

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN EL CÁNCER HUMANO

FABIO SALAMANCA-GÓMEZ, M.D., M.SC.⁽¹⁾

Salamanca-Gómez F.
Alteraciones cromosómicas
en el cáncer humano.
Salud Publica Mex 1995;37:162-170.

RESUMEN

La investigación de las alteraciones cromosómicas en las neoplasias ha permitido importantes avances en el entendimiento del fenómeno de la transformación maligna, y muy importantes aplicaciones en el diagnóstico y el pronóstico de las leucemias, los linfomas y los tumores sólidos. El propósito del presente trabajo es discutir las aberraciones citogenéticas más sobresalientes, algunas de ellas estudiadas en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Instituto Mexicano del Seguro Social, y correlacionar estos hallazgos con los recientes avances en el conocimiento de los oncogenes, los genes supresores o antioncogenes, su ubicación cromosómica y sus alteraciones en el cáncer humano, así como las alentadoras perspectivas de índole preventiva y terapéutica que estos hallazgos permiten vislumbrar.

Palabras clave: aberraciones cromosómicas; neoplasmas; oncogenes; supresión genética; México

Salamanca-Gómez F.
Chromosome abnormalities
in human cancer.
Salud Publica Mex 1995;37:162-170.

ABSTRACT

Recent investigation on the presence of chromosome abnormalities in neoplasias has allowed outstanding advances in the knowledge of malignant transformation mechanisms and important applications in the clinical diagnosis and prognosis of leukaemias, lymphoms and solid tumors. The purpose of the present paper is to discuss the most relevant cytogenetic aberrations, some of them described at the Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Instituto Mexicano del Seguro Social, and to correlate these abnormalities with recent achievements in the knowledge of oncogenes, suppressor genes or antioncogenes, their chromosome localization, and their mutations in human neoplasia; as well as their perspectives in prevention and treatment of cancer that such findings permit to anticipate.

Keywords: chromosome aberrations; neoplasms; oncogenes; suppression, genetic; Mexico

Solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca Gómez. Jefe de la Unidad de Investigación en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Apartado Postal 12-951, 03020 México, D.F.

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

Fecha de recibido: 29 de agosto de 1994

Fecha de aprobado: 20 de febrero de 1995

LA INVESTIGACIÓN DE las alteraciones cromosómicas en las neoplasias ha sido fructífera, particularmente en la última década, ya que ha permitido importantes avances en el entendimiento del fenómeno de la transformación maligna y ha conducido al descubrimiento de alteraciones citogenéticas útiles en el diagnóstico y el establecimiento del pronóstico en las leucemias, los linfomas y los tumores sólidos, lo mismo que al conocimiento de los oncogenes, los antioncogenes o genes supresores y su funcionamiento, lo que hace posible vislumbrar perspectivas alentadoras para la prevención y el tratamiento del cáncer.¹

Los vínculos de las alteraciones cromosómicas con el cáncer se establecieron desde los inicios de la citogenética, al reconocer que las anormalidades constitucionales presentan elevada frecuencia de cáncer: los pacientes con síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21) presentan leucemia aguda con una frecuencia 10 a 15 veces mayor que los niños normales de la misma edad; los sujetos con síndrome de Klinefelter (47, XXY) tienen frecuencia de cáncer de mama similar a la de las mujeres normales, y los pacientes con el síndrome de la disgenesia gonadal mixta,² quienes presentan un cariotipo 45, X/46, XY o 46, X, dic(Yq), (cromosoma Y dicéntrico, es decir con dos centrómeros), o los que presentan disgenesia gonadal XY, tienen neoplasias del tipo del gonadoblastoma o del disgerminoma.

La otra línea de evidencia que despertó notable interés fue el descubrimiento de que las células malignas muestran importantes anormalidades en el número o en la estructura de los cromosomas. Es característico encontrar en las células tumorales aumento (hiperdiploidía), o disminución (hipodiploidía) en el número de los cromosomas; células que contienen un número cromosómico aparentemente normal pero presentan aberraciones estructurales (células pseudodiploides); numerosos rompimientos con fracturas, fragmentos acéntricos, cromosomas marcadores de apariencia bizarra, cromosomas "diminutos", dicéntricos, tricéntricos o en anillo. También puede observarse el fenómeno de la endorreduplicación, en el cual los cromosomas se duplican pero no se separan.

En este campo, sin embargo, el aporte más significativo de la citogenética lo constituye la demostración de alteraciones cromosómicas específicas en las neoplasias, tanto en las leucemias y los linfomas como en los tumores sólidos. La identificación y la evolución de

estas aberraciones tienen aplicación creciente en la clínica para el establecimiento del diagnóstico y el pronóstico de la neoplasia.

Nowell y Hungerford³ encontraron la primera aberración específica en la leucemia micloide crónica, conocida desde entonces como cromosoma Philadelphia o Ph₁. Del 85 al 90% de los pacientes con esta entidad presentan esta alteración que fue identificada por medio de las técnicas de bandas,⁴ como una translocación en la cual la mayor parte del brazo largo del cromosoma 22 se transloca al brazo largo del cromosoma número 9, lo que se describe en la nomenclatura actual como t(9;22)(q34;q11). Los pacientes que presentan el cromosoma Philadelphia (Ph₁ positivos) tienen mejor pronóstico que aquellos que no muestran esta anomalía (Ph₁ negativos), ya que los primeros, con los esquemas terapéuticos actuales, alcanzan una supervivencia de hasta cinco o seis años, mientras que en los últimos la supervivencia es menor de un año.

Es posible anticipar la aparición de la fase blástica de la leucemia micloide crónica mediante el estudio citogenético, ya que antes de que aparezcan los síntomas se encuentran alteraciones que muestran un patrón de evolución clonal.⁵

Las alteraciones que pueden encontrarse en la fase blástica son: trisomía del cromosoma 8, presencia de un doble cromosoma Philadelphia, isocromosoma de brazos largos del 17 [i(17q)] o trisomía del cromosoma 19. Hay notable variación geográfica en la frecuencia de estas aberraciones. Así, la trisomía 8 varía del 21% en Nueva York al 76% en Japón; el i(27q), de 7% en Suecia a cerca del 30% en Moscú; y el doble cromosoma Philadelphia, del 7% en Rusia al 54% en Francia.⁶ Esta variabilidad puede deberse a diferencias en la susceptibilidad o en la exposición a agentes genotóxicos, al uso de diferentes drogas citostáticas o a distintos criterios en la referencia para el estudio de los pacientes.

El estudio de los oncogenes ha permitido entender las consecuencias de los rearrreglos estructurales cromosómicos. En el caso del cromosoma Philadelphia, Heisterkamp y colaboradores⁷ localizaron el oncogen celular homólogo al de la leucemia murina de Abelson (c-abl) en la banda 9q34, y De Klein y colaboradores⁸ demostraron que al ocurrir la translocación c-abl se reubica en el cromosoma 22. Los rompimientos en el oncogen c-abl ocurren antes del exón I, en este exón o en sitios intermedios entre el exón I y el exón II, y en el cromosoma 22 en la "región cluster de rompimiento" o bcr, cuya longitud es de 5.8 kilobases.⁹ El gen híbrido

o quimérico que se forma es el resultado de la fusión del extremo 5' de bcr y el extremo 3' de c-abl y produce un mRNA de 8.5 kilobases.¹⁰

El producto del gen híbrido bcr-abl es el polipéptido 210k que está presente en las células de la leucemia mieloide crónica, en vez del producto normal de c-abl que es el polipéptido 145k. Los 25 aminoácidos del extremo N-terminal de esta proteína son reemplazados por 600 aminoácidos codificados por bcr; esto aparentemente le confiere a la proteína capacidad oncogénica, ya que se trata de una tirosina-cinasa que presenta homología con un receptor transmembranal relacionado con el control de la proliferación celular normal.

La leucemia aguda no linfocítica (LANL) es la que se presenta con mayor frecuencia en la edad adulta, particularmente entre la quinta y sexta décadas, y su hallazgo más importante es la presencia de abundantes células precursoras inmaduras, no linfocíticas, en la médula ósea y en sangre periférica. Los criterios para su clasificación han sido fijados por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB).¹

Se encuentran alteraciones cromosómicas identificables en más de la mitad de los pacientes con LANL (cuadro I). Llama la atención que las aneuploidías +8, -7 y -5, se encuentran con frecuencia similares en todos los subgrupos, y que algunas alteraciones estructurales contribuyen a definir claramente estos subgrupos, como sucede con la translocación t(8;21) en el M2; la translocación t(15;17) encontrada prácticamente en el 100% 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.

Por otra parte, la translocación 8;21 es más frecuente en pacientes jóvenes y es muy rara después de los 50 años. En realidad esta translocación es la aberración citogenética más común en niños con LANL. En la leucemia aguda promielocítica (M3) que se caracteriza por predominancia de promielocitos en la médula ósea, hipofibrinogenemia y tendencia hemorrágica, el rearrreglo cromosómico específico es la t(15;17) (q22;q11). Estos pacientes presentan con frecuencia coagulación intravascular diseminada.

La frecuencia y el tipo de alteraciones cromosómicas son útiles para establecer el pronóstico. Los porcentajes más altos de remisión completa se han obtenido en las alteraciones t(8;21) y +21, lo mismo que con la inversión 16.¹¹ En contraste, las respuestas más pobres se obtienen en pacientes con hiperdiploidías, o con anomalías de los cromosomas 7 y 5.¹²

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
	-7	11
M5	del,t(11q)(q23)	30
	+8	26
M6	-7	26
	+8	14
	del(5q)	14
	-5	11
	Frecuentes aberraciones complejas	
M7	Pocos casos estudiados	

La duración de la remisión completa en los pacientes con LANL de novo puede estimarse cercana a 11 meses y no se encuentran diferencias significativas al comparar las alteraciones entre sí. Sin embargo, la duración es mayor en aquellos pacientes que tienen sólo células normales (13 meses), que en los que únicamente presentan cariotipos anormales (tres meses). La supervivencia también es mayor en pacientes con cariotipos normales (10 meses) que en los sujetos con cariotipos anormales (cuatro meses), y con relación a las alteraciones específicas la supervivencia mayor corresponde a la t(8;21), y la menor a las monosomías de los cromosomas 5 y 7 y a las hiperdiploidías. Con el tratamiento

intenso las sobrevidas mayores corresponden a las aneuploidías del cromosoma 7 y a la translocación t(15;17). De esto se desprende que el impacto de los rearrreglos citogenéticos depende en gran medida de la clase de tratamiento que recibe el paciente.

En los síndromes mielodisplásicos que frecuentemente se complican con LANL también se encuentran aberraciones cromosómicas, siendo las más frecuentes la deleción 5q-, la monosomía 7 y la trisomía 8. La deleción 5q- presenta puntos de ruptura q12-14 y q31-33 y se asocia con anemia macrocítica refractaria resistente a la terapia.

Cerca del 20% de los pacientes con policitemia vera presentan alteraciones cromosómicas, tales como la deleción 20q-, la deleción 13q-, las trisomías 8 y 9 y la trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 1.¹³

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es más común en niños que en adultos y su mayor frecuencia se encuentra entre los tres a cinco años de edad. Más del 70% de los pacientes tienen anomalías citogenéticas que, como en el caso de las leucemias mieloides, muestran una distribución no al azar y sirven para la clasificación diagnóstica y para establecer el pronóstico. Las alteraciones más importantes son las trisomías, siendo las más frecuentes la 21, la 6, la 8 y la 18; y las monosomías, la 7 y la 20. Existe un grupo de pacientes con un número modal cromosómico cercano al haploide entre 26 y 28, que tiene mal pronóstico, mientras que cerca del 15% de los pacientes tienen un número modal hiperdiploide, con más de 50 cromosomas, y presentan mejor pronóstico.¹⁴ Para establecer el pronóstico también es necesario tomar en consideración la edad del paciente, la cuenta leucocitaria, el porcentaje de blastos en sangre periférica, la morfología celular y el inmunofenotipo, el compromiso del sistema nervioso central y la presencia o ausencia de tumor mediastinal.

En las enfermedades linfoproliferativas crónicas (cuadro II) el estudio citogenético es más complicado porque la actividad mitótica espontánea es escasa y sólo a partir de fechas recientes hay mitógenos específicos para la estirpe de las células B que constituyen el grupo más frecuente. La alteración más común es la trisomía 12, seguida por la presencia de un cromosoma marcador 14q+, el cual se debe, en la mayoría de los casos, a la t(11;14) (q13;q32), presente también en el mieloma múltiple y en la leucemia de células plasmáticas. Con relación al pronóstico, se ha establecido que los pacientes con cariotipo normal tienen mejor pronóstico y que los

CUADRO II
Alteraciones cromosómicas en las enfermedades linfoproliferativas crónicas

Tipo	Alteración	Frecuencia (%)
<i>De células B</i>		
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/del(1)	50
Leucemia de células plasmáticas	14q+	30
	t/del(1)	70
	14q+	50
<i>De células T</i>		
Leucemia linfocítica crónica	inv(14)(q11q32)	40
	t/del(14)(q11)	30
Leucemia del adulto	t(14;14)(q11;q32)	25
	t/del(14)(q11)	20
	del(6q)(q15 o q21)	20
Leucemia prolinfocítica	14q+(q32)	50
Linfomas cutáneos	t/del(1)	30
Síndrome de Sezary	t/del(6p)	10

pacientes con trisomía 12 tienen pronóstico menos favorable que los que presentan otras alteraciones.

Asimismo se han encontrado importantes alteraciones cromosómicas en los linfomas (cuadro III); una de las mejor estudiadas es la translocación t(8;14) (q24;q32), rearrreglo específico en el linfoma de Burkitt, en el cual el oncogen c-myc normalmente localizado en el cromosoma 8 (q24), es reubicado en las vecindades de los genes que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (14q32). La translocación también puede hacerse entre el cromosoma 8 y el 2 (p12), donde se encuentran los genes de las cadenas ligeras kappa de las inmunoglobulinas, o 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 8.¹⁵

El oncogen *c-myc* tiene tres exones: el primero en el extremo 5' contiene codones de terminación y no es traducido a proteína; los otros dos exones producen una proteína que tiene la propiedad de unirse al ADN. En la translocación 8;14 el sitio de rompimiento en q24 es siempre proximal al exón II, por lo que toda la información que codifica para la proteína (exones II y III) es translocada al cromosoma 14 en la banda q32. En esta región los rompimientos ocurren más frecuentemente en los sitios de control o unión, regiones S y J, de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, por lo que *c-myc* se reubica en las proximidades de la región constante de las cadenas pesadas. Con este cambio se derreprime en oncogen y entonces se producen cantidades excesivas de su proteína (amplificación).¹⁶ El estudio de las aberraciones cromosómicas también es útil para establecer el pronóstico en los linfomas malignos (cuadro III). Es notable el caso del linfoma folicular (nodular) de células pequeñas que, cuando presenta la translocación t(14;18) (q32;q21), se alcanza una sobrevida de 10 a 15 años, mientras que si no está presente esta translocación la sobrevida es muy corta, siendo peor el pronóstico si hay trisomía del cromosoma 2 o duplicación 2p.

La otra línea de evidencia que une los factores genéticos y las aberraciones cromosómicas con el cáncer, la constituyen los síndromes que se conocen como de inestabilidad cromosómica. Estas son entidades mendelianas con un patrón de herencia autosómico recesivo, cuyos sujetos afectados muestran alteraciones cromosómicas estructurales y presentan en la niñez o en la adolescencia diferentes tipos de neoplasias.¹⁷ Los principales síndromes de inestabilidad cromosómica son: la anemia de Fanconi, la ataxia telangiectásica, el síndrome de Bloom y el xeroderma pigmentosum.

La anemia de Fanconi presenta elevada frecuencia de aberraciones espontáneas, con la presencia de cromosomas dicéntricos, fragmentos y figuras trirradiadas y tetrarradiadas asimétricas porque involucran cromosomas no homólogos. La frecuencia de estas alteraciones se incrementa en forma notable cuando las células se exponen a la acción de la mitomicina C o del metil-metano-sulfonato (MMS).¹⁸

En la ataxia telangiectásica el hallazgo más interesante, desde el punto de vista citogenético, lo constituye el compromiso particular de algunos cromosomas, especialmente, los 7 y 14. Es frecuente encontrar inv(7), inv(14), t(7;14) o t(14;14), siendo esta última una translocación en tándem. Los sitios de rompimiento no ocurren al azar, ya que los más frecuentemente involu-

CUADRO III
Alteraciones cromosómicas y factores pronósticos
en los linfomas malignos

Cromosoma	Rearreglo	Linfoma
1	t/del(1)(p36)	LNH-no Burkitt
2p12	t(2;8)(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/del(6)(p21p23)	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
	t(8;22)(q24;q11)	Linfoma de Burkitt
11q	t(11;14)(q13;q32)	Células pequeñas
	del(11q)	LNH
12	+12	Células pequeñas
14q11	t/del(14)(q11)	LNH
14q32	t(8;14)(q24;q32)	Linfoma de Burkitt
	t(11;14)(q13;q32)	LNH
	t(14;18)(q32;q21)	Linfoma folicular
	Otros 14q+	LNH
18	+18	LNH
18q21	t(14;18)(q32;q21)	Linfoma folicular
22p11	t(8;22)(q24;q11)	Linfoma de Burkitt
Factores		Pronóstico
Más de 20% de células normales		Mejor pronóstico
Número modal de 46		Mejor pronóstico
Aneuploidía		Peor pronóstico
Más de 10 aberraciones		Peor pronóstico
Una a 4 aberraciones		Mejor pronóstico
1p+ o 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 o dup (2p)		Tumor muy agresivo

crados son 7p14, 7q35, 14q12 y 14qter; recientemente se ha reconocido también el compromiso de 2p11, 2p12, 22q12 y 22q13. Rearreglos similares ocurren en linfocitos normales, pero con mucha menor frecuencia que en la ataxia telangiectásica. Todos estos sitios de rompimiento corresponden a la localización de genes

de las inmunoglobulinas, de los receptores de las células T o de antígenos leucocitarios.¹⁹ Por consiguiente, puede postularse que ocurre un rearrreglo molecular de las superfamilias de genes de las inmunoglobulinas en las alteraciones cromosómicas que acompañan a la ataxia telangiectásica.

En el síndrome de Bloom se encuentran alteraciones espontáneas y figuras tetrarradiadas simétricas, ya que involucran cromosomas homólogos. El hecho más sobresaliente, sin embargo, es el incremento notable, de 10 a 15 veces mayor que en los normales, de la frecuencia de intercambio de cromátides hermanas (ICH).²⁰ Esta frecuencia se eleva cuando las células se someten a la acción de agentes mutagénicos que también son oncogénicos. Por consiguiente, los hallazgos en el síndrome de Bloom permiten reforzar el nexo entre mutaciones génicas, cambios en la fisiología cromosómica y la aparición del cáncer.

Las alteraciones cromosómicas que se encuentran en el xeroderma pigmentosum surgen 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,²¹ que no permite responder adecuadamente a la acción mutagénica de la luz ultravioleta, por lo cual los pacientes presentan cánceres de la piel que pueden ser del tipo escamocelular, basal, melanoma, queratoacantoma, hemangiomas o sarcomas.

Un aporte transcendental de la citogenética en los últimos años es el descubrimiento de alteraciones cromosómicas específicas en los tumores sólidos (cuadro IV). El primer grupo corresponde a los tumores embrionarios: retinoblastoma, nefroblastoma o tumor de Wilms y neuroblastoma. Cuando estas neoplasias son bilaterales, tienen un patrón de transmisión compatible con herencia autosómica dominante.

En un estudio realizado en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, del Instituto Mexicano del Seguro Social,²² en que se analizaron los aspectos genéticos y cromosómicos en 110 niños con retinoblastoma, en el 70% de los casos se encontró la neoplasia en forma unilateral, y en el 30% de manera bilateral. En una familia con tres hijos afectados, fue posible descubrir la deleción cromosómica 13q14 que caracteriza esta neoplasia. El hallazgo de esta deleción ha dado fundamento a la hipótesis de Knudson²³ sobre 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 se-

CUADRO IV
Anormalidades cromosómicas en los tumores sólidos

Tumor	Anormalidad cromosómica
Retinoblastoma	del(13)(q14)-13/i(6p)/1
Nefroblastoma (Wilms)	del(11)(p13/1)
Neuroblastoma	del(1)(p31-32)/"diminutos"
Meningioma	-22
Melanoma maligno	del(1)(p12-22)/Del(6q)/i(6p) t(1;19)(q12;p13)/+7
Células pequeñas del pulmón	del(3)(p14p23)
Células claras del riñón	t/del(3)(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/del(8)(q12) t/del(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	1/i(5p)/+7/-9
Cáncer de intestino grueso	1/17/+7/+12
Cáncer de seno	1/t/del(16q)
Cáncer de ovario	1/t(6;14)(q21;q24)
Cáncer de útero	1

gunda mutación sería somática y ocurriría en las células de la retina. En aquellos casos en que la tumoración es 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 presente en la línea germinal, correspondería a la inactivación del gen supresor, 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.²⁴ La deleción no es el único mecanismo para que ocurra esta pérdida de heterocigocidad, ya que puede ser secundaria a una no separación cromosómica con pérdida

del cromosoma que porta el alelo normal, a una recombinación mitótica, a inactivación génica o a mutación en el locus Rb.

El estudio de los fragmentos polimórficos de longitud variable utilizando enzimas de restricción, ha permitido llegar a las mismas conclusiones: para que aparezca el retinoblastoma se necesita la pérdida del alelo que lleva el gen supresor normal.²⁵ Esta homocigocidad también se requiere para que aparezca el osteosarcoma, tumor secundario que se encuentra en el 10% de los pacientes con retinoblastoma.²⁶ El gen para la susceptibilidad al retinoblastoma ha sido aislado, clonado y secuenciado.²⁷

En el caso del nefroblastoma o tumor de Wilms la situación es muy similar a la del retinoblastoma: cuando la neoplasia se acompaña de aniridia, anomalías genitales y retardo mental (síndrome Wagr), se encuentra la delección 11p13. La pérdida de heterocigocidad para el correspondiente gen supresor también ha sido demostrada en este tumor.²⁸ El papel de esta delección ha sido investigado mediante técnica de hibridización por microtransferencia celular, al introducir un cromosoma 11 normal en las células tumorales. Estas células, a pesar de tener el cromosoma 11 normal, expresan sus características habituales de cultivo y de funcionamiento de sus oncogenes. Sin embargo, pierden por completo la capacidad de formar tumores cuando son transplantadas a ratones desnudos (atímicos). Los experimentos control establecieron que la transferencia del cromosoma X o del cromosoma 13, este último por su relación con el retinoblastoma, no tiene efecto sobre la tumorigenicidad.²⁹

Con la técnica mencionada de transferencia de cromosomas, se conoce en la actualidad un número mayor de ejemplos de este efecto de supresión tumoral, lo que evidencia la presencia de los genes supresores o antioncogenes.³⁰ Es notorio que en el caso del neuroblastoma el efecto supresor se haya logrado con la manipulación del cromosoma 17 y no con la del cromosoma 1, cuya delección del brazo corto acompaña esta neoplasia. La explicación radica en que en el brazo corto del cromosoma 17 se localiza el gen supresor p53 que se encuentra involucrado en más del 70% de las neoplasias en el humano.

Al considerar el compromiso de los cromosomas en las neoplasias, es indispensable señalar la localización de los oncogenes y los genes supresores mencionados en párrafos anteriores, a lo largo de la estructura cromosómica (cuadro V).

CUADRO V
Localización cromosómica de los oncogenes
y los genes supresores

Oncogen	Origen	Localización
fgr	Sarcoma felino de Gardner-Rasheed	1p36
src2	Sarcoma aviario de Rous	1p36
L-myc	Carcinoma de pulmón humano	1p32
N-ras	Neuroblastoma humano	1p11-p13
ski	Virus aviario SKV	1q22-24
arg	Gen relacionado con el Abelson	1q24-25
N-myc	Neuroblastoma humano	2p23-24
raf1	Sarcoma murino 3611	3p25
fms	Sarcoma felino de McDonough	5q34
pim	Linfoma de células T murino	6p21-22
k-ras 1	Sarcoma murino de Kirsten	6p11-12
ros	Sarcoma aviario	6q16-22
myb	Mieloblastosis aviaria	6q22-24
erb B	Eritroblastosis aviaria	7p11-12
met	Osteosarcoma humano	7q22
mos	Sarcoma murino de Moloney	8q11 u 8q22
myc	Mielocitomatosis aviaria	8q24
abl	Leucemia murina de Abelson	9q34
H-ras 1	Sarcoma murino de Harvey	11p15
int 2	Tumor mamario murino	11q13
ets 1	Leucemia aviaria E2 6	11q23
k-ras 2	Sarcoma murino de Kirsten	12p12
fes	Sarcoma felino de Snyder	15q25-26
erb A	Eritroblastosis aviaria	17q11-21
neu	Neuroglioblastoma de rata	17q11-12
erb B2	Eritroblastosis aviaria	17q21
yes 1	Sarcoma aviario de Yamaguchi	18q21
src 1	Sarcoma aviario de Rous	20q13
ets	Leucemia aviaria E26	21q22
sis	Sarcoma simiano	22q13
Genes su- presores	Neoplasias	Localización
APC	Carcinoma del colon	5q22-23
DCC	Carcinoma del colon	18q23.3
NF1	Neurofibromatosis-1	17q11.2
NF2	Neurofibromatosis-2	22q11.21-q13.1
p53	Diversas	17p13.1
Rb	Retinoblastoma	13q14
RET	Neoplasia endócrina múltiple-2	10q21.1
VHL	Síndrome vonHippel-Lindau	3p26-25
WF1	Nefroblastoma	11p13

Los oncogenes se localizan en las vecindades de sitios susceptibles al rompimiento cromosómico, conocidos como sitios frágiles. Esto explica por qué los rompimientos de las alteraciones citogenéticas no ocurren al azar e implican en las translocaciones que se han señalado, tales como la del cromosoma Philadelphia y la del linfoma de Burkitt, la reubicación de los oncogenes, su derrepresión y su amplificación. Este conocimiento no sólo ha sido útil para dilucidar los mecanismos de la transformación neoplásica, sino que también ha permitido establecer parámetros confiables de la valoración pronóstica, tanto en leucemias como en los linfomas y en los tumores sólidos.

Se ha podido identificar a sujetos susceptibles de presentar ciertos tumores como el retinoblastoma,³¹ o el cáncer de colon³² y la amplificación del oncogen neu en el cáncer de mama es un mejor índice pronóstico que el estudio de los receptores hormonales o la positividad de los ganglios linfáticos.³³

Por otra parte, 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 polipéptido RB1 producido por el gen del retinoblastoma, lo cual implica que éste puede ser un mecanismo de la carcinogénesis del papiloma virus.³⁴

La correlación de las alteraciones cromosómicas con los cambios de funcionamiento de los oncogenes y

la pérdida de heterocigocidad en el caso de los genes supresores ha permitido establecer, actualmente, los cambios sucesivos de la oncogénesis en el cáncer colorectal.³² El epitelio normal sufre proliferación cuando hay una alteración del gen supresor del cromosoma 5; mayores cambios implican la transformación a adenoma clase I; si hay activación del oncogen ras habrá transformación a adenoma clase II; cuando hay pérdida o alteración del gen supresor del cromosoma 18 se presenta el adenoma clase III; la pérdida o modificación del gen supresor del cromosoma 17 explica la transformación a carcinoma y la subsecuente pérdida de otros cromosomas se relaciona con la aparición de las metástasis. En fechas recientes se ha identificado un gen localizado en 2p22-21 homólogo a la proteína HMS2, que está involucrado en la aparición del cáncer hereditario de colon sin poliposis y que, cuando está mutado, no permite una adecuada reparación del daño cromosómico.³⁵

La trascendencia de estos hallazgos citogenéticos y moleculares en el estudio de las neoplasias puede estimarse mejor al considerar que la revista *Science*, en su último número del año, ha señalado a la proteína p53 como la Molécula del Año,³⁶ por las posibilidades que ofrece para la identificación temprana de los individuos susceptibles y por las alentadoras perspectivas que permite vislumbrar para el tratamiento del cáncer.

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 Genet* 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. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, Hansen PF, DeKlein A, Bartram CR *et al.* Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1983;306:239.
8. DeKlein A, VanKessel A, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1982;300:765.

9. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, Deklein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region bcr, or chromosome 22. *Cell* 1994;36:93.
10. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of *abl* and *ber* genes in chronic myelogenous leukemia. *Nature* 1985;315:550.
11. Larson RA, Williams SF, Le Bean MM, Rowley JD. Acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils and *inv(16)* or *t(16;16)* has a favorable prognosis. *Blood* 1986;68:1242-1246.
12. Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia. A prospective study of acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;11:249-293.
13. Reeves BR, Lobb DS, Lawler SD. Identity of the abnormal F-group chromosome associated with polycythaemia vera. *Hum Genet* 1972;14:249-254.
14. 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.
15. Klein G. The Epstein-Barr virus and neoplasia. *N Engl J Med* 1975;293:1353.
16. Klein G, Klein E. Conditioned tumorigenicity of activated oncogenes. *Cancer Res* 1986;46:3211-3216.
17. Schroeder TM. Genetically determined chromosome instability syndromes. *Cytogenet Cell Genet* 1982;33:119-132.
18. 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.
19. Aurias A, Dutrillaux B. Probable involvement of immunoglobulin superfamily genes in most recurrent chromosomal rearrangements from ataxia telangiectasia. *Hum Genet* 1986;72:210-215.
20. 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.
21. Cleaver JE, Bootsma E. Xeroderma pigmentosum. Biochemical and genetic characteristics. *Annu Rev Genet* 1975;9:19-32.
22. Salamanca F, Luengas F, Antillón F. Genetic and cytogenetic studies in patients with retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;13:129-135.
23. Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes. *Cancer Res* 1985;45:1437-1442.
24. 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.
25. Cavenee WK, Hansen MF, Nordenskjold M, Kock E, Maumenee I, Squire JA *et al.* Genetic origin of mutations predisposing to retinoblastoma. *Science* 1985;228:1501-1503.
26. Dryja TP, Rapaport 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.
27. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LK, Shew JY, Lee EYHP. Human retinoblastoma susceptibility gene: Cloning, identification, and sequence. *Science* 1987;235:1394-1399.
28. 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.
29. 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.
30. Stanbridge E. Human tumor suppressive genes. *Annu Rev Genet* 1990;24:615-657.
31. Wiggs J, Nordenskjold M, Yandell D, Rappaport J, Walton D, Wilson *et al.* Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene. *N Engl J Med* 1988;318:151-155.
32. Fearson ER. Gene for progression of colon cancer. *Science* 1990;247:49-51.
33. 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.
34. 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;243:243-245.
35. Fishel R, Kay Lescoe M, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber *et al.* The human mutator gene homolog *MSH2* and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-1038.
36. Harris CC. At the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assessment. *Science* 1993;262:1980-1982.