

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA II  
UNIVERSIDAD MEDICA "IGNAC SEMMELWEISS" BUDAPEST, HUNGRIA  
Director: Profesor E. Kerpel-Fronius

## La investigación de la mutabilidad cromosómica en los pacientes con un alto riesgo de malignidad

Por los Dres.:

D. SCHULER,\* M. DOBOS, G. FEKETE

Schuler, D. et al. *La investigación de la mutabilidad cromosómica en los pacientes con un alto riesgo de malignidad*. Rev Cub Ped 47: 3, 1975.

Según parece se ha comprobado que en algunos síndromes con alto riesgo de malignidad se produce una mutabilidad cromosómica aumentada. En el síndrome de Down y en algunos casos de familias cancerosas se detectó una mutabilidad cromosómica aumentada mediante la aplicación, *in vitro*, de mutágenos químicos. La relación entre la mutabilidad y la frecuencia de las malignidades lleva implícito, que un mejor conocimiento de la frecuencia y del mecanismo de esta mutabilidad aumentada puede ser una ayuda útil en el estudio de la etiología y epidemiología de las malignidades.

La importancia de los factores genéticos en la etiología de las afecciones malignas es bien conocida.<sup>1</sup> Existen algunos tipos de tumores que se heredan mediante una simple vía mendeliana, como sucede con el retinoblastoma, carcinoma nevo basocelular; otros se producen más frecuentemente en la misma familia, como el tumor de Wilms, el feocromocitoma, la adenocarcinomatosis hereditaria y el melanoma maligno. Pero, además de estas patologías, las afecciones malignas se presentan con varias veces más frecuencia en los siguientes procesos, que a la población general.

1. Aberraciones cromosómicas: síndrome de Down, síndrome de Patau, deleción D, síndrome de Edwards, disgenesia gonadal XY, síndrome de Klinefelter, síndrome de Bloom, síndrome de Fanconi.
2. Algunas enfermedades hereditarias, tales como poliposis intestinal, xeroderma pigmentosa,

3. Síndrome de inmunodeficiencias congénitas, tales como ataxiatelangiectasia, agammaglobulinemia congénita, etc.
4. Ciertas familias "familias cancerosas". Una predisposición a presentar tumores puede producirse también en los casos de:
5. Malignidades primarias múltiples.  
Se mantiene la incógnita acerca de cuál es la causa de tal predisposición tumerosa.

La inmunodeficiencia, que es una vigilancia inmunológica disminuida, puede observarse en sólo un pequeño grupo de estos pacientes, según se señaló anteriormente. En el resto de los casos con alto riesgo de malignidad puede suponerse una mutabilidad aumentada. Esto significa que una influencia mutágena provoca una proporción más alta de mutaciones que en la población general.

Esta mutabilidad aumentada se señaló primeramente por *Todaro y col.*<sup>2</sup> Ellos encontraron una frecuencia de transformación 2-3 veces más alta mediante el virus SV-40 en los cultivos fibroblásticos humanos pertenecientes a pacientes con el sín-

\* Departamento de genética. II Departamento de pediatría. Universidad Médica "Ignac Semmelweis" Tuzoltó utca 7-9, Budapest IX, Hungría.

drome de Down o síndrome de trisomía 18, que en los cultivos de personas normales. Sin embargo, éstos son exactamente los síndromes con predisposición tumoral.

#### MATERIAL Y METODO

En nuestros experimentos, iniciados en 1968, utilizamos mutágenos químicos para el examen de la mutabilidad cromosómica. Trabajar con mutágenos químicos es más simple y la evaluación cuantitativa de la influencia mutágena es quizás todavía más exacta. El mutágeno es añadido a los cultivos en diferentes concentraciones al comenzar los mismos. Nosotros utilizamos dos tipos de agentes alquilantes como mutágenos: el zitostop, el cual tiene una estructura de manitol y cuatro grupos alquilantes, y el lycurim que tiene una estruc-

tura de eritrita y cuatro grupos alquilantes (gráficos 1a y 1b).

Los cultivos se recogieron después de las 72 horas y, según señalan *Lapis y col.*, estos productos químicos prolongan el ciclo celular. Esto significa que después de las 72 horas todavía se observan las primeras mitosis y el número de mitosis es superior que después de las 48 horas. El número de mutaciones cromosómicas se examinó mediante la técnica convencional acostumbrada, o sea, sin analizar las bandas.

Es cierto que mediante el uso del método en banda pueden identificarse también las modificaciones sutiles que permanecen inadvertidas con la técnica antigua. De acuerdo con *San Román y Bobrow*,<sup>3</sup> sin embargo, la diferencia entre el número de aberraciones cromosómicas examinadas mediante los dos métodos no es significativa.

#### RESULTADOS

El síndrome que con más frecuencia predispone a las malignidades es el síndrome de Down; por consiguiente, nosotros examinamos la mayoría de los pacientes con el síndrome. En el gráfico 2 se muestra el número de mutaciones cromosómicas provocadas por el zitostop en el síndrome de Down. Los valores correspondientes a personas sanas se señalan con puntos y las líneas perpendiculares muestran el 95% de seguridad.

El número de mutaciones cromosómicas en el síndrome de Down se señala con cruces. Puede observarse que el número de mutaciones cromosómicas provocadas por el zitostop es superior al 95% de seguridad de los valores obtenidos en personas sanas. Los resultados fueron similares cuando el lycurim, el otro agente alquilante, fue utilizado como mutágeno: se provocaron más mutaciones con la misma concentración del producto químico en el síndrome de Down que en las personas sanas (gráfico 3).

GRAFICO 1A

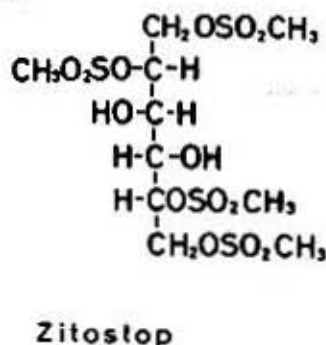


GRAFICO 1B

#### LYCURIM

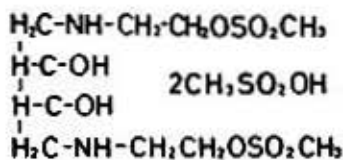
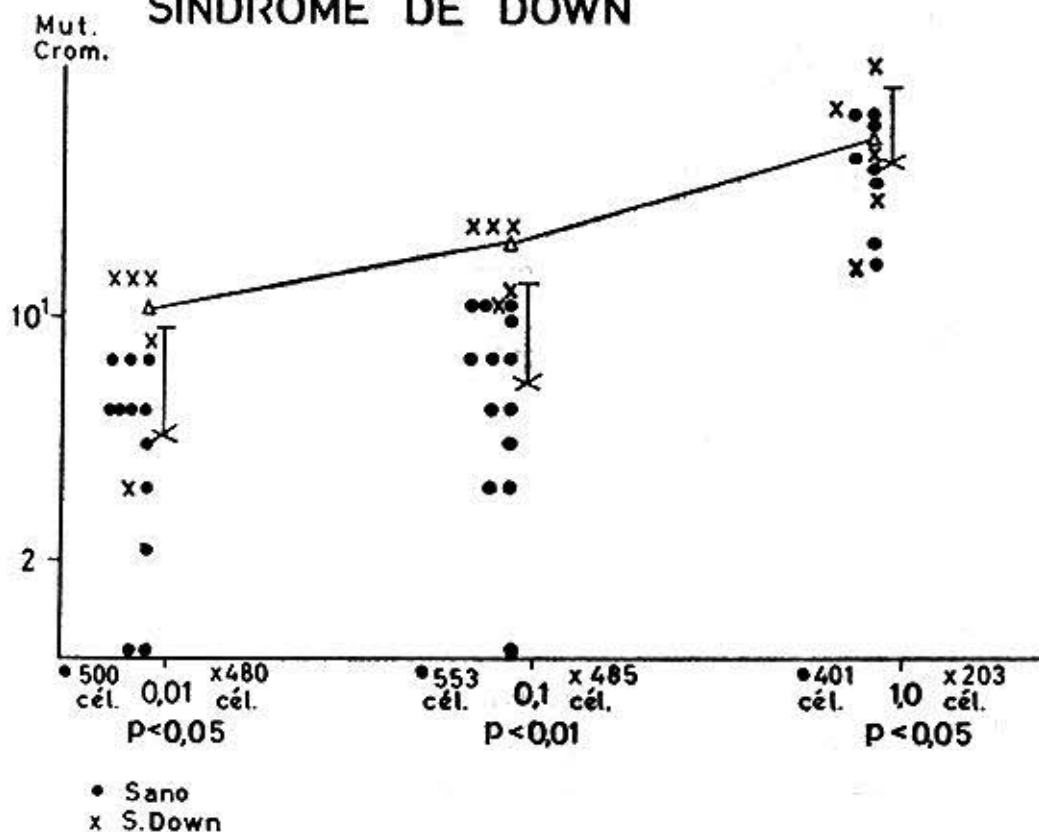


GRAFICO 2

SINDROME DE DOWN



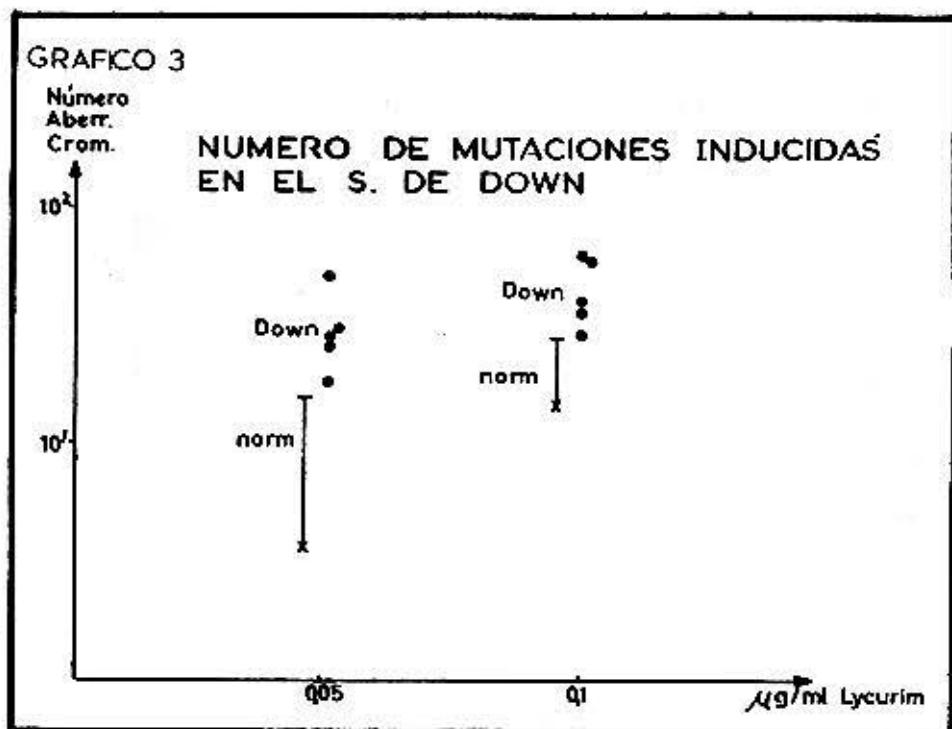
Las aberraciones cromosómicas resultaron fundamentalmente del tipo cromátido. El número de aberraciones de tipo cromosómicas y los reordenamientos fueron bajos (cuadro I).

Se estudiaron tres niños con el síndrome de Fanconi, un síndrome que presenta una frecuencia de leucemia alrededor de 20 veces mayor que en la población general. El número de las llamadas mutaciones cromosómicas espontáneas también es alto en el cultivo de sangre periférica de estos niños. Nosotros calculamos la cantidad esperada de mutaciones provocadas en las personas sanas con cada concen-

tración del mutágeno. La diferencia entre la cantidad de mutaciones esperadas y la encontrada se muestra en el cuadro II. La cantidad observada siempre resultó mayor que los valores esperados.

En la ataxiatelangiectasia (8 casos), un síndrome con inmunodeficiencia y un alto riesgo de malignidad, no se observó mutabilidad aumentada mediante esta técnica.

La cantidad de mutaciones cromosómicas provocadas no resultó mayor del 95% del límite de seguridad del correspondiente a los niños sanos (gráfico 4). En la remisión hematológica completa de la leucemia linfóide aguda de los niños, los re-



**CUADRO II**

MUTACIONES OBSERVADAS EN EL SINDROME DE DOWN

	Zitostop	Lycurim
Aberr. tipo cromátide	57,7%	58,5%
Aberr. tipo cromosómicas	10,6%	34,7%
Reordenamientos	10,6%	11,0%

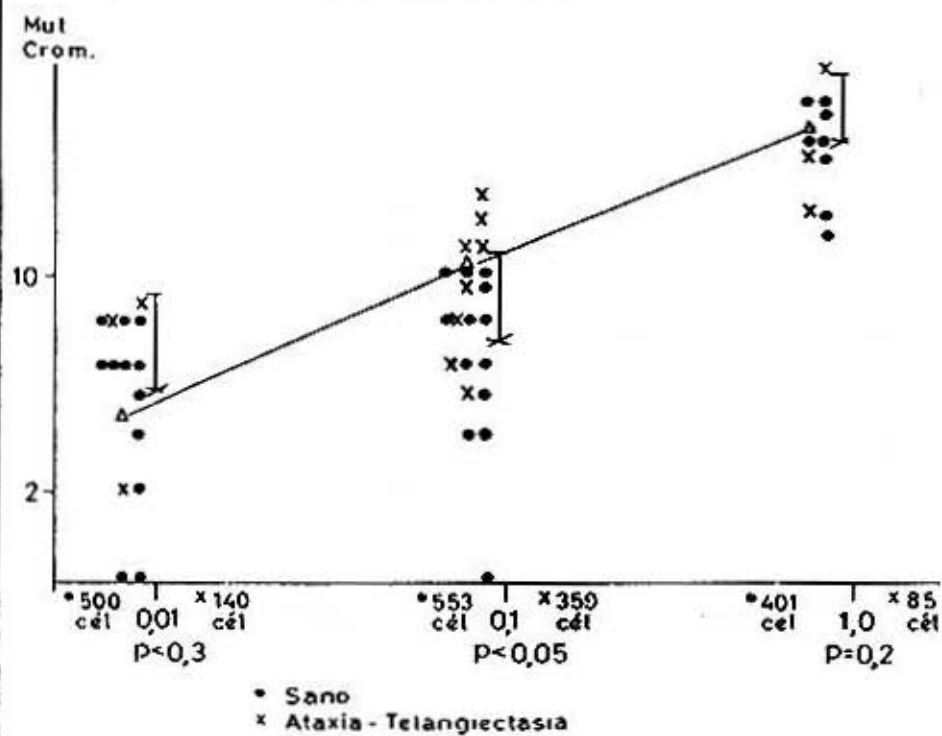
**CUADRO II**

DIFERENCIA EN LA FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS EN EL SINDROME DE FANCONI. (NUMERO HALLADO —NUMERO ESPERADO DE ABERRACIONES)

Concentr. de zitostop	Niño de 11 años	Niña de 6 años	Niña de 4 años
0,1 µg/ml	—	6,6	41,6
0,5 µg/ml	23	47	—

GRAFICO 4

## ATAXIA - TELANGIECTASIA



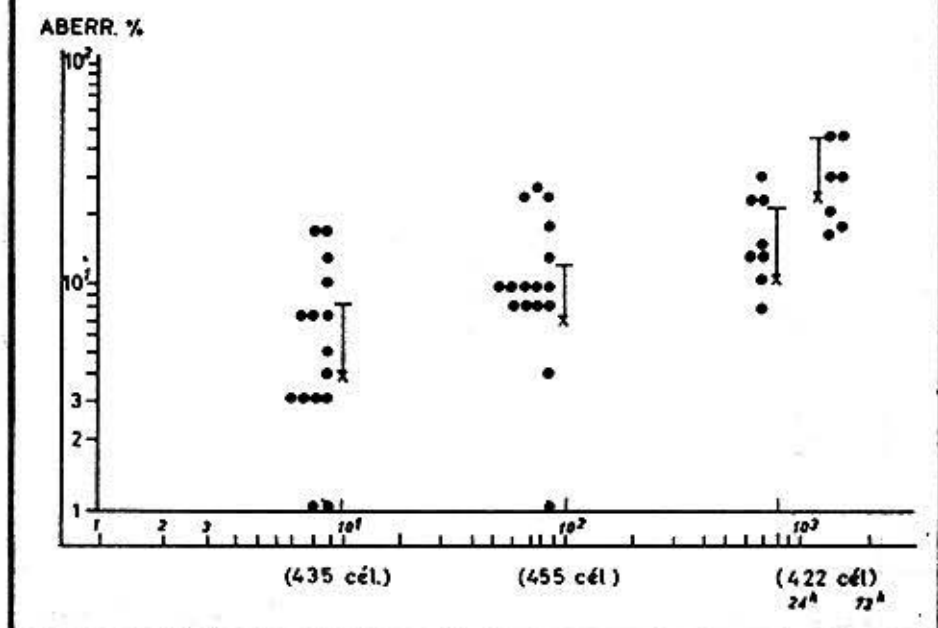
sultados fueron polemísticos en los casos examinados. En dos pacientes el número de mutaciones provocadas resultó mayor que el 95% de seguridad de los valores de los niños sanos, mientras en tres pacientes no se observó aumento en la mutabilidad (gráfico 5). Se examinaron dos familias con una gran frecuencia de malignidades. En la primera familia, examinada al comenzar la presente serie de investigaciones, la mutabilidad cromosómica se examinó sólo a una concentración del pro-

ducto químico. El árbol genealógico se muestra en el gráfico 6. Se estudiaron los casos de un niño y su madre, que padecen de reticulosarcoma; el número de mutaciones provocadas en ambos es superior al obtenido en personas sanas.

En la otra familia con poliposis intestinal y carcinoma del colon se estudió un niño. Al producirse el ingreso del niño, el padre ya no vivía; había fallecido debido a carcinoma del colon. El número de mu-

GRAFICO 5

LEUCEMIA EN REMISION COMPLETA



taciones provocadas por el zytostop y el lycurim resultó mayor que el promedio, pero no más alto que el 95% de límite de seguridad de los valores normales.

Algunos otros casos con distintas enfermedades malignas en la familia aún están en estudio. Según puede observarse en el gráfico 7, sólo en parte de estos casos se detectó una mutabilidad *in vitro* más elevada; no obstante, el promedio de estos valores es más alto en todas las concentraciones del producto químico que el obtenido en las personas sanas.

DISCUSION

Los resultados obtenidos muestran que en ciertos grupos de pacientes con una alta

frecuencia de afecciones malignas la mutabilidad cromosómica examinada mediante los agentes alquilantes antes mencionados es mayor que en las personas sanas. Desde la publicación de nuestros primeros resultados en 1969,<sup>4</sup> varios autores obtuvieron resultados similares, o sea, detectaron una mutabilidad cromosómica aumentada utilizando diferentes mutágenos en pacientes con alto riesgo de malignidades.<sup>5,6,7,8,9,10,11,12</sup> A pesar del aumentado número de estas observaciones, el mecanismo de la alta mutabilidad no se conoce.

Existen varias posibilidades, como son:

1. Una permeabilidad alterada de las células con el mutágeno bajo estudio.

2. Una diferente metabolización del mutágeno.
3. Una reparación cromosómica disminuida.
1. Una estructura cromosómica diferente.

Las investigaciones de *Sztrowszka* en 1974, realizadas con colchicina, mostraron la importancia de la penetración del mutágeno en las células. Ella encontró un número aumentado de alteraciones de huso después de añadir la colchicina a los cultivos celulares procedentes de niños con

el síndrome de Down, comparados con aquéllos de personas sanas. *Kellermann* y *col.*, en 1973,<sup>15</sup> encontraron una inducción disminuida congénitamente del aryl hidrocarburo de hidroxilasa, en pacientes con una mutabilidad aumentada, cuando se utilizan los hidrocarburos policíclicos como mutágenos. De acuerdo con este experimento, la diferencia en la mutabilidad es causada por la diferencia en el metabolismo del mutágeno.

*Sasaki*<sup>16</sup> comprobó que el número aumentado de mutaciones cromosómicas provoca-

GRAFICO 6  
ARBOL GENEALOGICO DE UNA FAMILIA  
CON FRECUENCIA DE ENFERMEDADES MA-  
LIGNAS

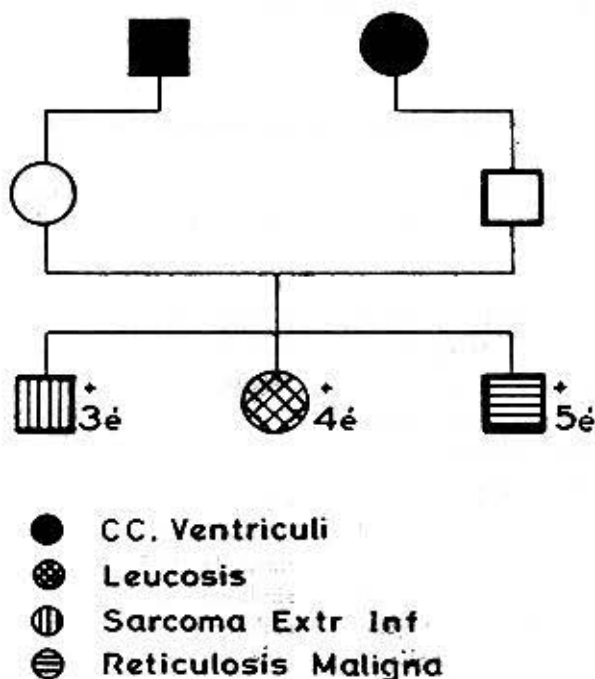
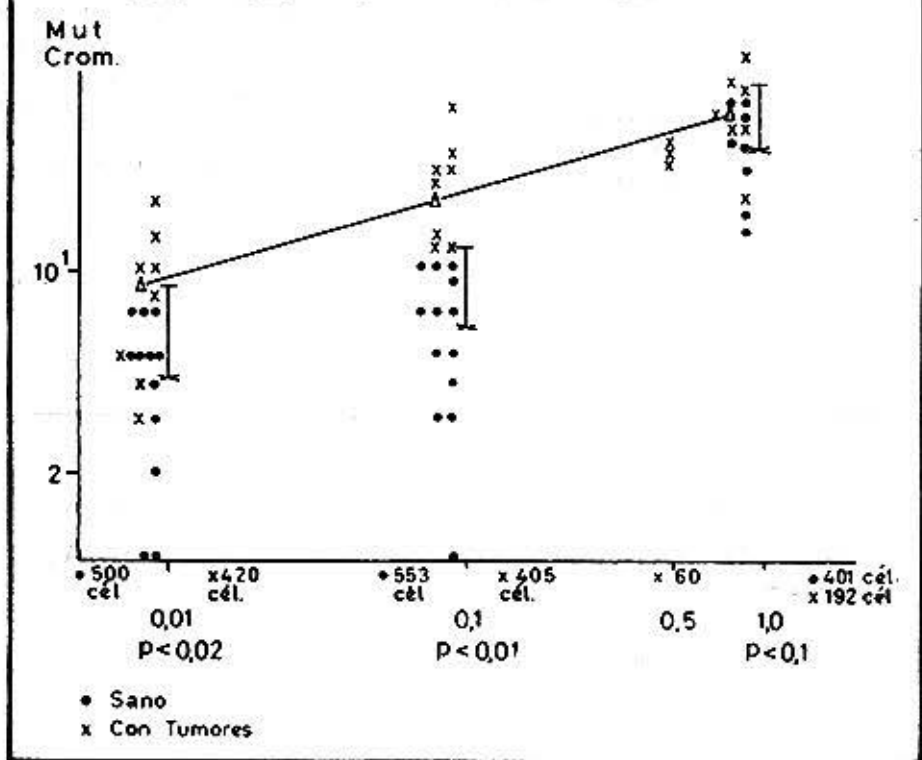


GRAFICO 7

PACIENTES CON TUMORES



das por el 4-nitroquinolin 1-oxid se debió a la disminución en la reparación de las aberraciones.

Estas observaciones demuestran que la causa de la cantidad aumentada de mutaciones cromosómicas provocadas en los casos con alto riesgo de malignidades puede diferir en cada síndrome o familia, y puede también, naturalmente, depender del tipo de mutágeno. Además, esto significa que la aumentada cantidad de mutaciones en muchos casos no se debe a una inestabilidad de los cromosomas sino —por ejemplo— a una diferencia en el metabolismo celular.

En nuestros pacientes con el síndrome de Down, el estudio de la localización de los agentes alquilantes utilizados por nosotros en las diferentes fracciones celulares, el metabolismo de estos agentes y la función de la reparación cromosómica se encuentran actualmente en estudio. Los experimentos realizados mediante la inhibición de la reparación con cloranfenicol demuestran, hasta ahora, que una diferencia en la reparación cromosómica no es un factor importante en la mutabilidad aumentada de los pacientes que padecen el síndrome de Down. Estos resultados, sin embargo, aún no son definitivos, debido a la poca cantidad de experimentos llevados a cabo.



## SUMMARY

Schuler, D. et al. *Investigation of chromosomal mutability in patients with high risk of malignancy*. Rev Cub Ped 47: 3, 1975.

In some syndromes with high risk of malignancy, an increased chromosomal mutability has been suggested. In Down's syndrome and in some cancerous families an increased chromosomal mutability was shown by in vitro addition of chemical mutagens. The correlation between mutability and the frequency of malignancy indicates that a better knowledge of the frequency and mechanism of the former may be useful for studying the etiology and epidemiology of the latter.

## RESUME

Schuler, D. et al. *La recherche sur la mutabilité chromosomique chez des malades avec un haut risque de malignité*. Rev Cub Ped 47: 3, 1975.

Il se produit une mutabilité chromosomique augmentée dans quelques syndrômes avec un haut risque de malignité. Dans le syndrôme de Down et chez des familles porteuses de cancer, la mutabilité chromosomique avait augmentée par l'application in vitro de mutagènes chimiques. Le rapport entre la mutabilité et la fréquence de malignité indique, qu'une meilleure connaissance de la fréquence et du mécanisme de cette mutabilité peut être utile dans l'étude de l'étiologie et de l'épidémiologie de la malignité.

## РЕЗЮМЕ

Стюлер Д., и др. Исследование хромосомной изменчивости среди больных с высоким риском злокачественных новообразований. Rev Cub Ped. 47:3,1975.

По некоторым наблюдениям повышение хромосомной изменчивости отмечено при наличии синдромов с высоким риском злокачественных новообразований. Посредством применения *in vitro*, химических мутагенов в семьях с раковыми заболеваниями и в присутствии синдрома Дауна удалось обнаружить повышенную хромосомную изменчивость. Зависимость между изменчивостью и частотой злокачественных новообразова-

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—Knutson, A. G. Jr. Mutation and human cancer. Adv Cancer Res 17, 317, 1973.
- 2.—Todaró, G. J. and Martin, G. M. Increased susceptibility of Down's syndrome fibroblasts to transformation by SV 40. Proc Soc Exp Biol Med 124, 1232, 1967.
- 3.—San Román, C. and M. Bobrow. The sites of radiation induced-breakage in human lymphocyte chromosomes determined by quinacrine fluorescence. Mutat Res 18, 325, 1973.
- 4.—Schuler, D. et al. Chromosomal peculiarities and "in vitro" examinations in Fanconi's anaemia. Humangenetik 7, 314, 1969.
- 5.—Sasaki, M. S. DNA-repair capacity and susceptibility to chromosome breakage in xeroderma pigmentosum cells. Mutat Res 20, 261, 1973.
- 6.—McDougall, J. K. Spontaneous and adenovirus type 12-induced chromosome aberrations in Fanconi's anaemia fibroblasts. Intern J Cancer 7, 526, 1971.
- 7.—Higutashi, M. and P. E. Conen. In vitro chromosomal radiosensitivity in Fanconi's Anemia. Blood 38, 336, 1971.
- 8.—O'Brien, R. L. et al. Susceptibility of chromosomes from patients with Down's syndrome to 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced aberrations in vitro. Int J Cancer 8, 202, 1971.
- 9.—Mukerjee, D. et al. Simian papovavirus 40 transformation of cells from cancer patients with XY/XXY mosaic Klinefelter's syndrome. Cancer Res 30, 1969, 1970.
- 10.—Veldhuisen, G. and P. H. Pouwels. Transformation of xeroderma pigmentosum cells by SV 40. Lancet 2, 529, 1970.
- 11.—Dosik, H. et al. Leukemia in Fanconi's anemia: Cytogenetic and tumor virus susceptibility studies. Blood 36, 341, 1970.
- 12.—Hampel, K. E. et al. Spontane und chloramphenicolinduzierte chromosomenmutationen und biochemische befunde bei zwei Fällen mit glutathionreduktasemangel/NAD(P)H: Glutathione oxidoreduktase, E.C.1.6.4.2. Humangenetik 7, 305, 1969.
- 13.—Kellermann, G. et al. Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons in cultured human leukocytes under genetic control. Humangenetik 20, 257, 1973.

Recibido el trabajo: noviembre 4, 1974.