



■ EL USO DE ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es una entidad neurodegenerativa que se presenta en el 4% de las personas mayores de 65 años (demencia senil). Los daños ocasionados sobre el sistema nervioso central se cree que sean causados por los depósitos anormales de una proteína denominada beta-amiloide (placas seniles). Sin embargo, los Drs. McGeer y Rogers, del Sun Health Research Center de Arizona, proponen que en la fisiopatología de la enfermedad se debe tener en cuenta a un componente inflamatorio crónico, similar al que se presenta en la artritis (Schnabel J. *New Alzheimer's therapy suggested*. *Science* 1993; 260: 1719-1720). La hipótesis de trabajo se basa en las observaciones previas que muestran una gran cantidad de microglía alrededor de las placas seniles (la microglía representa al sistema inmune monocito/macrófago y contribuye a la respuesta inflamatoria).

Bajo tal hipótesis, los Drs. McGeer y Rogers, desarrollaron un estudio farmacológico doble ciego, sobre un grupo de 44 pacientes, utilizando indometacina durante un período de seis meses (los esteroides por el contrario son neurotóxicos). Los resultados preliminares mostraron una estabilidad de las capacidades cognitivas en los pacientes tratados con indometacina. Otros dos hechos farmacológicos confirman el papel que pueda tener el componente inflamatorio crónico en la fisiopatología de la enfermedad, por una parte, su baja incidencia (0.39% Vs 2.7%) en aquellos pacientes con artritis reumatoidea que hayan recibido antiinflamatorios, y por otra parte, su baja incidencia (2.9% Vs 6.2%) en pacientes leproso que han sido tratados con el antiinflamatorio dapsona.

Oscar F. Ramos M. Profesor Asistente. Unidad de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ CATACLISMOS DEL FUTURO

Los físicos tienen una pesadilla permanente; una forma de materia aún más estable que protones y neutrones se produce en un acelerador atómico; con esto se inicia una reacción autosostenida y cataclísmica que consume a la tierra. Casi nadie piensa seriamente

que una colisión atómica lleve a la desaparición de la tierra, pero todo el mundo quiere estar muy seguro de que nunca va a pasar.

Desde el comienzo de la era nuclear los científicos se han reunido muchas veces (algunos lo hacen periódicamente), a puerta cerrada, para discutir la probabilidad de que un experimento propuesto pueda iniciar una catástrofe. Rara vez se discute esto abiertamente, por el miedo a las malas relaciones públicas (la investigación, en algunas partes del mundo, se hace con dineros públicos) y cada vez que se inicia algún programa nuevo con los aceleradores, las primeras discusiones son sobre este tópico. Los secretos comienzan a revelarse, sin embargo.

Subal Das Gupta y Gary D. Westfall (*Physics Today* 1993; 41: 322-341) cuentan una historia que empezó hace 30 años cuando el Laboratorio Lawrence de Berkeley planeaba la construcción del Bevalac (un acelerador de partículas). Tsung Dao Lee y Gian Carlo Wick (r.i.p.), dos Nobeles, consideraron la posibilidad de que condiciones de extrema energía y densidad podrían crear una nueva fase de materia nuclear estable y densa. Se temió instantáneamente que si tal sustancia existía (ahora llamada materia Lee-Wick) y podía ser generada, acrecentaría rápidamente cada átomo a su alrededor... el laboratorio, California y el resto del planeta.

Se nombró un comité para discutir la posibilidad y después de varias reuniones concluyó que el Bevalac no podía producir un desastre nuclear, la naturaleza (se razonó) ya había efectuado el experimento crucial; la tierra, la luna y todos los cuerpos celestiales son bombardeados continuamente con un número extraordinario de partículas de alta energía producidas por las estrellas. Algunas de estas partículas chocan contra átomos en la tierra y crean condiciones que sobrepasan las que puede generar el Bevalac y esto ha ocurrido por varios miles de millones de años.

En los años setenta se confirmó que no existía la materia Lee-Wick, pues cuando un núcleo atómico choca contra otro y se comprime a un cuarto de su volumen normal, se expande en una milésima de una mil millonésima de una mil millonésima de segundo, si el material nuclear no es estable. Pero ¿qué pasa si la compresión es a densidades más extremas? Si dos núcleos chocan a energías un poquito mayores que las que alcanzan los aceleradores modernos, los núcleos se

transforman en la llamada materia extraña. Protones y neutrones están hechos de quarks y cuando los quarks chocan a alta energía dan un quark extraño que es una partícula más pesada. Existe el consenso de que ciertas combinaciones de quarks extraños son estables.

La materia extraña debería crecer por acreción de átomos ordinarios pero la "gótica" de materia no debe pasar de unos pocos millones de partículas extrañas, con carga positiva que hace explotar a la partícula apagando su propia reacción. Pero ¿cómo estar completamente seguros, especialmente con la construcción del RHIC (acelerador relativístico de ion pesado) en el Brookhaven National Laboratory? Piet Hut (Universidad de Princeton) demostró que innumerables partículas cósmicas chocan con átomos en la tierra y la luna y generan condiciones más extremas que las del RHIC. Aunque no hay un instrumento construido que pueda convertir a la tierra en una bola de materia extraña, estas transformaciones pueden ocurrir en otros cuerpos celestiales.

Si se forma una gota de materia dentro de una estrella hecha de materia neutra y densa se puede iniciar una reacción en cadena que crearía una estrella de materia extraña. Los físicos piensan que sólo ocurre en los cielos. ¿Quién hubiese pensado que los cielos eran tan violentos y peligrosos?

Tobías Mojica Ph.D. Unidad de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ **DISEÑO MOLECULAR DE NUEVAS DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON, PÁNCREAS Y PULMÓN**

Durante los últimos 15 años se ha identificado el papel que pueden jugar varios genes celulares (proto-oncogenes) en la patofisiología del cáncer. Hoy día se conoce que los productos proteicos codificados por dichos genes participan, de manera normal, en los procesos bioquímicos intracelulares que controlan la proliferación celular. Bajo condiciones patológicas estos genes mutan (oncogenes), dando como resultado final una alteración funcional dominante de sus productos proteicos. Los productos de algunos proto-oncogenes funcionan como receptores de la membrana celular, otros como el proto-oncogen *ras* controlan las rutas bioquímicas que traducen las señales extracelulares al interior (quinasas), otros codifican nucleoproteínas que controlan la transcripción, etc.

Las funciones alteradas del proto-oncogen *ras* juegan un papel importante en las génesis del cáncer de colon,

páncreas y pulmón. La proteína codificada por el proto-oncogen *ras* tiene la función de unirse al GTP y cataliza su hidrólisis a GDP. El producto *ras*-GTP es un complejo biológicamente activo que induce la proliferación celular, mientras que el complejo *ras*-GDP es funcionalmente inactivo. La proteína codificada por el oncogen *ras* mutado pierde la función de hidrólisis del GTP a GDP y se induce una acumulación del complejo activo *ras*-GTP. Las funciones continuas de este complejo activo junto con la acción de otras señales regulatorias induce transformación tumoral.

Una vez sintetizada, la proteína *ras* (normal o mutada) debe sufrir modificaciones bioquímicas postranscripcionales para poder anclarse al interior de la membrana celular y para poder cumplir sus funciones. Una de esas modificaciones incluye la adición de una molécula farnesilo (útil en la síntesis del colesterol) por acción de una farnesiltransferasa. La proteína *ras* no farnesilada pierde su capacidad para inducir transformación tumoral y este hallazgo científico representa un potencial farmacológico racional para el control de aquellos tumores donde *ras* está involucrado. De hecho, dos informes científicos publicados en la revista *Science* de junio de este año indican que los inhibidores análogos de la farnesil-transferasa bloquean y revierten el proceso de transformación tumoral *in vitro* (Kohl, N. Selective inhibition of *ras*-dependent transformation by a farnesyltransferase inhibitor. *Science* 1993; 260: 1934-1937. James GL, Benzodiazepine peptidomimetics: potent inhibitors of Ras farnesylation in animal cells. *Science* 1993; 260: 1937-1942). Dichos inhibidores aparentemente no afectan el crecimiento celular normal *in vitro* y se estudian sus posibles efectos colaterales sobre otros sistemas donde la farnesilización juega un papel importante (láminas nucleares y el sistema visual).

Teóricamente, drogas anticancerosas con acciones específicas deben tener menores efectos colaterales que los agentes quimioterapéuticos convencionales, los cuales actúan indiscriminadamente sobre todas las células en división continua (normales o tumorales).

Oscar F. Ramos M. Profesor Asistente. Unidad de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ **MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS**

A pesar de que los anestésicos ya casi completan un siglo de investigaciones, sus mecanismos de ac-

ción son hasta el momento totalmente desconocidos. El consenso general, era que su efecto estaba localizado sobre la membrana celular, induciendo primariamente alteraciones de la bicapa lipídica que se transmitían después a una proteína de membrana que regulaba los canales iónicos. Sin embargo, en un informe de la revista *Nature* de julio de este año se dice que los anestésicos son inhibidores específicos de la proteína kinasa-C, apoyando la noción de que su efecto primario se ejerce a través de una proteína específica en la membrana celular (Slater SJ. Inhibition of protein kinase C by alcohols and anesthetics. *Nature*, 1993; 364: 82-84).

La protein kinasa-C regula la función sináptica fosforilando a otras proteínas de la membrana celular, incluyendo los canales iónicos. La proteína kinasa-C tiene una subunidad catalítica y otra regulatoria. Para ejercer su función catalítica, la proteína kinasa-C, debe ser activada primero por acción del diacilglicerol (DAG) quien ejerce su efecto sobre la subunidad regulatoria. Los alcoholes alifáticos, el enflurano y halotano, compiten con el DAG por la subunidad regulatoria de la proteína kinasa-C, impidiendo su activación. La unión de los alcoholes y anestésicos a la proteína kinasa-C es modulada por los lípidos de la membrana celular e influye quizás sobre la conformación estructural de la proteína insertada en la capa bilipídica.

Oscar F. Ramos M. Profesor Asistente. Unidad de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ IDENTIFICACIÓN DEL GEN DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO II

La neurofibromatosis es una enfermedad que se caracteriza por su predisposición a desarrollar tumores del sistema nervioso. En la neurofibromatosis tipo II se desarrollan schwannomas y meningiomas tanto de los nervios craneales como en las raíces nerviosas espinales. Ambas enfermedades son genéticamente distintas y sus genes han sido mapeados en cromosomas diferentes; el gen de la neurofibromatosis tipo I se ubica en el cromosoma 17, mientras que ahora el gen de la neurofibromatosis tipo II se mapea sobre el cromosoma 22 (Rouleu, G.A., *Nature*, 1993; 363: 515-521).

El gen de la neurofibromatosis tipo II fue caracterizado y aislado mediante técnicas de clonaje posicional y se añade a la ya larga lista de oncogenes. El gen aislado de pacientes enfermos muestra deleciones variables al ser comparado con aquel de personas normales. La neurofibromatosis tipo II tiene una

frecuencia de 1:37.000 y con el nuevo hallazgo es posible hacer un diagnóstico prenatal y consejería genética más precisos.

Oscar F. Ramos M. Profesor Asistente. Unidad de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ EL GENE QUE CAUSA "EL NIÑO DE LA BURBUJA"

Un niño conocido sólo como David murió hace nueve años después de pasar sus doce años en habitaciones estériles y dentro de un traje espacial. Padeecía inmunodeficiencia combinada severa (SCID) popularmente conocida como la enfermedad del niño de la burbuja. Al morir dejó sus células que han sido cultivadas por investigadores.

Estudiando el DNA de las células de David se ha descubierto una causa genética común de SCID (Leonard WJ. *Nature* 1991; 356: 128-132), descubrimiento que puede servir para mejor diagnóstico y posible tratamiento de la rara (ocurre en uno de 100.000 nacidos vivos) enfermedad. El descubrimiento puede llevar también a un mejor entendimiento acerca de cómo se genera el sistema inmune.

Se ha sabido por mucho tiempo que en la mitad de los casos el defecto genético estaba ligado al cromosoma X (ocurre sólo en varones que sólo tienen un cromosoma X) y los pacientes virtualmente no tienen linfocitos T que defienden el cuerpo contra la enfermedad. El trabajo de Leonard y sus colaboradores revela que el SCID ligado al X (X-SCID) es causado por un defecto del gene que especifica la subunidad Gama del receptor para interleukina-2.

La interleukina-2 es una señal química que "ordena" a los linfocitos crecer y dividirse durante las respuestas inmunes. Sin receptor, las células de pacientes con X-SCID no ligan interleukina-2 y por razones que no se entienden bien se afecta la generación de células T. El gene de la cadena Gama ya había sido clonado en el Japón y mapeado al cromosoma X en USA. Leonard se dio cuenta de la coincidencia en la posición mapa con X-SCID y decidió probar la hipótesis de que eran idénticos. David y otros tres pacientes con X-SCID tenían mutaciones en el gene de la cadena Gama.

En la actualidad algunos pacientes con SCID se tratan (exitosamente) con trasplantes de médula ósea de donantes compatibles; la terapia génica que co-

regiría o compensaría el problema puede ser posible, pero como con casi todo lo de terapia génica, todavía se demorará varios años. Un mejor diagnóstico sí es posible ya. Se puede identificar la mutación específica de cada paciente y examinar sus parientes mujeres para establecer cuáles son portadoras; los datos son valiosos en planificación familiar y diagnóstico prenatal.

Unos pocos pacientes adquieren SCID debido a mutaciones en el gene de la interleukina-2, pero éstos tienen un complemento normal de linfocitos T que no responden. Uno esperaría que ambos defectos en el sistema de respuesta interleukina-2 tendrían el mismo efecto. ¿Será posible que la cadena Gama del receptor de interleukina-2 pueda ser componente de receptores de otras citocinas de tal manera que la pérdida funcional de la cadena Gama pueda interferir ampliamente con señales intercelulares esenciales para la diferenciación y maduración de las células T? Es posible, y el modelo tiene varios precedentes por ejemplo: los receptores para interleukina-3 e interleukina-5 comparten la misma subunidad Beta. Más estudios de la cadena Gama y de SCID nos darán un mejor entendimiento de cómo se desarrolla el sistema inmune.

Tobías Mojica Ph. D. Unidad de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ **EL NUEVO GEN TUMORAL SUPRESOR:
EL GEN DE LA ENFERMEDAD DE VON
HIPPEL-LINDAU**

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es una alteración genética, que se hereda de manera dominante y que predispone a la aparición de tumores, del tipo hemangioblastomas, en el sistema nervioso central y la retina, carcinoma renal y feocromocitomas. Su incidencia es de 1/36000, con una penetrancia casi completa a la edad de 65 años. Utilizando estudios de ligamento y técnicas de clonaje posicional, Latif y colaboradores del Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos, informan el aislamiento y caracterización del gen VHL (Latif F. Identification of the Von Hippel-Landau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260:1317-1320). El gen VHL se ubica en la región p25-p26 del cromosoma 3. Las deleciones representan la mayor alteración molecular encontrada en los pacientes que heredan esta enfermedad. Las mutaciones en las dos copias cromosómicas del gen son la mayor alteración encontrada en el carcinoma renal de estos pacientes. Como su nombre lo indica, los genes supresores tumorales inhiben el crecimiento celular tumoral,

siendo la pérdida de su actividad funcional la causa del cáncer. Las secuencias del gen VHL son muy conservadas entre los mamíferos, la drosófila y el erizo de mar, lo que sugiere una función celular fundamental. Con la identificación de este nuevo gen es posible hacer un diagnóstico molecular de la enfermedad, así como también un diagnóstico prenatal preciso.

Oscar F. Ramos M. Profesor Asistente. Unidad de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ **EL GEN DE LA HOMOSEXUALIDAD**

La orientación sexual humana es variable; se desconoce hasta qué punto está determinada por el contenido genético heredado en las personas o hasta qué punto por las influencias socio-culturales. Un informe científico reciente, publicado en la revista *Science*, señala que existe un fuerte componente genético que predispone a la homosexualidad (Hamer D. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation, *Science* 1993; 261:321-327). Los objetivos del estudio se lograron mediante la utilización de dos técnicas de la genética moderna, el análisis del pedigree familiar y los estudios del ligamiento en el ADN. Hamer y sus colegas estudiaron los pedregres de 114 familias de hombres homosexuales y encontraron que el 13.5% de sus hermanos eran también homosexuales (la incidencia en la población general es del 2%). Sus estudios demuestran también la mayor presencia de parientes homosexuales del lado materno que del lado paterno, sugiriendo un papel importante del cromosoma X heredado por vía materna.

Mediante los estudios de ligamiento en el ADN, se correlacionaron 22 marcadores polimórficos del cromosoma X con el fenotipo homosexual en 38 familias (seleccionadas por la presencia de dos hermanos homosexuales). Los resultados indican que existe una correlación estadísticamente significativa entre la orientación sexual y los marcadores moleculares de la región q28 en el cromosoma X (Lod score de 4.0 con un nivel de confiabilidad mayor del 99%). Sin embargo, sus estudios no explican la homosexualidad observada en hermanos pertenecientes a siete familias. El estudio plantea nuevos interrogantes: ¿Cómo sería el gen?, ¿qué función tendría la proteína codificada?, ¿cuál sería su función en el sexo femenino?

Esta noticia, por supuesto, tuvo sus impactos a nivel mundial (Madox J *Nature* 1993; 364:281-282; King-M.C. *Nature*, 1993; 364:288-289). Para

los homosexuales ha sido una noticia buena, puesto que, teniendo ellos un factor naturalmente heredado, no se justifica su discriminación y se descarta que la homosexualidad sea una simple elección moral. Para los pragmáticos ultraderechistas, representa un nuevo método científico para hacer diagnóstico prenatal, justifica el aborto, la terapia génica y además la humanidad podría liberarse pronto de su gran culpa moral. Desde luego, no faltaría el interés de alguna compañía comercial por patentar los derechos de tal gen. Los críticos serios se preguntan hasta qué punto el comportamiento humano está genéticamente determinado por un *locus* simple; además, el estudio no es suficientemente claro, se desconoce estadísticamente la incidencia de los marcadores ligados al cromosoma X en la población general, se trabaja sobre un grupo humano intencionalmente selecto y tampoco se determina la incidencia del posible gen en la población heterosexual. El comportamiento sexual humano puede ser comparable a que un sujeto pueda ser diestro, siniestro o ambidiestro.

En fin, se recomienda no sobrevalorar públicamente los nuevos descubrimientos, hasta tanto éstos hayan sido evaluados crítica e independientemente. Algunos se preguntan si esta noticia no tendría alguna relación con los derechos, muy criticados, de los homosexuales en la nuevas leyes norteamericanas (King MC, *Nature* 1993; 364: 288-289). Debe señalarse que las características humanas normales, a la luz de la genética moderna, representan una extraordinaria diversidad genética.

Oscar F. Ramos M. Profesor Asistente. Unidad de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ *DIAGNOSTICO COSMICO*

Al igual que en medicina, en astronomía los rayos X son muy útiles para "ver" estructuras escondidas. Trevor Ponman (*Annalen der Physik* 1993; 142:

118-133) y colaboradores en la Universidad de Birmingham (Inglaterra), basados en observaciones de gas caliente por rayos X demostraron que la masa del grupo galáctico COMA sigue una distribución "terronuda" sorprendentemente complicada. Esta importantísima observación apoya la noción de que los grupos galácticos crecen por acumulación de ampollas y que el proceso está ocurriendo todavía. El grupo COMA a 300 millones de años luz en la constelación Coma Berenices es el más cercano y mejor estudiado.

La observación de Ponman ha sido expandida. White SD *Annalen de Physik* 1993; 142: 563-574). Usando datos de ROSAT (Roentgen Satellite) White hizo una "radiografía" del grupo COMA con detalle sin precedentes, que permite una reconstrucción del proceso de origen del grupo Coma.

La estructura percibida del grupo COMA cuadra bien con ideas contemporáneas acerca del origen de la estructura cósmica que sostienen que grupos de galaxias se forman capturando y absorbiendo masas más pequeñas. Modelos cosmológicos alternos han perdido piso.

Los rayos X permiten calcular la masa total y determinar qué fracción de esa masa consiste de materia ordinaria ("materia bariónica") y el resto debe ser la misteriosa materia oscura. El interior del grupo COMA tiene de 11 a 35% de materia ordinaria, pero los modelos cosmológicos de moda predicen 5 veces menos. Una discrepancia importante.

En dónde se esconde la materia negra? Por un lado podría esta escondida en grupos más pequeños pero esto no parece muy probable. Quizás tenemos un entendimiento inadecuado de cómo se forman los grupos, de qué tan denso es el universo o aún de cómo comenzó el universo. En el campo intelectual la revolución parece ser la norma.

Tobías Mojica Ph.D. Unidad de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.