

Ciencia, ficción y realidad de las enfermedades de nuestros genes*

CAPÍTULO 1

Mónica Drut

Consejo de Certificación de Profesionales Médicos, Buenos Aires, Argentina

El cromosoma 22 es el segundo cromosoma más pequeño de los autosomas humanos. Contiene cerca de 52 millones de pares de bases de nucleótidos que representa aproximadamente sólo 2% del genoma humano. El cromosoma 22 es un cromosoma acrocéntrico con satélites, clasificado en el grupo G por su tamaño. Los estudios citogenéticos han demostrado que el cromosoma 22 se relaciona con varias enfermedades. Es bien conocida la inestabilidad cromosómica de la región 22q11. Los rearreglos del 22q11 también se vinculan con varias enfermedades.

TRANSLOCACIÓN (11;22)

La t(11;22) es la translocación recíproca más frecuente en la especie humana. Los portadores t(11;22) balanceada tienen mayor riesgo de aborto y mayor posibilidad de tener un hijo con una t(11;22) asimétrica (conocida como trisomía 22 parcial). Las pacientes portadoras de esta translocación tienen predisposición al cáncer de mama.

SÍNDROMES MALFORMATIVOS

Síndromes de DiGeorge (MIM 188400), velocardiofacial (Shprintzen, MIM 192430) y CATCH 22

El síndrome de DiGeorge y el síndrome velocardiofacial son dos trastornos del desarrollo fenotípicamente relacionados, que están comúnmente asociados con delección hemigota en el cromosoma 22, banda 22q11. Aun cuando muchos pacientes con estos trastornos no revelan un defecto citogenético evidente, más de 90% de los casos de

síndrome de DiGeorge y 70% de los casos de síndrome velocardiofacial tienen una delección detectable mediante técnicas moleculares. Además, una delección de la misma región se ha observado en pacientes con síndrome de defectos conotruncales y anomalías de la cara (*conotruncal anomaly face syndrome*, CTAF). Las similitudes fenotípicas de estos síndromes están resumidas en el acrónimo en inglés CATCH 22 (defectos cardíacos, facie anormal, hipoplasia tímica, paladar hendido [*cleft*] e hipocalcemia) y 22q11.2. La asociación de diferentes síndromes con un defecto localizado en la región 22q11 parece representar un factor decisivo durante las etapas tempranas de la embriogénesis. Actualmente, ya se han identificado probables genes susceptibles como TUPLE.

TRISOMÍA 22 EN MOSAICO

La demostración de un cromosoma 22 extra en cultivo de fibroblastos se ha descrito en pacientes con hemidistrofia o malformaciones congénitas unilaterales, signos clínicos sugerentes de síndrome de Turner y cariotipo normal en linfocitos de sangre periférica.

Los productos de la concepción con trisomía 22 son abortados en las etapas tempranas de la gestación y representan la segunda trisomía más frecuente en abortos espontáneos.

TUMORES

Ciertos sarcomas se caracterizan por translocaciones cromosómicas específicas y recurrentes. Estas translocaciones cromosómicas generan fusiones de genes altamente específicas que definen estas afecciones y son marcadores importantes para el diagnóstico de los tumores. Las proteínas de fusión codificadas por la fusión de estos genes son generalmente factores de transcripción químicos.

* Este material se presentó en parte en el Congreso Latinoamericano de Patología Pediátrica, Buenos Aires, 2000 y en el Congreso Argentino de Patología, Mar del Plata, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

El sarcoma de Ewing y los tumores neuroectodérmicos primitivos se caracterizan por una translocación recíproca idéntica entre los cromosomas 11 y 22, t(11;22) (q24;q12) en casi todos los casos. A nivel molecular, esta translocación implica al gen EWS en 22q12 y FLI1 en 11q24. Otras variantes de translocaciones que también incluyen la rotura en 22q11 se han comunicado en estos tumores: t(21;22) (q22;q12) (EWS-ERG); t(7;22) (p22;q12) (EWS-ETV1); t(17;22) (q12;q12) (EWS-E1AF) y t(2;22) (q33;q12) (EWS-FEV).

El tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas muestra una translocación recurrente diferente, t(11;22) (p13;q12), que codifica la proteína de fusión EWS-WT1 y delinea una afección particular.

Además del sarcoma de Ewing, los tumores neuroectodérmicos primitivos y los tumores desmoplásicos de células pequeñas y redondas, el rearreglo EWS se encuentra también en el sarcoma de células claras, el liposarcoma mixoide y el condrosarcoma mixoide. Los puntos de rotura de las translocaciones que implican al gen EWS en el cromosoma 22 abarcan una región de 2 kb e incluyen los intrones 7, 8 o 10. Los otros genes que participan en la translocación se encuentran en diferentes cromosomas.

El hallazgo de la fusión COL1A1-PDGFB, secundario a la t(17;22) (q22;q13) en el dermatofibrosarcoma protuberans y en el fibroblastoma gigantocelular, sugiere que estos tumores corresponden a una sola entidad, y son éstas las formas de presentación del adulto y de los niños, respectivamente.

El tumor rabdoide maligno es una neoplasia genéticamente determinada, posiblemente debida a una evolución celular clonal secundaria a anomalías homocigotas (mutaciones inactivadas o delecciones de ambos alelos) del INI1, un gen supresor tumoral putativo del tumor rabdoide maligno localizado en 22q11.2. El locus del gen responsable de este tumor se ha identificado en la banda 22q11-12, próximo al gen BCR.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Las células madre de los pacientes con leucemia mieloide crónica contienen la t(9;22) (q34;q11). La región del cromosoma 9 telomérica a q34 y que contiene el protooncogén c-abl es transpuesta en 22q11, en la región grupal de rotura (bcr). El resultado de la translocación es el cromosoma Philadelphia. En forma similar, el segmento

de cromosoma 22 telomérico al bcr, que incluye el protooncogén c-sis, se reubica en el fragmento remanente del cromosoma 9. El cromosoma Philadelphia se halla también en 5% de los niños con leucemia linfoblástica aguda. El gen c-abl normal es universalmente activo en las células hemopoyéticas en todos los estadios de la diferenciación. El resultado de la translocación es un gen nuevo, c-abl/bcr, que codifica una tirosinquinasa quimérica que no se encuentra en las células normales. Este gen nuevo es un oncogén dominante.

LINFOMA DE BURKITT

Las anomalías moleculares características del linfoma de Burkitt son la translocación del protooncogén c-myc en el cromosoma 8 a sitios transcripcionales activos que codifican la inmunoglobulina de cadena pesada en el cromosoma 14, la cadena liviana kappa en el cromosoma 2, o la cadena liviana lambda en el cromosoma 22, con las resultantes t(8;14); t(2;8), o t(8;22). La producción de la proteína myc vinculada con la proliferación está desregulada.

TUMOR MALIGNO DE VAINA DE NERVIO PERIFÉRICO (SCHWANNOMA MALIGNO)

El tumor maligno de vaina de nervio periférico comprende sarcomas fusocelulares que surgen en un nervio o neurofibroma, o que muestran diferenciación hacia la vaina nerviosa. Tienen una importante relación con la neurofibromatosis tipo 1. Los estudios citogenéticos han demostrado un amplio espectro de anomalías cromosómicas como pérdidas frecuentes del 22q y ganancias de los cromosomas 2 y 7. La pérdida de un gen supresor tumoral en el 22q podría relacionarse con la patogenia de este tumor y otros (meningioma, schwannoma) que están embriológicamente relacionados.

MENINGIOMA

Los meningiomas son de los primeros tumores sólidos en los que se reconoció una alteración cromosómica uniforme. La pérdida de material genético del 22q es decisiva para la evolución de este tumor. La monosomía 22 es la única anomalía del cariotipo que se encuentra en 70% de los meningiomas. Otros muestran desarreglos del 22q como delecciones o translocaciones. La pérdida o inactiva-

ción de ambos alelos del gen (o genes) supresor del tumor localizado en 22q11.2-12.3 son posibles candidatos.

La pérdida del cromosoma 22 también ocurre en los casos de meningioma recurrente y meningioma atípico sumado a otras anomalías cromosómicas (pérdida de brazos cromosómicos 1p, 6q, 9q, 10q, 14q, 17p y 18q, y ganancias de 1q, 9q, 12q, 15q, 17q y 20q), lo que sugiere que los genes relacionados con la progresión del tumor podrían encontrarse en estos locus. La evolución de estos tumores también está estrechamente relacionada con mutaciones en el gen NF2 (localizado en el cromosoma 22q12), ya que pacientes con neurofibromatosis tipo 2 padecieron meningiomas múltiples; además, en 60% de los casos de meningiomas esporádicos se hallaron mutaciones del gen NF2.

La interacción entre la clínica y la genética molecular ha contribuido a una mejor comprensión de la biología de los defectos de la evolución y la patogenia y progresión de los tumores. El uso adecuado de las técnicas de genética molecular ha facilitado la detección de anomalías citogenéticas de valor diagnóstico como una alternativa al cultivo de tejidos y análisis citogenético sobre las metafases. Nuestro desafío está en comprender las enfermedades y sus vinculaciones e investigar las que permanecen en la oscuridad con la esperanza de que puedan comprenderse. Como se describió, la diversidad de lesiones relacionadas con minúsculas regiones de bandas cromosómicas indica que los mecanismos implicados en la enfermedad son

muy complejos. En este sentido, el pequeño cromosoma 22 resulta gigante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feit LR. Genetics of congenital heart disease: strategies. *Adv Pediatr* 1998;45:267-92.
2. Ming JE, Stiehm ER, Graham JM Jr. Syndromes associated with immunodeficiency. *Adv Pediatr* 1999;46:271-351.
3. Birth defect encyclopedia. Buyse ML, editor. Cambridge, MA: Blackwell Scientific publications, 1990.
4. Pediatric neoplasia. Morphology and biology. Parham DM, editor. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
5. Ladanyi M, Bridge JA. Contribution of molecular genetic data to the classification of sarcomas. *Hum Pathol* 2000;31:532-8.
6. Ogino S, Ro TY, Redline RW. Malignant rhabdoid tumor: a phenotype? An entity? A controversy revisited. *Adv Anat Pathol* 2000;7:181-90.
7. Meis JM, Enzinger FM, Martz KL, Neal JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors (malignant schwannomas) in children. *Am J Surg Pathol* 1992;16:694-707.
8. Rao UN, Surti U, Hoffner L, Yaw K. Cytogenetic and histologic correlation of peripheral nerve sheath tumors of soft tissue. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;88:17-25.
9. Bijlsma EK, Brouwer-Mladin R, Bosch DA, Westerveld A, Hulsebos TJ. Molecular characterization of chromosome 22 deletions in schwannomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1992;5:201-5.
10. WHO classification of tumors. Pathology and genetics. Tumors of the nervous system. Kleihues P, Cavenee W, editors. Lyon: IARC Press, 2000.
11. Wang WL, Mayordomo E, Czerniak BA, Abruzzo LV, et al. Fluorescence *in situ* hybridization is a useful ancillary diagnostic tool for extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Mod Pathol* 2008;21:1303-10.

CAPÍTULO 2

Jorge Oscar Zárate

Profesor titular y director del Departamento de Patología de la Universidad de Buenos Aires

Recuerdo que cuando era niño pensaba en el significado de la esencia y el porqué teníamos que vivir. Solía soñar con la presencia de los duendes, señales que se desbarataban rápidamente al encontrarme con las bolitas, el balero, las figuritas y, fundamentalmente, la posibilidad inmediata de un partido de fútbol en alguno de los potreros circundantes a mis domicilios, dentro de tramo de la línea del Belgrano, ex Midland.

La imaginación me los hacía ver como pequeños personajes que me resolvían las cuestiones simples de la niñez.

Los adolescentes al conocer la palabra cromosoma, como arquetipo de lo esencial, sienten la necesidad de enterarse de esa fuente incondicional de la información total en chiquitito. Se llega a pensar que los duendes son los cromosomas ambulantes por todo nuestro organismo.

La fe y la esperanza, que suelen acompañarnos ilusoriamente, nos hacen pensar que al menos son de la misma familia. Desde esos momentos empezamos a gustar de los duendes cromosomas, seres incondicionales que poseían un cuerpo con brazos y piernas. Con los estudios posteriores tuvimos que soportar el cambio parcial a la realidad y notar que en realidad sólo tienen brazos, porque no

necesitan caminar sino dar, dar mucho y siempre como verdaderos Reyes Magos ilustrados y preparados para todo acontecer.

Cuando los vimos por primera vez en una célula, parecieron verdaderos seres incondicionales, de brazos cortos y largos con una carita desdibujada que unía estas extremidades.

No sabemos cuál es la forma de vida real de cada cromosoma, pero todo nos hace suponer que es buena gente, que acompañan a las personas para entregarles la dignidad.

Atravesar esos caminos del pensamiento, sólo conjeturales de inexperto, nos sirvió para entender el microclima que los acompaña y su aproximación a la piedra filosofal o al Aleph de Borges.

Son como partículas ilusorias y químicas de un destino universal. Nacen de manera filial y no desdeñan la realidad del medio ambiente.

Acostumbran a unirse en formas convencionales y tamaños diferentes.

Saben desparramarse en todos los resquicios del ser humano, como eternos cuidadores de la identidad y la moral colectiva.

Su presencia es tan singular que hasta hicieron equivocar su número. Suelen desdibujarse por períodos cortos para volver a toda la intensidad de su estructura, como ave fénix.

Según algunos patriarcas del universo, parecen ir comprendiendo con el tiempo las necesidades de sus portadores, aunque respetuosos del control, aprecian dichas necesidades con el tiempo justo de lo consagrado.

Otros han sugerido que suelen susurrarse algunas indicaciones para el mejor trabajo colectivo, impidiendo que malhabientes de la circulación humorar puedan interferir en sus sagradas escrituras.

De todo el grupo, algunos han salido más atormentados o inquietos, cosa que no asegura su buen comportamiento *ad eternum*. Modelo casi notable de esas diabluras está situado en el 22, arquetipo de las transformaciones voluptuosas de sus partes que convueven la biología de su portador.

Casi siempre, a fin de cada año, el 22 recibe el castigo de ser el causante de grandes castigos.

Cuando nos baja la tristeza pensamos que los duendes no nos acompañan debidamente. Esto es de incrédulo, pero es la verdad. Sugiero a mi pensamiento la curiosidad de tener un duende anómalo, como si fuera un cromosoma

22 en estado proteico crucial, y trato de avergonzarme de mi propia labilidad por el desapego.

Estos pensamientos no quitan que el ser sufra malestares de mala educación genómica. Somos muy vulnerables, perdón, algunos solemos serlo, como si la naturaleza de nuestro ser estuviera de antemano crucificada por algún maleficio.

Recuerdo que en nuestra infancia en los campos de Dudignac, la brisa serena de las mañanas, sin noticias ni descalabros, hacían la parte interesante del desayuno de la taza de leche ordeñada con algún trozo de pan sinónimo de benevolencia divina. Se suele adquirir buena fe en esos momentos transitorios de la vida.

Claro está que uno ve a los pares completos de cromosomas. Perdón, los ignoraba por completo, como lo ignora la mayoría de la gente.

Qué perdidos estamos, qué ignorancia común, nada cruel ni causante de malestar, que atesora los momentos de la vida sin pensar en “lo que vendrá” como lo hizo musicalmente Piazzolla. Más fácil es entender el *Adiós Nonino o Triunfal* del mismo autor, pero qué sé yo de lo que sepa el otro, y si será saber de lo que se trata. Nada es real. Todo o casi todo es un virtuosismo de la cruzada colectiva por la consecución de la fe y la paz, que llevan o no a la felicidad.

Le pregunté a un profesor dónde está la información genómica de la felicidad.

Alguna vez supe atravesar el desierto largo y sinsabor de esa esperanza, querida como la mayor de todas las sensaciones preferidas y, acepto, que sólo en momentos lo logré. Camino sinuoso, pero real vale para el que lo consigue, siempre que sea fiel a su propia acepción de ser.

No hay castigos cromosómicos, ni teorías que admitan el “yo no tengo nada que ver”.

Sólo hay piedad, inverosímil premio, del que no fue precisamente cuidado en el trayecto de la fe colectiva.

Variedad de pensamientos no resueltos, estructuras deformadas, encuestas no resueltas, quimeras no afrontadas, ilusiones sin compartir, odios no perdonados, amarguras en silencio, alegrías poco disfrutadas e, incluso, malestares equivocados nos han sacado la función de la creencia en los duendes cromosómicos que nos guían sin querer a nuestro único y posible destino. Claro está que, probablemente, con la mano del flaco Jesús.

Riesgo de aborto, cáncer de mama, defectos conotruncales y anomalías de la cara, todos producto de este atrevido par cromosómico.

Es justo tenerlos, es apocalíptico, es divino, tienen un fundamento ancestral. De hecho, los que ahondan en los conocimientos de la genética, entre ellos la autora del Capítulo 1 e inductora de esta inquietud, tiene muy clara su posición, a la cual nos integramos como feligreses de la patología y con la seguridad de su total conocimiento.

También está nuestro corazoncito que disipamos –a propósito de nuestra relativa o “absoluta” ignorancia– algunos arquetipos de las simples circunstancia de no ser lo que deberíamos ser, algo tan incongruente como ser lo que no deberíamos ser.

Como supuso Borges del Aleph, los cromosomas 22 los hay verdaderos y falsos.

Los crecimientos patológicos se alimentan del poder que les da la falta de cuidados y el oportunismo del desamparo.

Jesús no quiso el intervalo de la convicción, porque insistió en la fe, no en la tragedia de la desavenencia ni en oportunismo crónico de los deudores de felicidad.

Pareciera haber ADN del malo, suelto, o penetrando en agujero de ozono.

Ya casi nada parece imposible con el ADN suelto, copiado, mutado y absolutamente malversado por algu-

nos profetas de la ignorancia colectiva. Hasta él mismo reconoció, en un baile de proteínas, que si se jubilaba su mensajero ARN, era incapaz de realizar su delicada tarea, mostrando la esclavitud a la doble hélice voladora.

Algunos pensadores de González Catán piensan definitivamente que todo el problema es producto de la tóx. Los habitantes de General Villegas sostienen del oportunismo de una encrucijada mapuche. Los novelistas lo juntan con las impunitades escritas de Borges. Los miembros de la aeronavegación, a las sinuosas siglas de LAN. Los burreros a la falta vital de Leguisamo. Y las amas de casa de todo el planeta al costo exagerado de los artículos de limpieza y de un buen vino de mesa para compartir con su esposo.

El mundo con estos cromosomas se ha puesto conflictivo; el ron, la cerveza, el vodka y el Cinzano son extremadamente venenosos, los paraguas en general no sirven para lo que han sido diseñados e incluso, a veces, hasta la mirada inocente de algún niño puede incomodar.

La anarquía flota y desborda. Las panzonas no son todas embarazadas, y no todas las embarazadas son panzonas.

Soñar puede ser peligroso; amar, complicado; respetar, tumultuoso; y vivir, anárquico, tan fácil como los son las células cambiando y mutando, como la mirada.

CURSO: ENTENDIENDO LA PATOLOGÍA PLACENTARIA: UN ACERCAMIENTO PRÁCTICO

Homenaje al profesor Harold Fox

Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España

29 y 30 de abril del 2010

Informes:

Arrayanes Viajes y Congresos S.a.I.

Tel.: +34 958 295 250

Correo electrónico: v_arrayanes@infonegocio.com

www.seap.es/congresos/placenta2010/