<sup>9</sup> En esta translocación el *c-myc*, por lo regular presente en la banda q24 del cromosoma 8 (Figura 3), pasa a la porción terminal del brazo largo del cromosoma 14, y queda contiguo a los genes que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Existe evidencia de que la regulación normal de la expresión de *c-myc* está alterada en esta situación y tiene que ver con la inducción del tumor. Esta idea se ha visto apoyada por un experimento en que se crearon ratones transgénicos, que llevaban el *c-myc* de ratón asociado con diferentes regiones controladoras, incluyendo una región de inmunoglobulinas; trece de quince animales desarrollaron linfomas muy agresivos, lo que no ocurrió con cinco ratones que tenían el gen *c-myc* asociado a secuencias normales.<sup>7</sup>

Los pacientes con linfoma de Burkitt que no tienen la translocación clásica presentan variantes que involucran al cromosoma 8 con el 2 ó el 22. Esto es de mucho interés, ya que el gen que codifica para las cadenas lambda y kappa de inmunoglobulinas está en la porción involucrada de los cromosomas 22 y 2, respectivamente. Estos datos refuerzan la asociación entre los genes de las inmunoglobulinas, rearrreglos cromosómicos y linfoma de Burkitt.

#### CROMOSOMAS

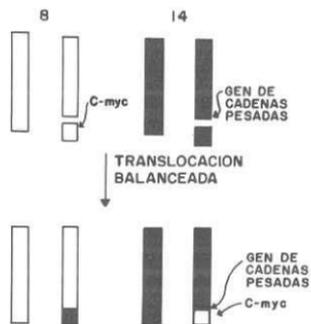


Figura 3. Esquema del rearrreglo cromosómico más frecuentemente encontrado en el linfoma de Burkitt

4) Amplificación génica y sobre-expresión. Un aumento en la velocidad de transcripción o un aumento en el número de copias de un gen pueden llevar a su sobre-expresión. El aumento en el número de copias, denominado amplificación genética, parece ser un mecanismo común que aumenta la expresión genética en células tumorales. Existen algunas alteraciones cro-

mosómicas que resultan en amplificación genética,<sup>7</sup> y en el cuadro II se puede observar una lista de proto-oncogenes que se han encontrado amplificados en células tumorales de humanos.

Cuadro II. RELACION DE PROTO-ONCOGENES AMPLIFICADOS EN CÉLULAS TUMORALES HUMANAS

Proto-oncogen	Tumor
c-abl	Leucemia mielode crónica (K562)
c-erbB	Carcinoma epidermoide(A431) Carcinoma escamoso Glioblastoma
c-erb B-2	Adenocarcinoma de glándula salival Carcinoma gástrico Carcinoma mamario
c-ets-1	Leucemia mielomocítica aguda
c-myb	Adenocarcinoma de colon Leucemia mielode aguda
c-myb	Leucemia promielocítica (HL60) Carcinoma pulmonar de células chicas Carcinoma mamario (SKBr-3) Carcinoma mamario Adenocarcinoma gástrico
L-myc	Carcinoma pulmonar de células chicas
N-myc	Neuroblastoma Carcinoma pulmonar de células chicas Retinoblastoma
K-ras	Carcinoma pulmonar Carcinoma gástrico
N-ras	Carcinoma mamario (MCF-7)

Una de las enfermedades más estudiadas al respecto es el neuroblastoma en relación con el oncogén N-myc. En un estudio<sup>10</sup> se encontraron de 3 a 300 copias del gen en 2 de 16 tumores estadio II, en 13 de 20 en estadio III, en 19 de 40 en estadio IV. En contraste tuvieron una única copia ocho pacientes en estadio I y cinco en estadio IV-S. El progreso de la enfermedad en hasta dieciocho meses de observación guardó relación con el número de copias; no progresó en ese lapso en 70, 30 y 5 por ciento de pacientes que tenían una, tres a diez y once o más copias de N-myc, respectivamente. Los resultados sugirieron que la amplificación de N-myc en esta enfermedad juega un papel crítico en el grado de agresividad del neuroblastoma.

Un mejor conocimiento de los eventos moleculares que contribuyen a la formación de enfermedades neoplásicas malignas, puede beneficiar la práctica clínica en cuando menos tres aspectos:<sup>11</sup>

- 1) Será posible refinar las clasificaciones diagnósticas tumorales y esto puede tener valor pronósti-

co y en la selección de las mejores medidas terapéuticas.

2. Se podrán desarrollar métodos sencillos no invasivos para predecir riesgo de desarrollar cáncer.
3. La identificación de los productos codificados por los oncogenes ayudará al diseño de estrategias terapéuticas eficientes.

## Referencias

1. Shih C, Shilo BZ, Goldfarb MP, Dannenberg A, Weinberg RA. Passage of phenotypes of chemically transformed cells via transfection of DNA and chromatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 5714-8.
2. Rous P. Sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J Exp Med* 1911; 13: 397-409.
3. Lacey SW. Oncogenes in retroviruses, malignancy, and normal tissues. *Am J Med Sci* 1986; 29: 39-46.
4. Huebner RJ, Todaro G. Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969: 1087-1094.
5. Cline MJ, Slamon DJ, Lipsich JS. Oncogenes: Implications for the diagnosis and treatment of cancer. *Ann Int Med* 1984; 101: 223-233.
6. Nishimura S, Sekiya T. Human cancer and cellular oncogenes. *Biochem J* 1987; 243: 313-327.
7. Burck KB, Liu BT, Larrick JW. Oncogenes. An introduction to the concept of cancer genes. Nueva York, Berlin, Heidelberg, Londres, Paris, Tokio: Springer-Verlag, 1988: 98-132.
8. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New Eng J Med* 1988; 319: 990-998.
9. Nowell PC, Erikson J, Finan J, Emanuel B, Croce CM. Chromosomal translocations, immunoglobulin genes and oncogenes in human B-cell tumours. *Canc Surv* 1984; 3: 531-541.
10. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY et al. Association of multiples copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *New Eng J Med* 1985; 313: 1111-1116.
11. Krontrich Th. The emerging genetics of human cancer. *New Eng J Med* 1983: 404-409.

## IV. Antioncogenes

LORENA OROZCO OROZCO\*

El cáncer es el resultado de alteraciones específicas en los genes involucrados en el control de la división y la diferenciación celular. En la actualidad es posible identificar algunos de estos genes y caracterizar los cambios genéticos que contribuyen a la transformación

\* Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría.

celular. Estas alteraciones afectan a los protooncogenes y a los antioncogenes, denominados también oncogenes recesivos o genes supresores de tumorigénesis.

Los productos normales de los antioncogenes son vitales para la célula y son los responsables de la inhibición del crecimiento.<sup>1</sup> Por ende, mutaciones puntuales, deleciones y translocaciones que supriman la función de un antioncogén, contribuyen al desarrollo de las neoplasias por la pérdida de los mecanismos que restringen la división celular.

Las bases esenciales para entender la participación de los antioncogenes en la tumorigénesis fueron señaladas por Knudson desde 1971.<sup>2</sup> Apoyándose en la edad de inicio del padecimiento y en el número de tumores del individuo, propuso que para el desarrollo de algunas neoplasias, hereditarias o no, se requieren dos eventos mutacionales. Knudson plantea que cuando el cáncer es hereditario, el primer evento mutacional se presenta en las células germinales y el segundo en las somáticas, mientras que cuando no es hereditario ambos ocurren en éstas últimas. Los individuos que presentan la primera mutación tienen una predisposición muy alta a desarrollar el tumor, pues el segundo evento mutacional ocurre con una frecuencia muy elevada.

Lo anterior conduce a que las neoplasias hereditarias se presenten casi siempre en forma multifocal o bilateral, con patrón de herencia aparentemente dominante y penetrancia incompleta. En contraste, la forma no hereditaria del tumor generalmente es unilateral y se presenta en una edad más tardía.<sup>2</sup>

Los experimentos de fusión entre células normales y células tumorales sugieren la presencia de los genes supresores de tumor.<sup>3,4</sup>

Una observación frecuente en estos experimentos es la revisión de la transformación en la célula híbrida. Esto implica que la función perdida de los genes que regulan el crecimiento se restaura en la célula tumoral al fusionarla con la normal.

Algunos autores señalan que los genes supresores de tumorigénesis actúan en forma recesiva, porque la célula es incapaz de transformarse en presencia de un alelo normal. Sin embargo, se deben de considerar otras alternativas para explicar este hecho. Por ejemplo, líneas celulares transformadas donde el oncogén está activo pueden revertir a normales por fusión con una célula normal.<sup>3</sup> Se podría interpretar que el oncogén ras actúa en forma recesiva y que la célula normal contiene los productos que restauran el defecto de éste.<sup>4</sup> Pero en este ejemplo también es posible que

la transformación celular dependa tanto de la activación del oncogén ras como de la inactivación de un antioncogén, y que la actividad restaurada sea la del antioncogén.

A continuación se mencionan ejemplos donde los antioncogenes se involucran en el desarrollo de algunos tumores hereditarios.

### Retinoblastoma-RB

El retinoblastoma es el tumor mejor estudiado y ha servido como modelo para conocer otras neoplasias.<sup>2</sup> Esta neoplasia maligna es de origen embrionario y se presenta generalmente antes de los cinco años de vida. Cuarenta por ciento de los casos tiene un patrón de herencia autosómico dominante y una penetrancia de 90 por ciento. La forma hereditaria se manifiesta generalmente antes del año de edad, mientras que la no hereditaria se presenta después de los doce meses de vida y antes de los cinco años.

En 1979 Yunis y Ramusay observaron una deleción constitucional en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14) en pacientes con retinoblastoma.<sup>5</sup> Este hallazgo constituyó la primera evidencia de la relación de un cromosoma específico con la génesis del retinoblastoma.

Estudios del gen de la esterasa D, que se halla estrechamente ligado al gen que predispone al retinoblastoma (RB), demostraron que la heterocigocidad encontrada en las células somáticas de los pacientes se reducía a homocigocidad en células tumorales.<sup>6</sup> Por analogía con la hipótesis de Knudson, estos hallazgos implicaron que la segunda etapa de la tumorigénesis es la pérdida del alelo RB intacto, y la consecuente homocigocidad de la copia inicial mutada debido a circunstancias como no disyunción, recombinación mitótica y conversión génica.<sup>7</sup> Esto implica que ambas copias del gen necesitan perderse o inactivarse para que el fenotipo maligno se haga evidente. En este sentido el gen RB muestra propiedades de un gen recesivo con regulación negativa.

El gen RB de 190 kilobases (kb) produce un transcrito de 4,7 kb. Este gen codifica para una proteína de 928 aminoácidos, la p105-RB, que se expresa no solamente en retinoblastos sino en todos los tejidos.<sup>8</sup> Una evidencia crítica de que este gen predispone al retinoblastoma fue proporcionada por el hallazgo de deleciones intragénicas en los tumores y por la demostración de que todas las líneas celulares o cultivos de retinoblastoma carecen de la proteína p105-RB.<sup>9</sup> Sin embargo,

la evidencia más directa es que la introducción de una copia del gen normal a células de retinoblastoma revierte el fenotipo maligno y restituye el control del crecimiento normal.<sup>10</sup>

Recientemente se encontró que la proteína p105-RB es una fosfoproteína nuclear y que participa en la regulación del crecimiento celular. El locus RB puede mostrar patrones de expresión tejido-específicos, pues en casos de retinoblastoma hereditario el único tumor descrito con incidencia elevada es el osteosarcoma. Sin embargo, también se ha demostrado que una gran variedad de tumores contienen alelos RB inactivos. Esto incluye sarcomas, carcinomas de células pequeñas de pulmón, cerca de una tercera parte de las líneas celulares del cáncer de vejiga y una pequeña fracción de cáncer de mama.<sup>9,10</sup>

Aún no se aclara por qué la expresión de RB sólo se suprime en ciertos tumores. Probablemente se debe a dificultades para definir el tipo de alteración génica, o bien por los diferentes papeles que pueda tener la proteína p105-RB en el control del crecimiento de tipos celulares específicos.

### Tumor de Wilms-WT1

Para el desarrollo del tumor de Wilms se describe un fenómeno similar al que ocurre en el retinoblastoma, aunque su génesis parece ser más compleja en vista de que en este proceso participa más de un gen supresor.

El tumor de Wilms o nefroblastoma es un tumor renal de origen embrionario, y en siete por ciento de los casos aparece bilateral. Alrededor del dos por ciento de estos tumores se asocia con aniridia, retraso mental y anomalías urogenitales (síndrome WARG). El síndrome WARG se relaciona con deleciones en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13), que contiene el locus del Gen WT1.<sup>11</sup>

Por otra parte, entre 15 y 20 por ciento de los tumores esporádicos se presentan en pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann cuyo locus se localiza en 11p15. Más aún, las formas familiares del tumor de Wilms no parecen asociarse ni a 11p13 ni a 11p15.<sup>12</sup> Estos estudios sugieren que mutaciones en tres loci diferentes pueden producir el tumor de Wilms. Esto condiciona un panorama diferente al de la génesis del retinoblastoma, el que tanto la forma hereditaria como la no hereditaria involucran un sólo locus. Se ha sugerido una interacción entre los tres loci porque las deleciones constitucionales en 11p13 se han asociado con pérdida de heterocigocidad de 11p15.<sup>13</sup>

Los análisis del gen WT1 en varias líneas celulares de tumor de Wilms identificaron una región común con una deleción de 345 kb, que contiene una unidad transcripcional de aproximadamente 55 kb, y codifica para una proteína con cuatro dominios de los llamados "dedos de zinc", característicos de los factores de transcripción, por lo que se ha sugerido que el producto de WT1 es un factor de este tipo.<sup>14</sup>

En el humano la expresión del gen WT1 sólo se encuentra en tejidos embrionarios de riñón, testículos, ovario y algunos tejidos hematopoyéticos.<sup>15</sup> Esto caracteriza al producto del gen como un posible factor de transcripción tejido-específico que actúa en ciertos estadios del desarrollo, en contraste con la expresión universal del gen RB. Tal restricción explica por qué la mutación en el locus predispone únicamente a un tipo de tumor.

### Neurofibromatosis-NF1

La neurofibromatosis tipo 1 ó von Recklinghausen, se caracteriza por manchas de color café con leche y tumores benignos denominados neurofibromas. Aproximadamente la mitad de los pacientes con esta enfermedad tienen mutaciones *de novo*, debido a la alta velocidad de mutación en el locus responsable de la neurofibromatosis (NF1). Los pacientes con este padecimiento tienen mayor predisposición a desarrollar tumores del sistema nervioso como astrocitomas, neurofibrosarcomas y schwannomas.

El hallazgo de translocaciones que involucran la región 11 del brazo largo del cromosoma 17 en dos pacientes con el padecimiento dio pauta para localizar el locus NF1. Estudios de ligamiento en pacientes y familiares afectados localizaron al gen NF1 en el cromosoma 17 (17q11.2).<sup>16</sup> Más aun, los puntos de ruptura de ambas translocaciones fueron localizados dentro de la unidad transcripcional de este locus.<sup>17,18</sup>

El gen NF1 transcribe un mRNA de 11-13 kb.<sup>17</sup> Una evidencia de que este mRNA corresponde al locus NF1 fue la identificación de mutaciones dentro de la secuencia codificadora en seis de 71 pacientes.

El gen NF1 codifica para una proteína de al menos 2485 aminoácidos, y muestra homología con la proteína del oncogén ras que tiene actividad de GTPasa y con los genes IRA de levadura.<sup>18</sup>

Se encontró que el gen NF1 se expresa en todos los tejidos.<sup>17</sup> Sin embargo, al igual que en el retinoblastoma, se debe esclarecer por qué la alta frecuencia de neoplasias se restringe únicamente a un tipo

limitado de tejidos. Los neurofibromas benignos se manifiestan en el heterocigoto. En cambio, la inactivación del segundo alelo se asocia con la formación de tumores malignos. Además, en los neurofibrosarcomas se han encontrado otras alteraciones, como la pérdida de material genético del brazo corto del cromosoma 17, que da como resultado la pérdida de un alelo p53.<sup>19</sup>

El producto de NF1 pertenece a la superfamilia de moléculas que participan en la adhesión celular capaces de regular el crecimiento y la diferenciación celular.

### Poliposis adenomatosa familiar-FAP

La poliposis adenomatosa familiar se caracteriza por numerosos pólipos benignos que se desarrollan en el colon durante la segunda o tercera década de la vida y son precursores de carcinomas. Aunque todavía no se ha logrado la clonación del gen que predispone a este padecimiento, la enfermedad tiene características interesantes que merecen discutirse. Gracias a estudios de ligamiento genético, y por el descubrimiento de una delección constitucional en el brazo largo del cromosoma 5 en un paciente con este padecimiento, se supo que el locus FAP se encuentra en 5q15-22.<sup>20</sup>

El mismo locus puede participar en formas no familiares del cáncer de colon, como lo sugiere la frecuente pérdida de alelos FAP en carcinomas y adenomas esporádicos.<sup>21</sup> En los adenomas familiares se pierde sólo un alelo FAP,<sup>21</sup> pero en carcinomas derivados de la poliposis familiar se observa pérdida de heterocigocidad para marcadores del brazo largo del cromosoma 5 (5q), y por consecuencia la inactivación de ambos alelos.<sup>2</sup>

Al igual que en NF1, las mutaciones en el gen FAP son otro ejemplo en el cual las lesiones benignas constituyen manifestaciones de la mutación en estado heterocigoto, y la transformación maligna requiere de la mutación del otro alelo.

### Carcinoma colorectal-DCC

Vogelstein y colaboradores demostraron que la delección del gen DCC localizado en el brazo largo del cromosoma 18 entre 18q21-18qter, acompaña al carcinoma colorectal pero no al adenoma.<sup>21</sup> Se identificó un transcrito grande que tiene un bajo nivel de expresión en mucosa normal de colon y otros tejidos, y un nivel aún más bajo o ausente en un gran número de carcinomas

de colon. La secuencia del gen sugiere que codifica para una proteína de membrana que participa en la adhesión celular.<sup>23</sup>

Aunque la evidencia no es definitiva, es posible que el gen DCC sea un supresor de tumorigénesis cuya expresión se reduzca o anule por mutaciones, inserciones y deleciones.

### Cáncer familiar-P53

La pérdida de heterocigocidad de marcadores del brazo corto del cromosoma 17 (p53) ocurre en astrocitomas, cáncer de mama, cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer de colon. El gen p53 codifica para una proteína de 375 aminoácidos que forma complejos con la oncoproteína T grande de SV40.<sup>24</sup>

Algunos alelos mutantes de p53 no solamente pierden su actividad supresora, sino que también pueden cooperar con otros oncogenes v.gr. p 21 ras) para la transformación de células primarias.

La proteína p53, como la proteína p105-RB, también es una fosfoproteína cuya actividad está potencialmente controlada tanto por los niveles de expresión como por su fosforilación. La concentración celular del producto de p53 es muy baja después de la mitosis pero se incrementa en la fase G1. Por otro lado, durante la fase S p53 se fosforila, e igual que con la p105-RB la fosforilación bloquea su actividad. Aparentemente ambas proteínas antioncogénicas están involucradas en la proliferación y en la diferenciación celular y controlan los mecanismos bioquímicos que regulan la iniciación de la síntesis de DNA.

### Colaboración oncogén-antioncogén

Aunque los oncogenes y los antioncogenes tienen funciones independientes y muy específicas, las células tumorales pueden contener oncogenes activados coexistentes con antioncogenes inactivados, y ambos pueden ser necesarios para la tumorigénesis.

El mejor ejemplo de colaboración oncogénica es la capacidad que tienen las proteínas oncogénicas de los virus de DNA para formar complejos e inactivar las formas hipofosforiladas de p105-RB y de p53.<sup>25</sup> Así, las mutaciones que inactivan la capacidad transformadora de las oncoproteínas virales también impiden la formación de estos complejos.

Se han identificado complejos formados por las proteínas p105-RB y p53 y las oncoproteínas de tres o más virus de DNA. La proteína E 1 A de adenovirus forma

complejos con p105-Rb y la E1 B del mismo virus con p53, mientras que el antígeno T de SV40 y el E7 del papiloma humano tipo 16 los forman con ambas.<sup>21</sup>

Los tres oncogenes mencionados tienen función semejante al oncógeno myc, y son capaces de inmortalizar y colaborar con el oncógeno ras en la transformación primaria de las células. Estos hallazgos permiten también explicar la capacidad oncogénica de los virus y apoyan la hipótesis de que estas asociaciones son esenciales para la habilidad transformadora de estos virus.

Otro ejemplo de colaboración oncógeno-antioncógeno es la activación del oncógeno ras y la reducción a homocigocidad de los antioncogenes que se encuentran en los loci de los cromosomas 17 y 18 en el cáncer de colon.<sup>21,23</sup> Este es un modelo que demuestra que la activación de un oncógeno y la inactivación de un antioncógeno coadyuvan en el desarrollo de una neoplasia maligna e indican que oncogenes y antioncogenes toman parte de complejos mecanismos de la tumorigénesis. Aún se desconoce gran parte del sistema regulatorio del crecimiento celular que se altera en la transformación maligna, pero los avances técnicos en los últimos años han abierto nuevos caminos para alcanzar estos conocimientos.

## Referencias

1. Fearon ER and Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767.
2. Knudson A. Mutation and cancer; statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-823.
3. Klein G. The approaching era of the tumor suppressor gene. *Nature (Lond)* 1987; 238: 1539-1545.
4. Harris H. The genetic analysis of malignancy. *J Cell Sci Suppl* 1986; 4: 431-444.
5. Yunis JJ and Ramusay N. Retinoblastoma and subband deletion of chromosome 13. *Am J Dis Child* 1979; 132: 161-163.
6. Sparkes RS, Murphree AL, Lingua RW, Sparkes ML, Field LJ, Funderburk SJ et al. Gen for hereditary retinoblastoma assigned to human chromosome 13 by linkage analysis to *teraste D*. *Science* 1983; 219: 971-973.
7. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL et al. *Nature* 1983; 305: 779-784.
8. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rappaport JM, Albert DM et al. A human segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-646.
9. Horowitz JM, Park SH, Bogenmann E, Cheng JC, Yandell DW, Kaye FJ et al. Frequent inactivation of the retinoblastoma antioncogene is restricted to a subset of human tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2775-2779.
10. Huang HJ, Yee JK, Shew JY, Chen PL, Bookstein R, Friedmann T et al. Suppression of the neoplastic phenotype by replacement of the RB gene in human cancer cells. *Science* 1988; 242: 1563-1566.

11. Riccardi VM, Hittner HM, Francke U, Yunis JJ, Ledbetter D, Borges W. The aniridia-Wilms association: the critical role of chromosome band 11p13. *Cancer Genet Cytogenet* 1980; 2: 131-137.
12. Grundy P, Koufos A, Morgan K, Li FP, Meadows AT, Cavenee WK. Familial predisposition to Wilms tumor does not map to the short arm of chromosome 11. *Nature* 1988; 336: 374-376.
13. Henry I, Gandjounan S, Couillin P, Barichard F, Huerre Jeanpreerre C, Glaser T et al. Tumor-specific loss of 11p15.5 alleles in del 11p13 Wilms tumor and in familial adrenocortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3247-3251.
14. Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA et al. *Cell* 1990; 60: 509-520.
15. Prichard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C et al. The candidate Wilms tumor gene is involved in genitourinary development. *Nature* 1990; 346: 194-197.
16. Goldgar DE, Green P, Parry DM, Mulvihill JJ. Multipoint linkage analysis in neurofibromatosis type I; an international collaboration. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 6-12.
17. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM et al. Type 1 Neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990; 249: 181-186.
18. Xu G, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990a; 62: 599-608.
19. Menon AG, Anderson KM, Riccardi VM, Chung RY, Whaley JM, Yandell DW et al. Chromosome 17p deletions and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5435-5439.
20. Leppert M, Dobbs M, Scambler P, O'Connell P, Nakamura Y, Stauffer D et al. The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science* 1987; 238: 1411-1413.
21. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger BA, Leppert M et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532.
22. Sasaki M, Okamoto M, Sato C, Sugio K, Soejima JI, Iwama T et al. Loss of constitutional heterozygosity in colorectal tumors from patients with familial polyposis coli and those with nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer Res* 1989; 49: 4402-4406.
23. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, Kern SE, Simons JW, Ruppert JM et al. Identification of a chromosome 18q gene is located in colorectal cancers. *Science* 1990; 247: 49-56.
24. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as suppressor of transformation. *Cell* 1989; 57: 1083-1093.
25. Dyson N, Howley P, Münger K, Harlow E. The human papillomavirus 16 E7 oncoprotein is able to bind to retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243: 943-937.



KARL LANDSTEINER  
(1868 - 1943)

Landsteiner nació en Viena el 14 de junio de 1868. Estudió en su ciudad natal y se doctoró en 1891. Realizó investigaciones químicas en Alemania y después regresó a Viena, comenzando sus estudios de inmunología en 1896. En 1901, descubrió los tres grupos sanguíneos (el 4º fue hallado poco después por Decastello y Stürli). El descubrimiento de Landsteiner tuvo un gran alcance, pues permitió efectuar prácticamente la transfusión sanguínea, salvando así innumerables vidas humanas. En 1907 encontró con Muller y Pötzl, que los extractos de hígados de sífilíticos, utilizados hasta entonces como antígenos para la reacción de Wassermann, podían reemplazarse ventajosamente por extractos alcohólicos de órganos normales. Gracias a este método sencillo, tan extendido en la actualidad, y a la introducción del examen de las espiroquetas sobre fondo negro, que también se le debe, Landsteiner contribuyó en gran medida a perfeccionar el diagnóstico clínico de la sífilis. Al año siguiente logró, en colaboración con Popper, transmitir la poliomielitis a monos mediante inyecciones intraperitoneales de emulsiones salinas de cerebro y médula de un enfermo muerto de esa afección. Más tarde, pudo establecer con Levaditi que la enfermedad era producida por un virus específico. Al finalizar la primera guerra mundial, continuó sus trabajos fuera de su patria y en 1922 se trasladó a los Estados Unidos, donde murió en 1943.

J. S. P.

Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1930.