Janet Rowley

Gemma Marfany Nadal

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

Aunque toda su producción científica ha sido bajo el nombre de casada, Janet Rowley nació como Janet Davison en Nueva York el año 1925, hija única de Hurford y Ethel Ballantyne Davison. Cuando todavía no contaba 2 años de vida sus padres volvieron a Chicago, de donde procedían y tenían su familia. Ambos tenían estudios universitarios –su padre pertenecía al mundo académico universitario y su madre era docente en educación secundaria– y la apoyaron para que continuara sus estudios superiores. Siendo muy joven, Janet ya se sentía atraída por la ciencia. Como ella misma relata: "Me fascinaba la ciencia. Me gustaba en especial el orden aparente en la clasificación de plantas y animales en un árbol filogenético lógico". Descubrió su inclinación por la Medicina más tarde, ya en contacto con la Universidad, cuando se dio cuenta de que la Medicina combinaría su atracción por la ciencia y su deseo innato de buscar una profesión en la que pudiera ayudar a los demás.

Janet Rowley entró en la Universidad de Chicago siendo muy joven, con tan sólo 15 años. Siguiendo los consejos de su madre, que conocía muy bien los entresijos de esa Universidad en la que tanto ella como su padre habían estudiado, solicitó y consiguió la necesaria beca anual de manutención, unos 300 dólares de la época (1940) que le permitieron subvencionar sus dispendios. Además, fue aceptada en uno de los proyectos personales del rector de la Universidad de Chicago, Robert Maynard Hutchins, quien consideraba que los dos últimos años de escolarización en el instituto eran absolutamente dilapidados por los estudiantes. Hutchins era partidario de proveer a los jóvenes preuniversitarios de una educación general muy amplia, ya que la especialización podía adquirirse más tarde. Creó unas posiciones especiales a las que sólo unos pocos estudiantes de secundaria aventajados podían optar, de forma que éstos convivían con universitarios y disfrutaban de una educación muy avanzada en aquel tiempo, ya que sus profesores daban también clases en la Universidad. La educación de los pocos estudiantes que accedían a aquel proyecto de cuatro años consistía en una base de cultura general excelente, progresando cronológicamente no sólo en el estudio de la historia sino también en arte, música y literatura. Este progreso incidía tanto en las ciencias humanísticas y sociales como en las ciencias experimentales, y Janet asistió a clases de medicina antes de empezar la carrera. Tal y como ella misma comenta en una entrevista: "Yo estoy entre aquellos que fueron especialmente bendecidos, fuimos unos pocos privilegiados, ya que ese programa tan avanzado terminó". Este proyecto personal del rector duró sólo el tiempo que Hutchins continuó siendo cabeza visible de la Universidad de Chicago, un periodo que la situó a la delantera de muchas universidades norteamericanas excepto, por decisión personal y quizás poca previsión de futuro, en el campo de la ingeniería.

Las clases a las que Janet asistía eran mayoritariamente magistrales, con pequeños grupos de discusión a posteriori. Así aprendió a pensar por sí misma y estudiar de forma independiente, ambos aspectos requisitos esenciales en su formación y futuro desarrollo como investigadora científica. Debido a su experiencia, y a su posi-

ción durante muchos años como Catedrática de Medicina, Genética Molecular y Biología Celular, Janet Rowley tiene una opinión definida sobre estrategias docentes y cree que las clases con pocos alumnos están sobrevaloradas. O como ella puntualiza: "Aunque mucha gente lo piense, las clases magistrales no son necesariamente una mala práctica docente. Ni los cursos con pocos estudiantes son necesariamente esenciales para promover una buena educación". Quizás no es tan sorprendente que todos los estudiantes que se beneficiaron de este programa específico constituyeron en su tiempo una elite influyente de científicos y humanistas.

Cuando acabó con éxito esos cuatro años de preparación, solicitó entrar en la Facultad de Medicina en la misma Universidad, en parte porque ya la conocía y sabía que la Facultad era muy buena, y en parte porque su padre acababa de incorporarse al frente en la Segunda Guerra Mundial. Siendo hija única, es comprensible que quisiera quedarse junto a su madre y el resto de su familia en Chicago. Sin embargo, la joven estudiante encontró un obstáculo en su progreso educativo, que ella recuerda como un hecho meramente anecdótico pero que, sin embargo, refleja la realidad de la época. Sólo tres mujeres eran admitidas cada año en un curso de 65 alumnos. Cuando ella solicitó su ingreso en la Facultad de Medicina, con 19 años, le fue denegada su solicitud porque el cupo femenino ya estaba lleno. Así que tuvo que esperar un año entero para poder matricularse el siguiente curso. Cuando se le pregunta por este escollo en su vida, su respuesta es siempre la misma: Janet sonríe y comenta que aunque pueda considerarse como el obstáculo más grande de su vida científica, en aquel momento pensó que sólo tenía 19 años y que bien podía esperar un año más para comenzar la carrera que ella había escogido. Quizás este carácter conciliador es uno de los signos que mejor la caracteriza como persona. Igual que todas las mujeres de su época, sufrió desventajas en su carrera debido a su género, pero fueron asumidas con ecuanimidad y con una innata inteligencia emocional. Según su propia apreciación de aquel tiempo: "No soy una persona que busque la confrontación, así que no me dediqué a buscar situaciones en las que se me tratara diferente, y creo que en general los profesores me trataron igual que trataban a mis colegas varones. Trabajé muy duro para obtener buenas notas y pude participar en los mejores grupos de discusión. Ser una mujer en la Facultad de Medicina fue casi una ventaja: se esperaba tan poco de las mujeres que era fácil conseguir cumplir con las expectativas".

Se casó el día después de graduarse en Medicina, en el año 1948, con otro médico, Donald Adams Rowley, a los 23 años de edad. A partir de ese punto y durante 24 años, por decisión propia, mientras su marido ejercía la Cátedra de Patología, ella trabajó sólo a tiempo parcial para poder dedicarse a su familia y cuidar de sus cuatro hijos. Como ella misma admite, se dedicó a la ciencia porque era un *hobby* que le permitía aplicar lo que sabía a un problema concreto, era un reto. Así siguió hasta que su hijo menor cumplió 12 años, justo cuando ya había realizado algunos de los experimentos que le dieron posteriormente el reconocimiento científico que actualmente tiene. Sin ninguna ostentación y con cierta candidez, Janet reconoce: "He podido disfrutar de dos mundos sin tener que renunciar a ninguno de los beneficios de ambos". Antes de volver a trabajar en la Universidad había estado trabajando como médico en una clínica prenatal y de pediatría, así como con niños afectados de discapacidades intelectuales, mayormente del síndrome de Down, hasta el año 1961. Durante ese tiempo fue plenamente consciente del avance de la citogenética con los trabajos seminales de Lejeune (1959), en los que se describió que la base genética del síndrome de Down era la trisomía del cromosoma 21, así como de la descripción del cromosoma Filadelfia en varios pacientes con leucemia, por Nowell y Hugenford en 1961.

En 1962 se trasladó a Oxford para internarse por completo en el campo de la investigación científica y aprender durante un año las entonces novedosas técnicas radiactivas de marcado molecular de cromosomas, estudiando los patrones de replicación del DNA en cromosomas humanos normales y patológicos. En menos de dos años de trabajo de laboratorio publicó dos artículos en *Nature*. A su vuelta, el año 1963, la

Universidad de Chicago estaba tan interesada en incorporar nuevas metodologías que le ofreció directamente un puesto a tiempo parcial de investigador asociado en el Departamento de Hematología, con un sueldo discreto, un metro de poyata y un microscopio para su uso. A petición de sus compañeros hematólogos, comenzó a estudiar los cromosomas de pacientes con distintos tipos de leucemia. "Tener una posición en la Universidad como ésa era muy inusual, ya que se suponía que las mujeres se quedaban en casa o se centraban en sus carreras, pero no en ambas", comentó más tarde Rowley.

Durante varios años, hasta la década de 1970, Janet Rowley se dedicó a perfeccionar los métodos ya existentes de marcado cromósomico fluorescente con quinacrina y bandeado con tinción de Giemsa para así poder identificar con mayor precisión los distintos patrones de los complementos cromosómicos humanos, lo que denominamos cariogramas. Esta amplísima experiencia en teñir y reconocer cromosomas por su patrón de tinción fue absolutamente crucial para su gran aportación científica: el descubrimiento de que existe una base genética consistente y repetitiva para algunos tipos de cáncer. En su caso, una translocación cromosómica, es decir, un intercambio de material genético entre dos cromosomas no homólogos. La translocación es un proceso en el cual un fragmento de un cromosoma se rompe y se engancha a otro, o bien cuando dos crosomomas intercambian un fragmento de forma recíproca. Este proceso se evidencia por el intercambio de patrones de tinción a partir de un cierto punto del cromosoma.

En concreto, Janet Rowley descubrió, en los albores del año 1972, que la leucemia mieloblástica aguda se debe a una translocación que implica a los cromosomas 8 y 21. Más tarde, ese mismo año, demostró que la leucemia mielogénica crónica, en la cual se había descrito un cromosoma aberrante, el cromosoma Filadelfia, está causada por una translocación entre los cromosomas 9 y 22. En ambos casos, al ser los cromosomas humanos 21 y 22 los más pequeños en tamaño, había sido enormemente difícil descubrir que había una translocación compensada, en lugar de tratarse de una deleción o pérdida de un fragmento del brazo largo de estos cromosomas. La Dra. Rowley argumentó en su artículo que lo que ella había reconocido y encontrado en dos tipos concretos de cáncer de forma tan consistente tenía que estar necesariamente correlacionado con la causa de la patología. Aun más, podía extrapolarse a otras enfermedades oncológicas, que también podrían ser causadas por translocaciones específicas. Lo más notable del caso es que había enviado su importante descubrimiento a una de las revistas médicas más reconocidas, el *New England Journal of Medicine*, y fue inmediatamente rechazado porque contravenía las convicciones de los especialistas médicos del campo, que menospreciaron su cuidadoso análisis.

Janet perseveró y envió su artículo a una revista científica de ámbito no exclusivamente médico, quizás en un intento de convencer a árbitros científicos (los denomidados *referees* o *reviewers* en la terminología habitual) más proclives a aceptar una serie de descripciones meticulosas y convincentes. Así fue como su artículo más relevante apareció en el año 1973 en *Nature*. La translocación cromosómica, es decir, la transferencia de un segmento de un cromosoma a otro, haría que genes importantes que podían regular el crecimiento y la división celular ya no estuvieran en su posición normal en el cromosoma. Estos resultados aportaron evidencias absolutamente cruciales para demostrar que el cáncer era un desorden genético. Este hallazgo revolucionario no fue inmediatamente reconocido por sus colegas, pues una gran mayoría de clínicos y científicos de su tiempo lo tildaron de artefacto irrelevante ya que consideraban que la pérdida o reordenamiento de material genético en el cáncer respondía a un proceso meramente caótico. Así, el texto más reconocido de su tiempo en el campo de la hematología en las facultades de Medicina, el *Hematology* de Williams, decía textualmente en el año 1972: "En los casos de anormalidades en leucemia linfoblástica aguda, las variaciones en los cromosomas son considerables, desde reordenamientos menores en los complementos cromosómicos a cambios remarcables en el número y la morfología de los crosomomas... Sin embargo, las alteraciones son distintas entre casos". A pesar de que la resistencia inicial a sus ideas fue mucha,

la aparición de nuevas translocaciones en cánceres específicos en los siguientes años, como la translocación entre los cromosomas 14 y 18 en el linfoma folicular, y entre los cromosomas 15 y 17 en la leucemia promielocítica aguda, fue demostrando que sus ideas tenían un fundamento real, y ya en los años 1990 era un concepto ampliamente aceptado, teniendo en cuenta que se habían descrito más de 70 translocaciones causantes de distintos tipos de cáncer. Es de destacar que, a pesar de estos avances de Rowley y otros grupos, en las siguientes dos ediciones del *Hematology* se omitió cualquier referencia a la citogenética. No fue hasta 1989 (16 años más tarde de las publicaciones iniciales de Rowley) cuando se volvieron a incluir sendos capítulos sobre citogenética y genética de las enfermedades hematológicas en un libro de texto considerado absolutamente indispensable para un hematólogo.

Sus descubrimientos le aseguraron una plaza fija en la Universidad, nueva financiación para proseguir sus investigaciones y una cátedra, pero Rowley recuerda esta época como la más dura de su vida: "Iba a los congresos de hematología como una misionera, con la *misión* de convencer a la gente de que las translocaciones eran relevantes en la génesis del cáncer". Hoy en día, identificar una translocación específica en las células tumorales de un paciente es uno de los métodos más relevantes para el diagnóstico, la prognosis y la terapia de las leucemias.

Otro de los hechos que sorprende es que en estos trabajos tan relevantes ella aparece como única y absoluta autora, ya que por aquel entonces no tenía todavía grupo propio. Algo que actualmente es casi impensable y, sin embargo, ella consiguió. A solas, trabajando a tiempo parcial, fotografiaba los cromosomas de los pacientes con leucemia y a menudo se llevaba las fotos a casa para pensar. Sus hijos solían bromear sobre su afición a "construir puzzles" cuando ella se sentaba en la mesa del comedor de su casa, recortando cada cromosoma de las fotografías para recomponer después cuidadosamente cada cariotipo, como ella cariñosamente rememora cuando se le pregunta por esta época de su vida. De hecho, preguntada directamente por su mejor momento en ciencia responde: "El momento más dulce de mi carrera científica tuvo lugar en el comedor de mi casa, mientras ordenaba cromosomas en la mesa y me di cuenta de que las células de dos pacientes tenían material extra en el cromosoma 9 (9q34), que parecía presentar exactamente el mismo patrón del segmento cromosómico que faltaba en el cromosoma Filadelfia. Reconocí en seguida que podía tratarse de una translocación entre los cromosomas 9 y 22, ya que poco tiempo atrás había encontrado una translocación parecida entre los cromosomas 8 y 21. Dado que las translocaciones somáticas recurrentes no habían sido descritas anteriormente, constituyó un reto intelectual intentar entender cómo se habían originado. Esta cuestión no quedó resuelta hasta mucho más tarde, cuando se clonaron los puntos de rotura cromosómicos y se pudo comprender la función de los genes implicados".

Su dedicación a la ciencia no disminuyó después de estos éxitos, continuó innovando y utilizando nuevos métodos para mejorar las técnicas de microscopía en citogenética, como la hibridación fluorescente *in situ* en los años 1990, o el cariotipado espectral más recientemente, de forma que en el año 2007 cuenta con más de 450 artículos y todavía sigue en activo publicando (13 artículos en los últimos dos años). Cuando se le pregunta cuál cree que es su mejor contribución a la sociedad, responde con cierta humildad: "Mientras practiqué la Medicina me encargué de niños con retraso mental; sus padres estaban angustiados y sobrepasados porque muchos de los niños eran difíciles de manejar, con problemas muy graves de comportamiento, mientras que otros estaban tan discapacitados que necesitaban cuidados continuos como si fueran bebés, a pesar de que eran mucho mayores y pesaban mucho. Intenté ser siempre cuidadosa y paciente cuando examinaba a los niños, mientras intentaba tranquilizar a los padres y darles la seguridad de que alguien entendía, o al menos intentaba entender, sus problemas, y que procuraría mejorar en lo posible su difícil situación. Si hablamos de investigación, creo que tuve la extraordinaria suerte de descubrir cambios genéticos cromosómicos causantes de algunos tipos de leucemias y linfomas. Otros grupos, aunque también el mío con-

tribuyó a ello, descubrieron más tarde los genes implicados en los puntos de translocación. Hoy en día, la translocación entre los cromosomas 9 y 22 que se encuentra en la leucemia mielogénica crónica (cromosoma Filadelfia) se trata con un medicamento especial, el *Gleevec*, que induce efectivamente la remisión de esta enfermedad en la gran mayoría de los pacientes. Saber que he contribuido al estudio de este maravilloso éxito es una experiencia que realmente recompensa".

Octogenaria, Janet Rowley ha debido renunciar a algunos de sus pasatiempos favoritos. Ya no puede entrenarse para hacer *trekking* en el Himalaya acarreando pesadas mochilas por los pasillos y escaleras del hospital, sino que debe contentarse con ir en bicicleta por los alrededores de su casa, nadar en el lago Michigan y cuidar de su jardín e invernadero, aficiones que, junto con asistir a la ópera y viajar, ha desarrollado durante toda su vida y que le han permitido disfrutar de una vida personal muy plena paralelamente a su carrera científica. "Siempre he sido consciente de que he tenido lo mejor de dos mundos. Actualmente, mis colegas científicas lo tienen todo mucho más difícil porque intentan hacerlo todo: trabajan a tiempo completo, tienen una familia y llevan la intendencia de un hogar. Pienso que son muy dedicadas y competentes, pero están constantemente preocupadas sobre si podrán continuar haciendo malabarismos y tener éxito en todos los frentes", reflexiona Rowley.

Aunque el reconocimiento de sus colegas llegó pasada su madurez, ha recibido desde entonces tan numerosos premios científicos en los últimos 20 años que sólo le falta recibir el premio Nobel para completar su vitrina. De hecho, en su país, Estados Unidos de América, ha recibido elogiosas palabras de los últimos presidentes; Clinton le concedió el más prestigioso premio científico de Estados Unidos (la Medalla Nacional en Ciencia), y todavía forma parte del Comité de Bioética de Bush, a pesar de contar ya con 82 años y de poseer visiones mucho más progresistas y claramente opuestas a la postura decididamente conservadora y personalista del presidente. Como ella misma admite, cuando aceptó participar ya supuso que no sería un camino nada fácil, pero incluso sabiéndolo le costó aceptar la publicación de informes finales del Comité en que hay errores y aseveraciones no demostradas científicamente, particularmente sobre el uso de las células madre embrionarias y las células madre del adulto. Tanto la Dra. Rowley como Elizabeth Blackburn, otra eminente científica, publicaron a posteriori una reflexión crítica en una revista científica *online* de amplia difusión, titulada *La razón como guía*, en la que concluyen que "se le hace a la sociedad un flaco servicio cuando la evidencia científica que se le presenta es incompleta, ya que así los mitos son perpetuados". Dice mucho del talante conciliador que la ha caracterizado toda su vida que a pesar de su voz resueltamente disidente –de ella se dice que nunca ha abandonado ninguna batalla– no haya sido todavía relevada de su cargo. O como ella misma admite: "Puedo ser agudamente crítica en muchas cuestiones, pero intento no dejar de ser educada. Intento mantenerme como la voz de la razón". Esta apreciación ecuánime sobre sí misma es quizás una de las mejores valoraciones sobre la personalidad que ha caracterizado y todavía caracteriza a Janet Rowley.

Bibliografía

- Beutler E. Introduction to Janet D. Rowley. Leukemia. 2000;14:511-2.
- Blackburn E, Rowley J. Reason as our guide. PLoS Biology. 2004;2.
- Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature. 1973;243:290-3.