

Genética y cáncer

FABIO SALAMANCA GÓMEZ

*Antes que sepa andar
el pie se mueve camino de la muerte...*

La inquietud acerca de la herencia debe ser tan antigua como la primera mirada inteligente que interrogó al mundo sobre las semejanzas y las diferencias de las múltiples formas vivas que poblaron el reducido horizonte de nuestros más remotos ancestros.

Desde tiempos inmemoriales el hombre tuvo que darse cuenta de la asombrosa multiplicidad y diversidad de los seres vivientes. En el suelo, tras los matorrales, se esconden lagartijas y arañas, se arrastran gusanos y lombrices de tierra, desfilan ordenadas las hormigas y reptan voluptuosas las serpientes voraces. En el aire, las mariposas fulgen como joyas doradas, pululan diminutos, vocingleros insectos, zumban de vez en cuando las abejas, liban el néctar suspendidos aerodinámicamente vistosos colibríes, y en la tarde cruzan el cielo bandadas errabundas de pájaros cantores. La noche sorprendió al ser humano con el agudo aullido de los lobos, y en el terrorífico resplandor del relámpago descubrió la inquisitiva mirada de los búhos. En el móvil espejo de las fuentes vio su rostro diferente a los otros. En el mar se extasió con el multicolor y geométrico ropaje de los peces; bajo la espuma iridiscente descubrió el fantasmagórico mundo de las anémonas y de los corales y vio cómo de las profundidades abismales emergió la danza colosal de los cetáceos.

Cuando abandonó su destino trashumante y cultivó la tierra y compartió su espacio y su tiempo con la sumisión y la fidelidad de los animales de la granja, tuvo que interrogarse por qué de los perros sólo nacen cachorros, las gallinas brindan su color y abrigo para el nacimiento de los polluelos, las yeguas originan potros, no jirafas, y de las vacas nacen terneros y no cabras.

Estas inquietudes quedaron plasmadas en un manuscrito chino de hace más de mil años, donde un desconocido autor describió cómo cierto día aconteció que en su pecera de carpas negras nació una carpa roja. El asombro que este primer testimonio documental revela siguió inquietando durante centurias a quienes

se han preguntado acerca de la vida y de sus cambios. La respuesta sólo pudo encontrarse muchos años más tarde, cuando el ilustre monje agustino Gregor Johann Mendel, experimentando con plantas en el solariego jardín de la abadía, descubrió los misteriosos mecanismos de la herencia. Su logro fue brillante, pero hubieron de transcurrir tres décadas y media antes de que el mundo científico, al despuntar esta última centuria del milenio, se diera cuenta de su cabal significado.

Actualmente sabemos que la información genética está contenida en los cromosomas y que de los 46 de estos elementos que tenemos en cada una de nuestras células, 23 se recibieron del padre en el gameto masculino (espermatozoide) y 23 de la madre en el gameto femenino (óvulo), por lo tanto, gracias a esta maravillosa unión de los gametos que ocurre en el proceso de la fertilización, compartimos la mitad de nuestros genes con cada uno de nuestros progenitores.

También sabemos que existen cerca de seis mil padecimientos que se transmiten de una generación a otra como características mendelianas simples, es decir, las alteraciones clínicas o del fenotipo se deben a cambios o mutaciones en uno o en los dos genes que ocupan los mismos lugares en los cromosomas homólogos (uno dado por el padre y el otro por la madre) y que se denominan alelos. Así, la mayoría de las personas sabe que la presencia de un dedo adicional (polidactilia) es una característica dominante (basta con que uno sólo de los alelos esté mutado); que la fenilcetonuria, el albinismo o la fibrosis quística del páncreas son padecimientos autosómicos recesivos (es necesario que los dos alelos hayan mutado), y que la hemofilia, de la cual era portadora la reina Victoria, es una enfermedad recesiva cuyo gen está localizado en el cromosoma X, y por lo mismo, las mujeres portadoras tienen cincuenta por ciento de probabilidades de transmitirlo a sus hijos varones.

Se repara menos en el hecho de que algunos de estos trastornos mendelianos se caracterizan porque los afectados tienen una notable susceptibilidad a presentar cáncer. Tal ocurre, por ejemplo, con la neurofibromatosis (que algunos supusieron era

la enfermedad que padecía "el hombre elefante"), con la poliposis múltiple del colon, con la ataxia telangiectásica, con el síndrome de Bloom (padecimientos de mayor frecuencia en la población de origen azhkenasi) y con el xeroderma pigmentosum, entidad en la cual no puede repararse el daño ocasionado por el espectro ultravioleta de la luz solar.

Pero es menos conocido aún que en algunas ocasiones el cáncer se presenta de manera familiar; esto es particularmente importante en neoplasias como las de mama, ovario, colon, estómago y piel. En estos casos los tumores aparecen a edades más tempranas (antes de los 35 o los 40 años) que cuando la neoplasia es esporádica (caso único, sin antecedentes familiares), y son bilaterales (afectan ambos órganos cuando éstos son pares); se presentan múltiples tumores primarios y su patrón de transmisión es autosómico dominante. Existe, incluso, un grupo de neoplasias, denominadas embrionarias, que aparecen en la edad pediátrica y en las que la susceptibilidad también se hereda en forma dominante cuando los tumores se presentan en forma bilateral. Tal ocurre con el retinoblastoma —tumor de la retina que cuando afecta ambos ojos causa ceguera—, con el nefroblastoma o tumor de Wilms —que afecta los riñones— y con el neuroblastoma.

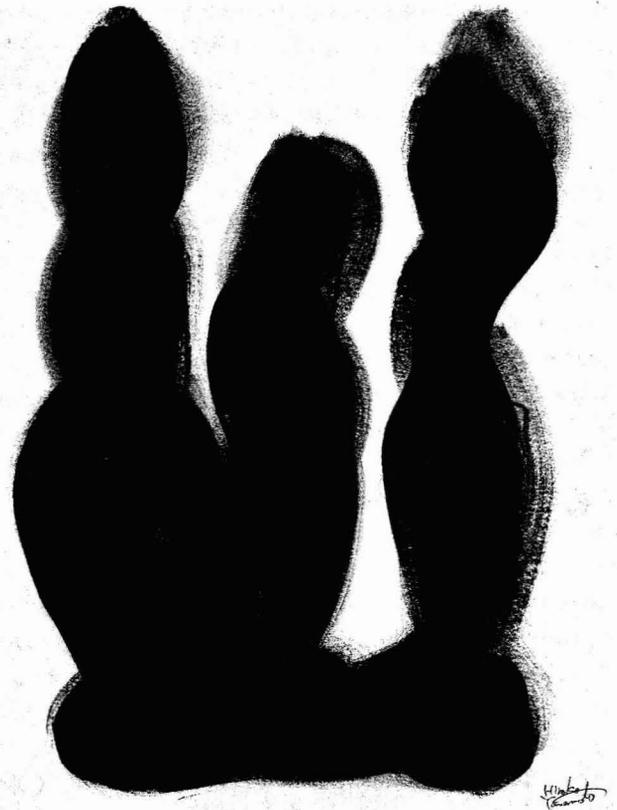
Una línea de investigación que estableció nexos entre la genética y el proceso de transformación maligna reconoció que las células tumorales muestran importantes alteraciones del número y de la estructura de sus cromosomas: aparecen cromosomas de más, faltan otros, se rompen, se fragmentan, se enlazan entre sí o adquieren apariencias caprichosas y extrañas. Es más sorprendente aún cuando ciertas alteraciones se presentan en forma característica en las leucemias, los linfomas y los tumores sólidos.

Hasta ahora nos hemos referido a factores genéticos involucrados en el cáncer. Pero todos sabemos que hay numerosos agentes ambientales que son capaces de inducir neoplasias, por lo que se conocen como carcinógenos. Éstos pueden ser agentes *físicos*, como las radiaciones; *químicos*, como la exposición ocupacional a arsénico (cáncer de piel y pulmón), a asbestos (pulmón), a bencenos (leucemia), a hidrocarbonados policíclicos (pulmón y piel), a compuestos cromados (pulmón) y al humo del cigarro y del tabaco (al que se deben cerca de la tercera parte de las muertes por cáncer en Estados Unidos), y los factores relacionados con la dieta, y *biológicos*, como los virus oncogénicos.

Comencemos por estos últimos y preguntémosnos cómo puede una partícula submicroscópica como un virus inducir cánceres. En la respuesta tenemos que remontarnos al trabajo pionero de Huebner y Todaro, quienes propusieron hace más de dos décadas que las diferencias entre las células tumorales y las normales no debían involucrar todo el genoma, sino que más bien debían estar localizadas en algunos pequeños segmentos del material genético, para los que acuñaron el término 'oncogenes', es decir, genes que producen cáncer. Se postuló entonces que los oncogenes estarían presentes en las células normales, pero no funcionarían gracias a un mecanismo de represión, el cual podría dejar de operar como consecuencia del efecto de los agentes carcinógenos que mencionamos con anterioridad. Como

algunos virus pueden inducir el fenómeno de la transformación maligna en las células infectadas, y por la relativa facilidad que presentan para el estudio de su material genético, estos agentes fueron objeto de numerosas investigaciones encaminadas a precisar la naturaleza y el funcionamiento de los oncogenes.

Se estudiaron aquellos virus que tienen su información genética cifrada en el ácido ribonucleico (RNA, por sus siglas en inglés), pero que poseen la enzima reversotranscriptasa (retrovirus), la cual les permite verter la información al DNA (ácido desoxirribonucleico, por sus siglas en inglés), que es la molécula de la que están constituidos nuestros propios genes. A la secuencia génica que le confiere al virus la capacidad de inducir la transformación maligna se le denominó oncogén viral. Cuando el virus oncogénico infecta a la célula, su genoma cifrado en RNA



se convierte en DNA por la acción de la reversotranscriptasa. De esta manera el DNA viral se integra al DNA cromosómico de la célula huésped y la información genética viral puede ordenar la síntesis de sus propias proteínas. Dentro de estas proteínas se encuentra la codificada por el oncogén viral, la cual altera los mecanismos de control del metabolismo y de la división de las células, convirtiéndose éstas en células tumorales.

Si los virus tenían oncogenes, la pregunta obligada era: ¿de dónde obtuvieron estas secuencias génicas? La respuesta arrojó nuevamente resultados sorprendentes.

Con el recurso de las técnicas de ingeniería genética se pudo establecer que existen secuencias similares a las de los oncogenes virales en las células de los vertebrados, incluyendo al hombre. Estas secuencias génicas se llaman oncogenes celulares o proto-

oncogenes y están localizadas en nuestros cromosomas, en aquellos sitios donde ocurren los rompimientos que dan origen a las aberraciones estructurales cromosómicas que acompañan principalmente a las leucemias y a los linfomas.

Se ha logrado, de esta manera, establecer un mecanismo mediante el cual un oncogén celular reprimido en su posición original puede reubicarse en un sitio activo que no le correspondería, amplificar sus secuencias y participar en la transformación maligna de las células. Eso es lo que sucede en los intercambios o translocaciones de segmentos cromosómicos que se encuentran en las neoplasias.

La investigación acerca de genes involucrados en el cáncer descubrió otro grupo de genes muy importantes que participan en el control de la división y el ciclo celular. Son los llamados *genes supresores* o *antioncogenes*. La primera evidencia sobre la existencia de estos genes surgió cuando se encontró que al fusionar células malignas con células normales se lograba suprimir el fenotipo de las células cancerosas, lo que indicaba que éstas portaban una mutación recesiva. Décadas atrás, estudiando las neoplasias embrionarias —como el retinoblastoma—, que ya fueron mencionadas, Knudson postuló la hipótesis de que estos tumores cuando son heredados se deben a dos cambios mutacionales: la primera mutación, presente en las células germinales, correspondería a la inactivación del gen supresor, por lo que este alelo defectuoso estaría presente en todas las células del organismo. El segundo cambio mutacional, que ocurre en la célula de la retina, sería inducido por factores mutagénicos e implicaría la inactivación o pérdida del alelo con el gen supresor normal. Un mecanismo para esta pérdida la constituyen las deleciones o ausencia de segmentos cromosómicos que se encuentran a menudo en los tumores sólidos.

Cuando la neoplasia es unilateral —afecta sólo un ojo—, no es heredada y por tanto no hay antecedentes familiares; los dos cambios mutacionales que acabamos de referir ocurren en las células de la retina —células somáticas— ya que no hay compromiso de las células germinales o gaméticas.

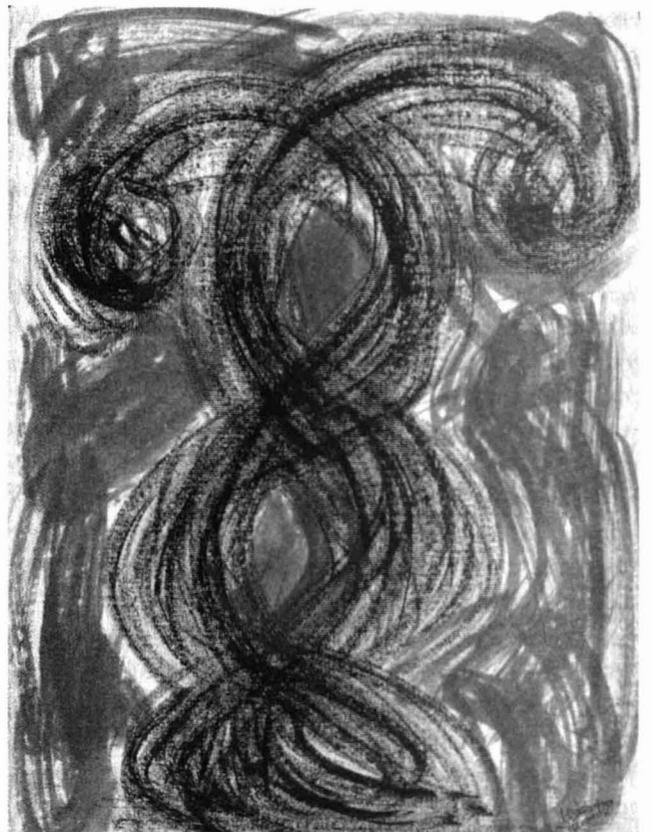
Se conoce la localización cromosómica de varios de estos genes supresores: el del cáncer de colon se ubica en el brazo largo del cromosoma 5, el del retinoblastoma en el cromosoma 13, el del nefroblastoma en el cromosoma 11 y uno que se encuentra alterado en cerca de ochenta por ciento de los cánceres en el humano, p53, en el brazo corto del cromosoma 17. La importancia de este último gen supresor es tal que en un concurso singular que auspicia la revista *Science* fue designado “la molécula del año”.

¿Por qué tal preeminencia? El producto del gen p53 normal permite detener la división celular para que se repare el daño genético ocasionado por los factores mutagénicos. Si el daño es muy grave, de tal suerte que no puede ser reparado, entonces este gen ordena que la célula siga un proceso de apoptosis o muerte celular programada. Esta denominación recuerda la caída de las hojas secas cuando los árboles pierden su follaje.

Cuando el gen p53 está alterado no puede cumplir esta notable función, las células no reparan el daño y en vez de ser elimi-

nadas empiezan a multiplicarse caóticamente, originando la neoplasia. Los cambios del gen pueden ser ocasionados por la radiación solar. En este mismo instante miles de seres humanos, cautivados por la sin par belleza del mar, exponen sin ninguna precaución su piel a la radiación solar, totalmente ajenos a las nefastas consecuencias que los cambios inducidos en esta molécula protectora les pueden ocasionar.

Ésta es una historia ya recorrida por los antiguos pobladores europeos, del continente australiano. Surgidos de las caliginosas latitudes británicas, jamás imaginaron que con el transcurrir del tiempo iban a presentar, bajo esta nueva e inclemente exposición canicular, la frecuencia más elevada en el mundo de cánceres de piel, la mayoría de ellos ocasionados precisamente por mutaciones en el gen p53.



Uno de los logros de mayor impacto ético y social es el descubrimiento de genes de susceptibilidad al cáncer de mama. El primero de ellos, BRCA1 (por sus siglas en inglés, *breast cancer*), se localiza en el brazo largo del cromosoma 17; recientemente ha sido clonado y se han reconocido las mutaciones que implican susceptibilidad al cáncer de mama y cáncer de ovario. No hace mucho se identificó otro gen de susceptibilidad, BRCA2, que explica de cuarenta a cincuenta por ciento de los casos heredados y que se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 13. Se estima que las mutaciones heredadas de cada uno de estos genes se encuentran con una frecuencia de 1 en cada 200 mujeres. Hay, sin embargo, algunas diferencias entre los dos genes: las mutaciones de BRCA1 explican la mayoría de los casos familiares de

asociación de cáncer de mama con cáncer de ovario, implican un riesgo mayor para cáncer de colon y los varones portadores de estas mutaciones tienen un riesgo incrementado para cáncer de próstata. Las mutaciones de BRCA2 se encuentran con mayor frecuencia en aquellas familias que tienen al menos un caso de varón con cáncer de mama.

Un tercer gen de susceptibilidad a esta neoplasia y que reviste gran interés, dada su frecuencia en la población general, es el gen responsable de la ataxia telangiectasia. Se trata de una entidad autosómica recesiva caracterizada por ataxia cerebelar progresiva, alteraciones de los capilares particularmente en las conjuntivas, infecciones pulmonares frecuentes, inestabilidad cromosómica y frecuente complicación con leucemias y linfomas. En condiciones normales el gen previene la muerte celular pro-



gresiva o apoptosis, controla la respuesta inmune, detecta el daño ocasionado en el DNA y bloquea el ciclo celular para permitir su reparación. Las mujeres portadoras del gen mutado tienen un riesgo cinco veces mayor para el cáncer de mama, lo cual resalta la importancia de la alteración de los mecanismos de reparación del daño celular en la génesis del cáncer.

El descubrimiento de los genes de susceptibilidad al cáncer permite hacer diagnósticos predictivos en familias con antecedentes de estas neoplasias. Para efectuar estudios en la población general, es preciso establecer la frecuencia de las variantes o polimorfismos que no implican un riesgo incrementado de cáncer. En el asesoramiento genético de estas familias debe tenerse especial atención con el impacto psicológico, los cambios de com-

portamiento, las modificaciones en la dinámica familiar, las actitudes hacia algunos procedimientos profilácticos como la mastectomía o la ooforectomía y los dilemas éticos y sociales que los estudios presintomáticos implican.

Una línea reciente de investigación que une el fenómeno de la transformación maligna con el proceso del envejecimiento, al que, como nos lo recuerda Quevedo en el epígrafe de este escrito, todos estamos condenados, ya que rige en forma inexorable nuestro exacto destino, se relaciona con la pérdida de los extremos cromosómicos, llamados telómeros, que experimentan las células a medida que se multiplican y dividen. En estos extremos de los cromosomas hay secuencias de bases nitrogenadas que se repiten cientos de miles de veces. Con las sucesivas divisiones celulares se van perdiendo estas secuencias, por lo que se desintegran los cromosomas y las células mueren. En las células tumorales ocurre un proceso semejante pero, a diferencia de las normales, en un momento crítico, las células malignas despiertan la síntesis de una enzima llamada telomerasa, que no existe en las células normales, y que comienza a restituir las secuencias teloméricas perdidas, con lo cual las células tumorales prácticamente se tornan inmortales. No hace falta decir que algunos empiezan a percibir, transitando por este sendero, aromas del elixir de la eterna juventud.

El conocimiento en este campo no sólo resulta de utilidad en el diagnóstico temprano y oportuno de las neoplasias, sino que ha permitido, por primera vez, contemplar de manera optimista el desarrollo de la terapia génica para estas dolencias. Actualmente se llevan a cabo rigurosos protocolos de investigación clínica en pacientes con distintos tipos de cáncer y se ensayan variadas estrategias en animales de experimentación. Como ejemplos de lo que será este futuro promisorio baste señalar que se ha aislado el gen "maestro" o "controlador" del desarrollo de los ojos en drosófila, cuya contraparte en el humano es el gen de la aniridia (falta de iris), anomalía relacionada con el nefroblastoma. Este gen trasplantado a cualquier parte de la mosca induce el desarrollo de ojos ectópicos que tienen, incluso, fotorreceptores. También por manipulación genética de un factor de crecimiento se induce la formación de patas aladas en el embrión de pollo.

Tal pareciera que nuestros ojos asombrados asistieran a la recreación de ese mundo febril que poblara de mitos, leyendas y de seres fantásticos la tierra, los mares y los cielos.

Pero más allá de la especulación y la ficción, la investigación en genética ha abierto prometedoras perspectivas para la medicina del próximo milenio. Sus posibilidades, prácticamente ilimitadas, cobrarán realidad con los acelerados logros y avances del Proyecto del Genoma Humano. No hace falta acudir a las sibilas de Delfos, ni siquiera a las conmovedoras tragedias de Sófocles, para conocer que buena parte de nuestro destino está en los genes. Abramos surco por el mejor camino y, como fatalmente, a la postre, todos estamos condenados, evoquemos mejor el verso del excelso poeta:

mis huesos polvo serán
mas polvo enamorado. ♦