

SIMPOSIO

CONCEPCION ACTUAL DE LA BIOLOGIA DEL CANCER *

I INTRODUCCION

GERMÁN GARCÍA ‡

La cancerología ha caminado, quizá desde su comienzo, por dos largas rutas, habitualmente paralelas y rara vez convergentes:

Una, constituida por el conjunto de investigaciones básicas: cancerización química en animales de laboratorio, virología, inmunología y muy recientemente biología molecular, nueva denominación de la química biológica, que ha venido a proporcionar nueva enjundia a todas las arborizaciones de la cancerología básica.

La otra ruta está constituida por la cancerología clínica, siempre descriptiva, siempre en el afán de conseguir mejores resultados y cada vez más agresiva con el tumor y quizá menos respetuosa con el huésped que lo padece.

Un divorcio tenazmente persistente entre la investigación básica y la oncología clínica ha sido, posiblemente, motivo de que las tasas de curabilidad en cáncer sigan obstinadamente constantes.

La disociación siempre existente entre esencia biológica del cáncer e imagen del enfermo canceroso sigue siendo un veto al progreso del auténtico conocimiento del fenómeno canceroso.

Es empeño de este simposio proporcionar una imagen de la realidad biológica del cáncer, tratando de evitar fragmentaciones artificiosas creadas por la

especialización y a veces por la pasión simplista del especialista, quien como en la vieja parábola del elefante y los ciegos (fig. 1), percibe tan sólo parte del animal, intentando sea ésta representativa del conjunto. Esta particularización está impidiendo la correcta y sintética integración del problema.



* Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 20 de julio de 1977.

‡ Académico numerario, Hospital Español de México.

Las vertientes que van a ser tratadas son las de mayor significación intrínseca al huésped: genética (Dr. Rubén Lisker), virológica (Dr. Juan Ruiz Gómez) e inmunitaria (Dr. Fernando García Tamayo), cauces que pueden conducir a una convergencia integradora.

Quizá la comprensión del cáncer como realidad biológica conduzca a una percepción más real del fenómeno y a una perspectiva más halagüeña del porvenir del canceroso.

II GENETICA Y CANCER

RUBÉN LISKER *

Fue Tyzzer, en 1916,¹ el primero en plantear la posibilidad de que la causa del cáncer fuera una mutación somática. Desde entonces, la popularidad de esta posibilidad ha sufrido variaciones, pero es, junto con la hipótesis de la etiología viral del cáncer, una de las favoritas. En rigor, desde que se demostró que el genoma de los virus interactúa y se puede incorporar al de la célula huésped, las diferencias entre ambas hipótesis se hacen muy tenues, ya que la incorporación del genoma viral al huésped puede considerarse como una forma de mutación. En vista de que la frecuencia de mutaciones somáticas es muy baja, una consecuencia directa de la teoría de que el cáncer es producto de ellas, es que los tumores puedan derivarse de una sola célula. Diversos estudios al respecto, utilizando el polimorfismo de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa,²⁻⁶ han demostrado que numerosos tumores tienen, efectivamente un origen unicelular.

Existen muchos tumores, la mayoría poco comunes, que se heredan en forma mendeliana simple,⁴ y hay numerosas familias descritas en que varios miembros de ellas han sufrido del mismo o diferentes tumores malignos.⁵ Así mismo, existe agregación familiar de malignidad en niños⁶ y si aceptamos que el cáncer resulta de una mutación somática, debemos preguntarnos cómo se pueden explicar los tumores hereditarios y qué relación hay entre ellos y el cáncer no hereditario.

Knudson ha propuesto recientemente un modelo que resulta muy atractivo por su sencillez.^{7,8} Las células normales se visualizan como capaces de sufrir una mutación somática y pasar a un estado intermedio que sería precanceroso. El número de células en esta

situación dentro de un tejido sería muy pequeño, ya que se calcula que las mutaciones somáticas ocurren con una frecuencia igual o menor a una por 1 000 000 de divisiones celulares. Por lo contrario, en los individuos que son portadores de un gen que predispone a un cáncer, como por ejemplo el retinoblastoma, todas las células del tejido "blanco", en este caso la retina, están en el estado intermedio "precanceroso" a que antes se hizo referencia. En ambos casos, para que la célula pase al estado canceroso, requiere de otro evento mutacional. En otras palabras, esta hipótesis señala que se requiere de dos mutaciones para transformar una célula normal a una cancerosa. La primera puede ser adquirida en forma precigótica (mutación germinal) o postcigótica (mutación somática), mientras que la segunda siempre sería somática. Los dos sujetos del primer grupo, en teoría, podrían desarrollar más de un tumor en el tejido "blanco" y esto ocurriría más temprano que en la segunda clase de individuos. En forma similar se podría predecir que los individuos con trastornos genéticos (mutación germinal) deberían tener mayor frecuencia de enfermedades malignas.

Existen numerosos ejemplos en la clínica que son congruentes con las ideas anteriores. Un buen caso lo constituye precisamente el retinoblastoma, padecimiento del que hay dos variedades.⁹ Cuando es bilateral, casi siempre existe un patrón familiar sugestivo de herencia autosómica dominante, mientras que cuando es unilateral, 90 por ciento de los casos son esporádicos, con historia familiar negativa. La explicación más probable es que el primer tipo sea hereditario y el segundo adquirido.¹⁰ En la forma bilateral, la edad de presentación es en promedio un año menor a la forma unilateral y tiene un promedio de tres tumoraciones, mientras que en la unilateral el tumor es único. En el tumor de Wilms, ocurre un fenómeno similar:¹¹ los casos familiares son casi siempre bilaterales y ocurren más tempranamente que los esporádicos. El neuroblastoma es otro ejemplo de la misma situación.¹²

Por otro lado, hemos señalado que se esperaría un aumento en la frecuencia de tumores malignos en pacientes con padecimientos hereditarios. También esto es un hecho de observación comprobada. En el síndrome de Down, la frecuencia de leucemia aguda es de 10 a 20 veces mayor que en la población general,¹³ y prevalece también en aquél un discreto aumento en la incidencia de tumores sólidos.¹⁴ Es mayor la frecuencia de leucemia aguda en la trisomía D, así como en el síndrome de Klinefelter,¹⁵ y en este último, también la de carcinoma mamario.¹⁶ En la trisomía 18 hay mayor tasa de tumor de Wilms o de neoplasias similares^{17,18} y en la pérdida del brazo largo del cromoso-

* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

ma 13, es alta la de retinoblastoma, éste casi siempre bilateral.¹⁹ En sujetos con disgenesia gonadal con cariotipo 46,XY ó 45,X/46,XY, la frecuencia de gonadoblastoma y de otros tumores gonadales es sumamente elevada.²⁰

En forma similar se puede mencionar una serie de síndromes hereditarios que se caracterizan por asociarse frecuentemente con rompimientos cromosómicos y con enfermedades malignas.²¹ Los ejemplos clásicos son la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom y la ataxia-telangiectasia. En esta última prevalecen además alteraciones inmunológicas. A la vez, son de mencionarse las deficiencias inmunológicas hereditarias⁷ que se encuentran con mayor frecuencia de cáncer. Entre ellas, la globulinemia gamma infantil tipo Bruton, la inmunodeficiencia combinada grave de "tipo suizo," la enfermedad de Wiskott-Aldrich, la ausencia aislada de IgA, la disglobulinemia gamma de aparición tardía y la enfermedad de Chediak-Higashi. Finalmente, en el xeroderma pigmentoso, padecimiento que se caracteriza por múltiples carcinomas en piel, existe un defecto enzimático hereditario que impide la reparación normal de DNA,²² lo que resulta de una mutación germinal. La exposición de los sujetos afectados a la luz ultravioleta produce rompimientos cromosómicos (mutación somática); el resultado de ambos procesos es la aparición de múltiples carcinomas en piel.

Planteadas así las cosas, debemos preguntarnos cómo integrar a este modelo los agentes oncogénicos más conocidos como son los agentes químicos, las radiaciones y los virus. La respuesta más atractiva es considerar que estos agentes actúan como mutágenos, ya que existe amplia evidencia de que todos son capaces de producir rompimientos cromosómicos, *in vivo* o *in vitro*, además de mutaciones de punto. Más aún, existe evidencia desde hace años de que en la carcinogénesis química, la producción de tumores involucra dos pasos,²³ al igual que la transformación maligna de células embrionales de hámster por el virus del poliovirus.²⁴ El que la radiación sea carcinogénica a través de producir mutaciones se deriva en forma muy clara del ejemplo antes señalado, del xeroderma pigmentoso. En el mismo sentido se puede interpretar el hecho de que la frecuencia de leucemia aguda es mayor en niños de madres irradiadas en el abdomen durante el embarazo o aun antes de la concepción, que en la población general.

En resumen, podría señalarse que los carcinógenos ambientales actúan a través de producir mutaciones somáticas. La susceptibilidad a los agentes ambientales estaría condicionada genéticamente, por lo que los cánceres de etiología ambiental podrían dividirse en dos grupos: genéticos y no genéticos.

REFERENCIAS

1. Tyzzer, E.: *Tumor immunity*. J. Canc. Res. 1:125, 1916.
2. Fialkow, P.: *Genetic marker studies in neoplasia*. En: *Genetic concepts and neoplasia*. Baltimore, Williams & Wilkins. 1970, p. 112.
3. Smith, J. W.; Townsend, D., y Sparks, R.: *Glucose-6-phosphate dehydrogenase polymorphism: a valuable tool to study tumor origin*. Clin. Genet. 2:160, 1971.
4. Lynch, H. T.: *Hereditary factors in carcinoma*. Nueva York, Springer-Verlag. 1967, p. 18.
5. Lynch, H. T., y Krush, A.: *Cancer genetics*. South. Med. J. 64(Supl. 1):26, 1971.
6. Draper, G.; Heaf, M., y Wilson, K.: *Occurrence of childhood cancers among sibs and estimation of familial risks*. J. Med. Genet. 14:81, 1977.
7. Knudson, A.; Strong, L., y Anderson, D.: *Hereditary and cancer in man*. En: *Progress in medical genetics*. Steinberg, A., y Bearn, A. (Eds.). Nueva York, Grune & Stratton. 1973, vol. IX, p. 113.
8. Knudson, A.: *Genetics and the etiology of childhood cancer*. Pediat. Res. 10:513, 1976.
9. Schappert-Kimmijser, J.; Hemmes, G., y Nijland, R.: *The heredity of retinoblastoma*. Ophthalmologica 151:197, 1966.
10. Knudson, A.: *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 68:820, 1971.
11. Knudson, A., y Strong, L.: *Mutation and cancer: A model for Wilms tumor of the kidney*. J. Nat. Cancer Inst. 48:313, 1972.
12. Knudson, A., y Strong, L.: *Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma*. Amer. J. Hum. Genet. 24:514, 1972.
13. Miller, R. W.: *Neoplasia and Down's syndrome*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 171:637, 1970.
14. Young, D.: *The susceptibility to SV₄₀ virus transformation of fibroblasts obtained from patients with Down's syndrome*. Europ. J. Cancer. 7:337, 1971.
15. Fraumeni, J.: *Constitutional disorders of man predisposing to leukemia and lymphoma*. Nat. Cancer Inst. Monogr. 32: 221, 1969.
16. Coley, G.; Otis, R., y Clark, W.: *Multiple primary tumors including bilateral breast cancers in a man with Klinefelter's syndrome*. Cancer 27:1476, 1971.
17. Bove, K.; Kofler, H., y McAdams, A.: *Nodular renal blastoma. Definition and possible significance*. Cancer 24:323, 1969.
18. Geiser, C., y Schindler, A.: *Long survival in a male with 18-trisomy syndrome and Wilms tumor*. Pediatrics 44:111, 1969.
19. Tylor, A.: *Dq-, Dr and retinoblastoma*. Humangenetik 10: 209, 1970.
20. Desjeux, J.; Gagnon, J.; Leboucq, G.; St-Rome, G., y Ducharme, J.: *Huit observations de mosaïque XO/XY dont une XO/XYq avec gonadoblastome*. Union Méd. Can. 98: 1667, 1969.
21. German, J.: *Oncogenic implications of chromosomal instability*. Hosp. Prac. 8:93, 1973.
22. Cleaver, J.: *Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum*. Nature 218:652, 1968.
23. Berenblom, I.: *The mechanism of carcinogenesis. A study of the significance of cocarcinogenic action and related phenomena*. Cancer Res. 1:807, 1941.
24. Dulbecco, R.: *From the molecular biology of oncogenic DNA viruses to cancer*. Science 192:437, 1976.

III INTERVENCION VIRAL

JUAN RUIZ-GÓMEZ *

Muchos factores han sido asociados con la inducción de neoplasias. Ellos incluyen radiaciones, agentes quí-

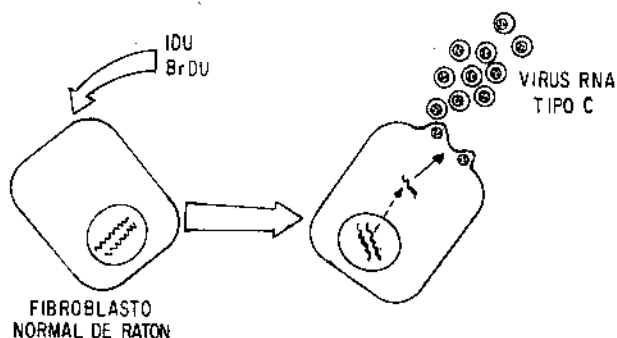
* Académico numerario. Laboratorio Nacional de Virología. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

micos, hormonas o constitución genética del huésped,¹ pero debido a que los virus en forma natural producen neoplasias en varias especies animales, se pensó en la posibilidad de que ellos mismos fuesen agentes etiológicos en algunos tipos de cáncer humano.²

Hace 70 años se descubrió que los virus podían dar origen a tumores, al demostrar Ciuffo, en 1907, que el extracto de verrugas libre de células era capaz de producir papilomas cuando se inoculaba a humanos.³ Años más tarde, Shope y col.⁴ aislaron un virus que producía papilomas en los conejos domésticos. Este virus se podía aislar fácilmente de los papilomas inducidos en forma experimental y además, se podía transmitir a nuevos animales, reproduciéndose la enfermedad. Pero cuando este virus era inoculado a conejos salvajes, lo que se obtenía no eran papilomas sino carcinomas malignos, de los cuales no se podía aislar el agente viral infeccioso. Esta fue la primera evidencia de que un virus podía causar una transformación neoplásica en ausencia de la producción de material infeccioso.

En humanos, algunos de los virus que contienen ácido desoxirribonucleico (DNA) producen tumores benignos, tales como papilomas o molusco contagioso, y en animales de laboratorio pueden producir tumores malignos. Los virus que contienen ácido ribonucleico (RNA) han sido involucrados como agentes causales de las leucemias, pero siempre bajo condiciones artificiales de laboratorio.

Los virus oncogénicos que contienen RNA, también llamados oncornavirus, han sido catalogados en tres grupos, los cuales han sido designados con las siglas A, B y C, de acuerdo al orden en que fueron visualizados en el microscopio electrónico. Los del tipo C, que comprenden un número mayor de agentes virales y son los que mejor han sido estudiados, pueden causar leucemias, linfomas o sarcomas de hueso, cartílago o tejido conectivo. Los del tipo B son pocos y han sido asociados con el cáncer de mama, y los del tipo A, que



3 Véase texto.

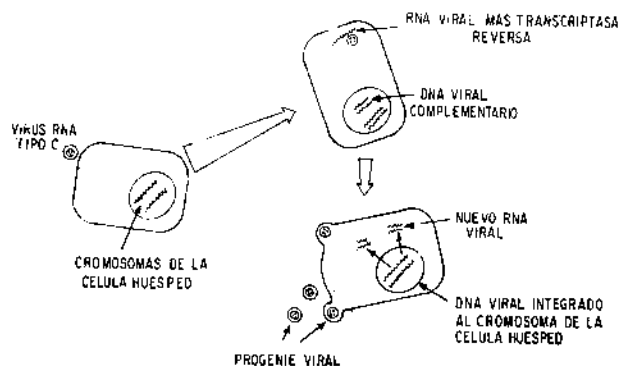
no son infecciosos, solamente han sido visualizados dentro de las células estudiadas.

Una de las más importantes características de los virus RNA oncogénicos es que contienen DNA polimerasa dirigida por el RNA viral, o sea, transcriptasa reversa. Los oncornavirus penetran en la célula y por medio de la enzima antes mencionada, transcriben DNA del RNA, a continuación el DNA viral se incorpora al genoma celular, sintetizándose más tarde nuevo RNA viral (fig. 2).

Otra de las características de los oncornavirus es que pueden ser transmitidos genéticamente. Se ha observado en cultivos de tejidos de embrión de ratón, carentes de virus alguno, que después de muchos pases celulares se encuentran oncornavirus del tipo C, lo que sugiere que este agente se encontraba en forma latente en las células de los cultivos originales (fig. 3).

De los virus que contienen DNA, cuatro de sus grupos incluyen agentes potencialmente oncogénicos (cuadro 1).

Los virus del grupo *pox*, causan fibromas en animales, tales como conejos, liebres y ardillas. Los papovavirus, nombre que está formado por las dos primeras letras de las palabras papiloma, polioma y *vacuolig*, producen diversos tipos de cánceres como papilomas, leucemias, fibrosarcomas; el virus SV-40, que pertenece a los papovavirus y que se encuentra infectando a los monos, puede producir tumores en los hámsters recién nacidos. Este virus es capaz de destruir cultivos celulares de mono (células susceptibles); sin embargo, esto no sucede cuando cultivos celulares de ratón o hámsters son infectados (células no susceptibles). Cuando uno de los cultivos celulares no susceptibles es infectado por alguno de estos virus, un pequeño porcentaje de células es transformado, y en ellas no es posible demostrar el virus en forma infecciosa. Cuando estas células son inoculadas a animales de experimentación, se producen tumores o bien, cuando son cultivadas junto con células susceptibles, y en presencia de agentes tales como la luz ultravioleta o la mito-



2 Véase texto.

Cuadro 1 Virus DNA oncogénicos

Grupo	Virus	Huésped
Poxvirus	Molusco contagioso	Humano
	Yaba	Monos
Papovavirus	Papiloma	Humanos, conejos, perros
	Polioma	Ratones
	SV 40	Monos
Adenovirus	Adenovirus	Humano, mono
Herpesvirus	Epstein-Barr	Humano
	Herpes 2	Humano
	Adenocarcinoma de Lucke	<i>Rana pipiens</i>
	Marek	Aves

micina, se puede aislar el virus de los cultivos como agente infeccioso (fig. 4).

Algunos adenovirus son capaces de producir sarcomas al ser inyectados en hámsters recién nacidos. Así mismo, los virus del grupo herpes pueden causar diversos tipos de tumores al ser inoculados en huéspedes susceptibles.

Dentro de los virus que contienen DNA hay varios a los que se les ha atribuido la producción de cánceres en humanos.

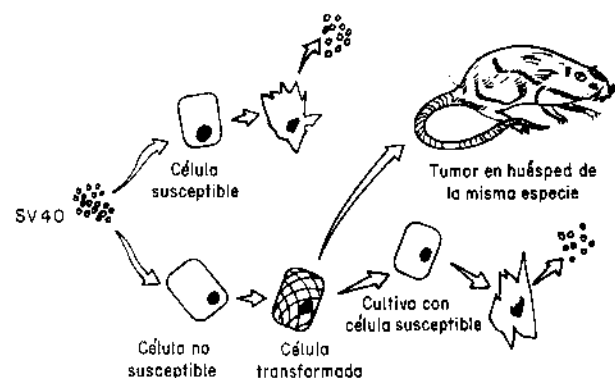
Linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo por Dennis Burkitt en niños con linfomas, que vivían en el África, demostraron que había variaciones estacionales y que la máxima incidencia se encontraba en niños de siete años o bien, cuando se presentaba en adultos, éstos habían emigrado dentro de las áreas de alta incidencia. Todos estos datos hicieron sospechar que este tumor tuviese origen infeccioso.⁵

En 1964, Epstein y Barr lograron cultivos de células linfoblásticas de biopsias obtenidas de tumores de Burkitt y en algunas de sus células encontraron partículas virales con la morfología semejante a la de los virus del grupo herpes.⁶

La incidencia del linfoma de Burkitt dentro de la población infantil africana es de un caso en 50 000. En la mayoría de las ocasiones, el tumor empieza en la zona alveolar de la mandíbula o la maxila, con un rápido crecimiento, que llega a deformar la cara, pudiendo invadir la órbita y dar metástasis a hígado, riñones y ovarios.

Al virus aislado del linfoma de Burkitt se le ha dado el nombre de Epstein-Barr y al mismo también se le imputa ser el agente etiológico en el carcinoma nasofaríngeo; además, ya es el agente causal de la mononucleosis infecciosa (cuadro 2). Resulta difícil aislar el virus, pero ha sido identificado en los leuco-



4 Véase texto.

citos de la sangre periférica de pacientes con linfoma de Burkitt y es capaz de transformar *in vitro* leucocitos de humanos y monos, así como fibroblastos de feto humano. Por hibridación se ha logrado demostrar que las células linfoblásticas de Burkitt contienen en su genoma el virus Epstein-Barr, observándose además que las células linfoblásticas infectadas con el virus muestran antígenos tempranos en el núcleo, a saber, antígenos de la cápside viral en el citoplasma y antígenos de membrana en la membrana. En pacientes con mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo, se han demostrado al inicio del padecimiento, por medio de la técnica de inmunofluorescencia, anticuerpos contra el antígeno temprano y más tarde anticuerpos contra los antígenos de cápside y membrana.

Herpes simple tipo dos y cáncer cervicouterino

El virus del herpes simple fue aislado a principios de siglo por primera vez. Pensándose que había un sólo serotipo, se creyó que el herpes genital era una contaminación de otras lesiones que se encontraban en diversas partes del cuerpo.⁷ En el cuadro 3 se observa que de 44 cepas de herpes aisladas de genitales, 42 correspondieron al tipo dos; en cambio, de 33 aislamientos obtenidos de otras partes del cuerpo, 30 fueron del tipo uno y las tres que correspondieron al tipo dos, se aislaron del muslo, región cercana a genitales. Los anticuerpos contra el tipo uno, en un alto porcentaje de la población se encuentran desde los primeros años de la vida; en cambio, los del tipo dos aparecen en todas las poblaciones estudiadas hasta la pubertad. La infección por el virus tipo dos, al igual que el

Cuadro 2 Virus Epstein-Barr

Linfoma de Burkitt	África
Carcinoma nasofaríngeo	China
Mononucleosis infecciosa	Mundial

Cuadro 3 Aislamiento de herpes simple tipos 1 y 2 en relación al cuadro clínico

Tipo de infección	Sitio de aislamiento	Número de aislamientos	Herpes simple	
			Tipo 1	Tipo 2
Genitales				
Masculino	Pene	6	1	5
Femenino	Cuello uterino	12	0	12
	Canal uterino	4	0	4
	Vagina	12	1	11
	Vulva	6	0	6
Herpes neonatal	Piel	4	0	4
TOTAL		44	2	42
Meningoencefalitis	LCR	2	2	0
	Cerebro	8	8	0
Eccema herpético	Piel	1	1	0
	Pulmones	1	1	0
Dermatitis	Cara o tronco	4	4	0
	Párpado	1	1	0
	Muslo	3	0	3
Queratoconjuntivitis	Ojo	4	4	0
Herpes labial	Labio	5	5	0
Gingivostomatitis	Boca	4	4	0
TOTAL		35	30	3

cáncer cervicouterino, es raro encontrarlos en mujeres vírgenes, mientras que estos padecimientos son muy frecuentes en las prostitutas.⁸ La presencia de anticuerpos contra este virus en edades que tienen actividad sexual, la virtual ausencia de anticuerpos en mujeres vírgenes y el alto porcentaje de seropositividad en mujeres promiscuas, dan evidencia de la transmisión venérea del virus. Se puede afirmar que casi todas las mujeres que han tenido cáncer cervical han tenido relaciones heterosexuales. Así también, por estudios epidemiológicos se ha demostrado que hay un mayor porcentaje de carcinomas cervicouterinos en mujeres que han tenido relaciones sexuales con varios hombres. En términos generales, las mujeres con cáncer cervicouterino o infección genital por el virus del herpes tipo dos han empezado su vida sexual antes y han tenido un mayor número de individuos como pareja que las mujeres sin estos padecimientos. En adición se ha sugerido que los esposos de las mujeres con cáncer del cuello uterino tienen una mayor actividad sexual extramarital que los esposos de las mujeres que no lo padecen.

Son muchos los estudios de anticuerpos contra el virus herpes tipo dos que indican que este agente se encuentra con mayor frecuencia en las mujeres con cáncer en el cuello uterino que en mujeres de igual raza, edad y estrato socioeconómico que no sufren este padecimiento.^{9,11}

En el Laboratorio Nacional de Virología se ha llevado a cabo un estudio en colaboración con el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional, para conocer qué porcentaje de mujeres con cáncer de cuello uterino tenía anticuerpos contra el virus tipo dos. En el estudio encontramos que de 93 mujeres con este padecimiento, 56, es decir, 60.2 por ciento, mostraban anticuerpos, en contraste con 36.4 por ciento de las mujeres sanas y de 36.2 por ciento de mujeres con otro tipo de neoplasias. Se sabe que cuanto más graves son las displasias tienen un mayor porcentaje de probabilidades de malignizarse. En el cuadro 4 se observa que a mayor grado de gravedad hay un mayor porcentaje de pacientes con anticuerpos contra este virus.

Carcinoma hepatocelular y antígeno asociado a la hepatitis

La mayoría de los individuos que se infecta con el virus de la hepatitis B, tiene en forma transitoria en la sangre el antígeno asociado a la hepatitis y cuando éste desaparece, casi siempre hay recuperación total. Sin embargo, en un pequeño número de casos, el antígeno persiste después de la fase aguda de la enfermedad y el paciente puede estar asintomático o mostrar una hepatitis crónica activa u otro tipo de padecimiento hepático. En varios estudios, se ha demostrado que un alto porcentaje de individuos con carcinoma hepatocelular muestran en su suero el antígeno asociado a la hepatitis, en contraste con el grupo de población normal.^{12,13}

A pesar de que hay una gran evidencia de que algunos cánceres humanos sean de etiología viral, de que un altísimo número de cánceres pueden ser inducidos por los virus en animales de experimentación, con los datos disponibles en la actualidad aún no es posible sugerir seriamente que todos los cánceres humanos se deban a un agente viral.

Cuadro 4 Anticuerpos neutralizantes contra herpes simple tipo 2 en mujeres con cáncer cervicouterino y en otros grupos

	Número de casos	Con anticuerpos	
		Número de casos	%
Cáncer cervicouterino	93	56	60.2*
Displasia ligera	20	7	35.0
Displasia moderada	15	8	53.3
Displasia grave	19	11	57.9
Cervicitis	19	6	31.6
Colpocervicitis	63	20	31.7
Otras neoplasias no genitales	69	25	36.2
Controles sanos	121	44	36.4*

* $P < 0.001$.

REFERENCIAS

1. Symington, T., y Carter, R. L.: *Scientific foundation of oncology*. Chicago, William Heinemann Medical Books. 1976, p. 181.
2. Rhodes, A. J., y Van Rooyen, C. E.: *The oncogenic role of viruses: current status*. En: *Textbook of virology*, 5a. ed. Rhodes, A. J., y Van Rooyen, C. E. (Eds.). 1968, p. 146.
3. Aarson, S. A., y Stephenson, J. R.: En: *Viruses and the etiology of cancer in viral infections. A clinical approach*. Drew, W. L. (Ed.). Filadelfia, Davis Co. 1976, p. 271.
4. Shope, R. E.: *Infections papillomatosis of rabbits*. J. Exp. Med. 58:607, 1933.
5. Burkitt, D. P., y O'Connor, G. T.: *Malignant lymphoma in African children. I. A clinical syndrome*. Cancer 14:258, 1961.
6. Epstein, M. A., y Barr, Y. M.: *Cultivation in vitro of human lymphoblast of Burkitt's malignant lymphoma*. Lancet 1:252, 1964.
7. Gardner, H. L., y Kaufman, R. H.: *Herpes genitalis: clinical features*. Clin. Obstet. Gynecol. 15:896, 1972.
8. Rawls, W. F.; Kaufman, R. H., y Gardner, H. L.: *Relation of herpesvirus type 2 to carcinomas of the cervix*. Clin. Obstet. Gynecol. 15:919, 1972.
9. Sprecher-Goldberger, S.; Thiry, L., y Gould, Y.: *Increasing antibody titers to herpes simplex virus type 2 during follow-up of women with cervical dysplasia*. J. Epidemiol. 97:103, 1973.
10. McDonald, A. D.; Williams, M. C.; Manfreda, J., y West, R.: *Neutralizing antibodies to herpesvirus types 1 and 2 in carcinoma of the cervix, carcinoma in situ and cervical dysplasia*. Amer. J. Epidemiol. 100:130, 1974.
11. Josey, W. E.; Nahmias, A. J., y Naib, Z. M.: *Genital infection with type 2 herpesvirus hominis*. Amer. J. Obstet. Gynec. 101:718, 1968.
12. Tong, M. J., y Sun, S.: *Hepatitis-associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan*. Ann. Intern. Med. 75:687, 1971.
13. Sherlock, S.; Fox, R. A.; Niazi, S. P., y Scheuer, P. J.: *Chronic liver disease (Australia) antigen in serum*. Lancet 1:1243, 1970.

IV INMUNIDAD Y CANCER

FERNANDO GARCÍA-TAMAYO *

En un determinado momento de su ciclo biológico, cualquier célula puede encontrar los estímulos y las condiciones necesarias para malignizarse. Esto se puede provocar en forma experimental o puede ocurrir espontáneamente. Las dos situaciones son diferentes y no siempre pueden ser extrapolables, pero en ambos casos la malignización monoclonal implica un cambio en la conducta metabólica de la célula.

Desde un punto de vista inmunológico, resulta importante destacar los cambios que ocurren en la composición de la membrana. Se van a perder antígenos y también el fenómeno de la "inhibición por contacto" y se van a ganar nuevas moléculas que antes no se sintetizaban en el tejido normal del cual derivó la célula neoplásica. Cuando algunas de las nuevas glicoproteínas se integran a la membrana, representan neoantígenos

que el sistema inmune puede reconocer como algo ajeno al cuerpo y contra los cuales evoca una respuesta tanto humoral como celular.¹ Por esta razón, en la sangre del paciente casi siempre es posible encontrar los neoantígenos solubles, los anticuerpos sintetizados contra sus determinantes y también complejos inmunes antígeno-anticuerpo, además de las células linfoides sensibilizadas específicamente. Entre todos ellos debe conservarse un equilibrio. De modo que, cuando por diferentes causas se eleva o disminuye unilateralmente la cantidad de antígenos libres solubles o de complejos inmunes, por ejemplo, entonces las relaciones entre la neoplasia y el huésped se escapan del control del aparato inmunocompetente. Esta idea presupone que normalmente en nuestro cuerpo cualquier célula puede malignizarse en algún momento y que, normalmente también, dicho evento debe estimular una respuesta inmune.

Ehrlich, en 1909, y luego Burnet, en 1970, postularon que la respuesta del sistema inmune contra la neoplasia representa un mecanismo de "vigilancia" que normalmente protege al cuerpo contra el cáncer.² En apoyo de esta teoría se ha encontrado que las personas de edad avanzada tienen una mayor incidencia de neoplasias, que 1 por ciento de los pacientes trasplantados e inmunosuprimidos presentan tumores y que algo parecido sucede en algunos niños inmunodeficientes. Para que exista esa respuesta "vigilante" del sistema inmune, las células neoplásicas deben presentar sus nuevos *antígenos específicos de tumor*. Está demostrado que los linfocitos de los pacientes con cáncer son capaces de liberar linfocinas que restringen la multiplicación de las células tumorales y también de lisarlas específicamente, aunque lo mismo hacen (y más eficientemente aún) los linfocitos de las personas normales.³

Los *antígenos específicos de los tumores* no son la causa de la malignización de una clona de células. Ellos representan más bien una consecuencia de ese nuevo estado metabólico particular (cáncer) al cual se llega después de un cambio en el patrón de la información, codificada en el DNA, que se tiene disponible para replicar. Esto puede ser el resultado de múltiples causas. De modo que tenemos que separar los factores que contribuyen a la malignización de una célula de los otros factores que alteran las relaciones entre la neoplasia y el sistema inmune. En este breve comentario sobre inmunidad y cáncer trataré de limitarme a comentar algunos problemas inherentes a esta relación.

Los *antígenos específicos de los tumores* se conocen en parte gracias a la ayuda de pruebas inmunológicas. Diferentes autores han propuesto varias clasificaciones de los mismos, dividiéndolos en virales y embrionarios.² Posiblemente todas ellas sean provisionales hasta

* Laboratorio de Inmunología. Hospital Infantil de México.

que no se amplíe nuestro conocimiento sobre un mayor número de estos determinantes de membrana y se correlacione su presencia con los factores etiológicos de las neoplasias y con algunas de las actividades biológicas que estas nuevas células presentan. Experimentalmente se ha trabajado bastante en este sentido y los resultados obtenidos hasta ahora representan un avance importante, aunque no definitivo, en el conocimiento de los determinantes de las membranas y también en la búsqueda del papel que ellos juegan y de lo que representa el que sean capaces de estimular una respuesta del sistema inmune.

La existencia de una respuesta del sistema inmune contra la neoplasia es algo comprobado.⁴ Las primeras demostraciones las hicieron Gross en 1943⁵ y Foley varios años más tarde.⁶ Ellos encontraron que era posible la inmunización de ratones con las células de algunos tumores, de tal modo que, posteriormente, estos animales quedaban con la capacidad de rechazar un trasplante de las mismas células neoplásicas, lo cual no ocurría en el grupo de animales testigos no inmunizados. Estos experimentos sugieren que se puede encontrar un camino para la profilaxia de algunas neoplasias que afectan a los humanos y que las vacunas del futuro pueden desbordar el área actualmente limitada de las enfermedades infectocontagiosas.

Sin embargo, el descubrimiento del fenómeno de la "facilitación inmunológica"⁷ comprobó que, bajo ciertas circunstancias, se podían sintetizar algunos anticuerpos capaces de combinarse con los antígenos específicos de la membrana de las células tumorales, pero incapaces de activar el complemento o de permitir la función de las células K;⁸ estos anticuerpos *bloqueadores* impiden la interacción de los linfocitos T con los determinantes de la membrana de las células neoplásicas y, por lo tanto, facilitan su proliferación y de este modo aceleran la muerte del huésped. El mismo efecto se les ha atribuido a los complejos inmunes.⁹ Al descubrirse esto, pareció que el sistema no era tan eficiente como inicialmente se creía, ya que era evidente que, en algunos casos, las células neoplásicas podían encontrar diferentes mecanismos de escape, apoyadas paradójicamente en la respuesta específica del sistema inmune en contra del tumor.^{10,11} A esto se oponen las hipótesis de Good,¹² quien considera la aparición y el crecimiento del cáncer como algo condicionado a una situación de inmunodeficiencia anatómica o funcional, congénita o adquirida. Otros han encontrado que los tumores de aparición espontánea son mucho menos antigénicos que los inducidos experimentalmente y que esta débil inmunogenicidad de sus determinantes es la causa de su escape ante la deficiente respuesta inmune del huésped. Mientras que, por otro lado, existe evidencia de que los pacientes con

cáncer tienen un aumento del número de sus linfocitos supresores de la actividad biológica de las células T.¹³ Pero en la mayor parte de estos casos es muy difícil aclarar si el problema inmune precede a la neoplasia o si es una consecuencia de la misma.

Un tropiezo más serio para comprender las relaciones entre inmunidad y cáncer se presentó cuando los mismos neoantígenos de las células malignas comenzaron a ser encontrados también en los tejidos sanos o, por lo menos, en los tejidos no cancerosos, lo cual invalidó hasta cierto punto el concepto de "antígenos nuevos" y planteó la posibilidad de que la información genética para la síntesis de estos determinantes podía estar contenida en todas las células del cuerpo y de que la misma se heredaba normalmente en una forma vertical, de padres a hijos. La alfa-fetoproteína del hepatoma, encontrada elevada en los recién nacidos y en casos de pacientes con abscesos hepáticos amibianos;¹⁴ los antígenos de membrana de las células leucémicas de algunos ratones, presentes también en los timocitos de los mismos animales¹⁵ y el antígeno embrionario de los carcinomas, encontrado en el suero y en tejidos de personas normales,¹⁶ son algunos ejemplos de esta situación. Todo esto se ha tratado de explicar por fenómenos de desrepresión genética que permiten la replicación de genes que habían estado dormidos o reprimidos. Muchos de estos antígenos compartidos solamente se expresan en células que se han diferenciado y adquirido funciones especializadas, sean estas cancerosas o normales. Pero queda sin explicación el porqué una célula que se maligniza desreprime de repente una información genética para la síntesis de proteínas que van a servir para identificarla como neoplásica, cuando, en el mismo huésped y en otros animales de la misma especie, otras células normales mantienen desreprimidos los mismos genes y tienen sobre sus membranas los mismos determinantes, sin que su estado biológico pueda considerarse maligno. Por otro lado, también resulta difícil comprender cómo el sistema inmune evoca una respuesta citolítica para las células malignas, pero respeta los mismos determinantes en las células no cancerosas.

Luego vino el descubrimiento de un curioso experimento de la naturaleza: la cepa mutante de ratones "desnudos" o congénitamente atímicos y por lo tanto sin linfocitos T. Un estudio sobre más de 10 000 ratones de esta cepa reveló que ninguno de ellos sufría cáncer.¹⁷ Para varios autores,¹⁸ este hallazgo significó el final de la hipótesis de Burnet. Aunque, de todos modos, estos animales "desnudos" podían recibir injertos de células tumorales y permitir el desarrollo de un tumor, lo mismo que otros ratones normales de diferentes cepas que no habían sido inmunizados previamente. Pero aún así, en el ratón atímico muy raras

veces se observan metástasis y el tumor injertado crece como un "nódulo benigno".¹⁹ Otros autores²⁰ han manifestado que los argumentos mencionados no invalidan las pruebas que existen en favor del sistema de linfocitos T vigilantes y sostienen su apoyo a esta discutida hipótesis.

Todo esto ha conducido a que se inicie la búsqueda de una explicación menos radical para comprender las relaciones que indudablemente deben existir entre la clona de células malignas y la respuesta del sistema inmune. Aparentemente, el desarrollo de una neoplasia está indicando, más que una falla inmunológica de vigilancia, un desafío que el sistema inmune normalmente no puede detener por sí solo. Un reto ante el cual, la mayor parte de las veces, termina por rendirse, lo mismo que hacen el resto de las células del cuerpo que se ven desplazadas y con sus funciones comprometidas. En lugar de "vigilancia" contra las células neoplásicas (un enemigo mejor armado y más astuto), la lucha del sistema inmune puede ser efectiva contra las células precursoras (que deben existir) o contra los agentes o factores que disparan la malignización. Está comprobada la habilidad de la célula cancerosa para modular sobre su membrana los neoantígenos que el sistema inmune puede atacar;²¹ de modo que fácilmente oculta su personalidad maligna o se disfraza de célula normal según el ambiente en que le corresponde actuar. Además, parece que algunas de ellas pueden liberar prostaglandinas que suprimen la actividad antineoplasia de los linfocitos del huésped,²² aunque lo más probable es que sean varias las sustancias inmunosupresoras que la neoplasia puede sintetizar.²³ Es probable que otros sistemas (las chalonas, por ejemplo)²⁴ merezcan con más propiedad el título de vigilantes y, seguramente, son varios de estos sistemas, incluyendo el inmune, los que colaboran para detener el progreso del cáncer que se inicia. De modo que, probablemente, la actividad contra el tumor debe ser más amplia de lo que se supone (y no únicamente inmunológica) y quizá menos específica de lo que se la ha juzgado. En este sentido es interesante destacar el papel que parece tener el interferón para inhibir el crecimiento de cierto tipo de tumores.²⁴

Los trabajos de Borsos revelan que algunas líneas de células tumorales cultivadas son capaces de fijar sobre sus membranas un número elevado de moléculas del tercero y cuarto componentes activados del sistema complemento; sin embargo estas células son menos sensibles a su efecto lítico que otras células no neoplásicas que tienen sobre sus membranas un número menor de moléculas de los mismos componentes.²⁵ Los niveles de complemento, 50 por ciento hemolítico frecuentemente se elevan en algunas neoplasias²⁶ y en gatos infectados con el virus de la leucemia felina, la

transfusión de suero fresco (complemento) es efectiva para controlar la proliferación de células. Otras investigaciones²⁷ han encontrado que la respuesta inmune es inútil si no tiene la ayuda de células efectoras como los macrófagos y las plaquetas, de modo que si estas células no están disponibles o alguna de sus funciones está deprimida, la neoplasia crece a pesar de la respuesta del sistema inmune vigilante.

Como puede notarse, aunque la relación entre inmunidad y cáncer está hoy mejor estudiada que hace diez o veinte años, todavía no se encuentra la mano genial que ordene tanta pieza suelta de este heterogéneo conjunto de hallazgos e hipótesis e integre todo ello en un solo cuadro. Pero es indudable que cada día nos acercamos más a la solución de este problema y que en un futuro próximo va a ser más fácil controlar el cáncer que encontrar trabajo y alimentos para las personas que ya no van a morir a causa de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Klein, G., y Oettgen, H. F.: *Immunologic factors involved in the growth of primary tumors in human or animal host*. Cancer Res. 29:1741, 1969.
2. Hobart, M. J., y McConnell, I.: *The immune system, a course on the molecular and cellular basis of immunity*. Oxford, Blackwell Scientific Publ. 1975, p. 296.
3. Ting, A., y Terasaki, P. I.: *Depressed lymphocyte-mediated killing of sensitized target in cancer patients*. Cancer Res. 34: 2694, 1974.
4. Herberman, R. B.: *In vivo and in vitro assays of cellular immunity to human tumor antigens*. Fed. Proc. 32:160, 1973.
5. Gross, L.: *Intradermal immunization of C₃H mice against sarcoma that originated in animal of same line*. Cancer Res. 3:326, 1943.
6. Foley, E. J.: *Antigenic properties of methylcholantrene-induced tumors in mice of the strain of origin*. Cancer Res. 13: 835, 1953.
7. Feldman, J. D.: *Immunological enhancement: a study of blocking antibodies*. Adv. Imm. 15:167, 1972.
8. Mikulski, S. M.; Billings, R., y Terasaki, P. I.: *Inhibition of effector cell function in human antibody-dependent cellular cytotoxicity by sera from cancer patients*. J. Nat. Cancer Inst. 58:1485, 1977.
9. Hellstrom, K. E., y Hellstrom, I.: *Immunological enhancement as studied by cell culture techniques*. Ann. Rev. Microbiol. 24:373, 1970.
10. Prehn, R. T.: *Perspectives on oncogenesis: does immunity stimulate or inhibit neoplasia?* J. Reticuloendoth. Soc. 10:1, 1971.
11. Nowotny, A.; Butler, R. C.; Grohman, J., y Keebler, C.: *Dual effects of tumor antigens: induction of tumor resistance or tumor growth enhancement*. Ann. N. Y. Acad. Sc. 276:106, 1976.
12. Kersey, J. H.; Spector, B. D., y Good, R. A.: *Immunodeficiency and cancer*. Adv. Cancer Res. 18:211, 1973.
13. Quan, P. C., y Burtin, P.: *Are there suppressor cells in cancer patients' peripheral lymphocytes?* Scand. J. Imm. 6:740, 1977.
14. Hernández-Barrios, M.; Zapata, R.; García-Tamayo, F.; Gutiérrez, G., y Kumate, J.: *Determinación de alfa-1-fetoproteína en el suero de niños con amibiasis invasora*. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 5 (Supl. 2):501, 1974.
15. Gillette, R. W.: *Expression of Thy 1 antigen in normal and neoplastic mammary cells of mice*. J. Nat. Cancer Inst. 58: 1629, 1977.
16. Von Kleist, S.; Chavanel, G., y Burtin, P.: *Identification of a normal antigen that cross-reacts with carcinoembryonic antigen*. Proc. Nat. Acad. Sc. 69:2492, 1972.

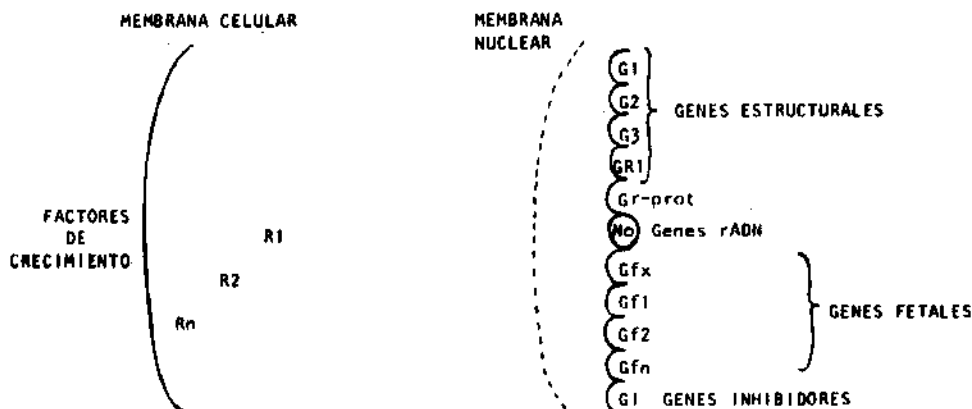
17. Rygaard, J., y Povlsen, C.: *The mouse mutant nude does not develop spontaneous tumours. An argument against immunological surveillance.* Acta Path. Microbiol. Scand. (B). 82:99, 1974.
18. Möller, G., y Möller, E.: *Considerations of some current concepts in cancer research.* J. Nat. Cancer Inst. 55:755, 1975.
19. Gershwin, M. E.; Ikeda, R. M.; Kawakami, T. G., y Owens, R. B.: *Immunobiology of heterotransplanted human tumors in nude mice.* J. Nat. Cancer Inst. 58:1455, 1977.
20. Ioachim, H. L.: *The stromal reaction of tumors: an expression of immune surveillance.* J. Nat. Cancer Inst. 57:465, 1976.
21. Old, L. J.; Stockert, E., y Boyse, F. A.: *Antigenic modulation. Loss of TL antigen from cells exposed to TL antibody.* J. Exp. Med. 127:523, 1968.
22. Plescia, O. J.; Kazimiera, G., y Plescia, A. M.: *Subversive activity of syngeneic tumor cells as an escape mechanism from immune surveillance and the role of prostaglandins.* Ann. N. Y. Acad. Sc. 276:455, 1976.
23. Murgita, R. A.: *The immunosuppressive role of alpha-feto-protein during pregnancy.* Scand. J. Imm. 5:1003, 1976.
24. Gresser, I., y Boursali, C.: *Antitumor effects of interferon preparations in mice.* J. Nat. Cancer Inst. 45:365, 1970.
25. Ohanian, S. H., y Borsos, T.: *Immunochemical quantitation of the third component of guinea pig complement in fluid phase and bound to cell surfaces.* J. Imm. 114:326, 1975.
26. Nishioka, K.; Kawamura, K.; Hirayama, T.; Kawashima, T.; Shimada, K., y Kogure, M.: *The complement system in tumor immunity: significance of elevated levels of complement in tumor bearing host.* Ann. N. Y. Acad. Sc. 276:303, 1976.
27. Piessens, W. F.; Churchill, W. H., y David, J. R.: *Macrophages activated in vitro with lymphocyte mediators kill neoplastic but not normal cells.* J. Imm. 114:293, 1975.
28. Bichel, P.: *Self-limitation of ascites tumor growth: a possible chalone regulation.* Nat. Cancer Inst. Monographs. 38: 197, 1973.

V INTEGRACION DEL PROBLEMA. INTERPRETACION BIOLOGICA DEL CANCER

GERMÁN GARCÍA

Entidades del ser biológico

Como individuo, entidad que nace y muere. Como magnitud biológica de la biosfera, punto en la curva de evolución del plasma germinal.



5. Baterías genómicas en estado básico o de reposo. fx: crecimiento y división. f1: invasión. f2: metástasis. fn: funciones fetales especiales. I: inhibidores. (Tomado de Busch, H.⁵)

En ambos casos el ente biológico es la resultante del interjuego de lo heredado con lo ambiental. Individualmente considerado, llega inexorablemente a su extinción como unidad, a lo que llamamos muerte. Interpretado, en cambio, el ser viviente como eslabón de la cadena de su especie, la muerte aparecerá solamente cuando aquélla se extinga y ello limitándonos tan sólo a lo que actualmente consideramos como especie.

Enfermedad

Unas veces, agresión ambiental de la que la homeostasia individual puede a veces dar buena cuenta.

Otras, disturbios intrínsecos, reversibles unos, degenerativos e irreversibles otros.

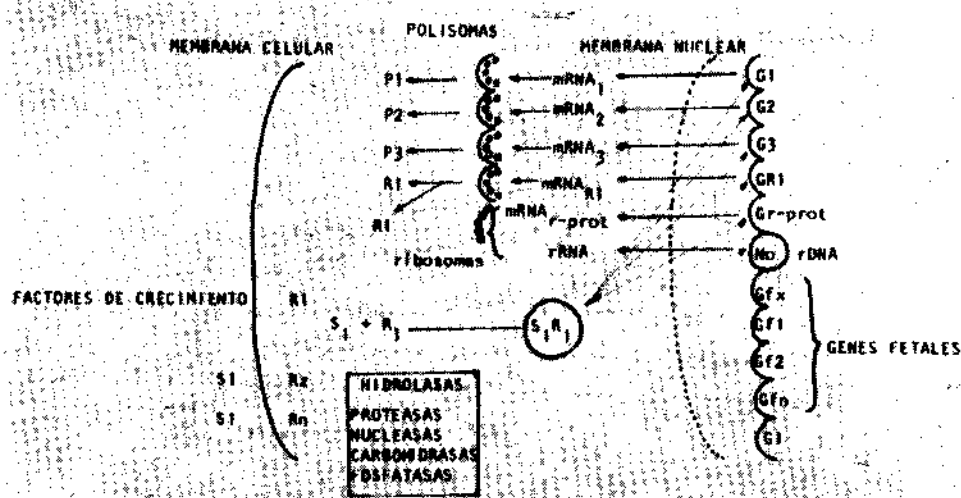
En la mayoría de las situaciones patológicas, interacción de agresiones y endodisturbios, de la misma suerte que la conducta es proceso mixto de ambos componentes.

Cáncer

Para un ser humano, y en primera aproximación, cáncer significa la agresión de un clono autónomo que rebelde a la homeostasia del huésped, transmite a su progenie una codificación genética que involucra desorden bioquímico y aberración de su normal biología molecular, apareciendo un nuevo sistema celular que en progresiva evolución muestra variaciones fenotípicas,¹ posee potencialidad de crecimiento sin inhibición, carece de capacidad de organización y emigra a territorios distantes (metástasis).

Quizá la característica más genuina de la cancerización a nivel de organización supracelular es la ausencia de "sociabilidad" de la célula cancerosa, quien ignora su organización comunal.

El "citologismo" puro ha limitado durante cierto tiempo el avance en la comprensión del fenómeno cancerológico.



6 Estado de activación.⁵

El concepto de que la relación huésped-tumor es pasiva es totalmente erróneo, ya que el organismo no se limita a servir de lecho de nutrición y de víctima de la invasión tumoral.

La discontinuidad de crecimiento de los cánceres, su quiescencia y su latencia ocasionales muestran la verdadera y cambiante interacción huésped-tumor, ya que la mitad del volumen tumoral está constituida por leucocitos, macrófagos, etc., por elementos, en suma, parte activa en el crecimiento del tumor.

¿Qué es, sin embargo, cáncer, no como brusca aparición de algo que en el individuo nace y con él solidariamente muere, sino como acontecimiento biológico con pasado y con futuro?

La penetración de la biología molecular a nivel subcelular proporciona a la biología del individuo, intrínseca a él, un nuevo concepto, siendo el cáncer algo cuya potencialidad posee, de suerte que lo que conocemos como agentes de cancerización son tan sólo mecanismos de liberación y actualización de esa potencialidad.

La base bien fundada de este aserto es que genes silenciosos en los tejidos adultos son activados durante el proceso neoplásico.

Isoenzimas y antígenos tumorales son identificables en el estado fetal.

Todo un conjunto de liberadores o "desrepresores" actuarían sobre el genoma, para producir RNA mensajero en la síntesis de productos proteínicos involucrados en los procesos de crecimiento, invasión y metastatización.

Durante el desarrollo embrionario existe inhibición de estos procesos, la cual, al faltar o ser anulada por mecanismos de cancerización, libera las baterías de genes rectores de los procesos mencionados, latentes en el sueño genómico.

En la figura 5 está representado el estado básico o de reposo: los elementos extracelulares de crecimiento, así como los estímulos de otras modalidades, permanecen en equilibrio con elementos intracelulares.

R_1 - R_n son proteínas receptoras citoplásmicas.

G_1 - GR , son genes estructurales de acoplamiento con las proteínas receptoras.

Gf_1 - Gf_n son genes fetales de crecimiento, división, invasión y metastatización.

Gfx representa genes de crecimiento y división celulares.

G_1 es el gen de inhibición de crecimiento.

No es un gen de síntesis ribosómica de RNA.

$Gr-prot$, es un grupo de genes relacionados con la síntesis de proteínas ribosómicas.

La figura 6, estado de activación, representa la situación en que estímulos (S_1) forman complejos receptores (S_1R_1) que actuando sobre la batería de genes (G_1 - No) hacen que éstos, a su vez, originen una serie de ribosomas y de $mRNA$'s (ácidos ribonucleicos mensajeros) que conducen a la síntesis de una serie de productos específicos ribosómicos y polisómicos.

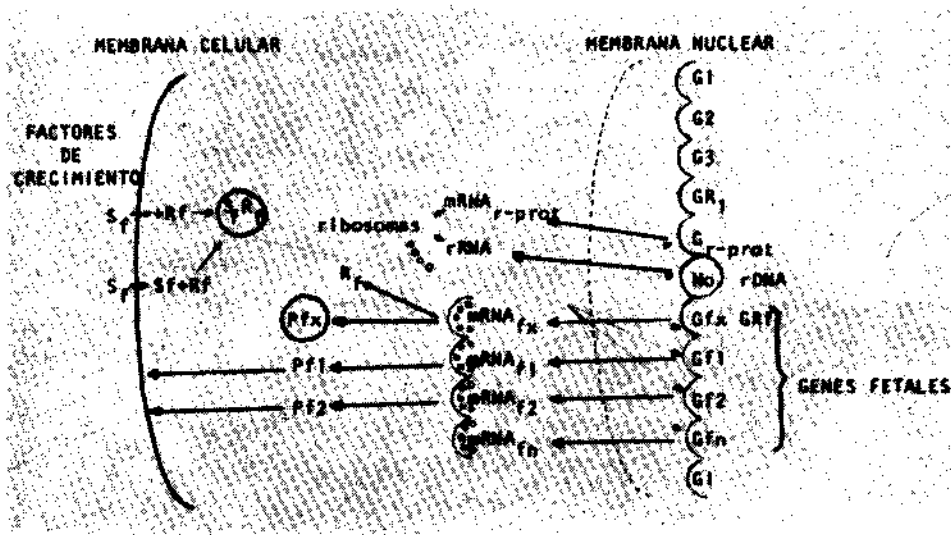
En este esquema, la familia de flechas representa la iniciación del proceso.

Puede verse aquí cómo la batería de genes fetales no interviene en el mismo.

En la figura 7 similar a la anterior, la batería de genes fetales entra en acción, haciendo funcionar Pfx , producto relacionado con crecimiento y división celulares, así como Pf_1 y Pf_2 , productos de los que dependen invasión y metastatización.

Puede seguirse en este esquema la línea de secuencia:

GENES FETALES (Gfx - Gfn) ---- ($mRNA_{fx}$ - $mRNA_{fn}$) ---- (Pfx - Pf_2)



7 Baterías genómicas en situación fetal.⁵

Existe aquí, sin embargo (situación fetal), una serie de productos que actúan como mecanismos de control del crecimiento.

En la figura 8 está representada la situación en el cáncer ya constituido. Los fenómenos son aquí similares a la situación fetal, con la diferencia de que en el adulto han desaparecido los factores de inhibición o freno de los genes estimuladores. Los símbolos tienen la misma significación que en las figuras anteriores salvo R_1 y R_2 (agentes represores que están aquí nulificados).

El efecto de un agente cancerígeno puede ejercerse sobre:

- Los receptores citoplásmicos
- Los activadores de los genes
- Sistemas enzimáticos celulares o cromatínicos
- El genoma directamente

La resultante de su acción es el bloqueo de los represores de crecimiento, invasión y metastatización.

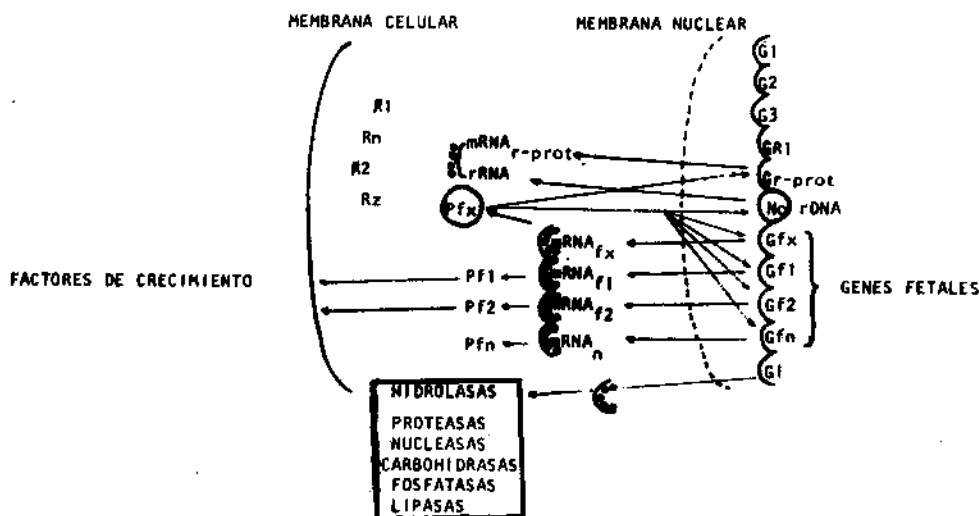
En todos estos esquemas, los genes "clave" son Pfx , $Pf1$ y $Pf2$, cuya *desrepresión* permite la lujuria de replicación celular.

Toda esta penetración de la biología molecular en el sistema genético citoplásmico de la célula muestra la jerarquía intrínseca del fenómeno cáncer y el rango biológico que posee.

Ha sido ya expuesta en este *symposium* la eventual intervención viral en la citogenética; no hemos de insistir, pues, aquí, sobre ello.

Interpretación biológica de la fenomenología de la cancerización

Es éste un proceso en el que van de la mano la adquisición del conocimiento, hechos comprobados e impul-



8 Situación genética en cáncer.⁵

son intuitivos, siempre que no nos introduzcamos en el resbaladizo terreno de la elucubración.

Deriva de todo lo expuesto que el genoma posee todo lo necesario para cancerizar la célula. No se trata de hechos extrínsecos, sino de potencialidades intrínsecas, de la puesta en marcha de actividades que en el individuo sano permanecen silenciosas.

El proceso, considerado en su conjunto, es de retrodiferenciación celular, similar al que se origina en un órgano sometido a una exéresis parcial y que ha de regenerarse. En ambos casos el hecho significa la recuperación de la célula a una estructura más simple aparentemente y a un patrón más juvenil de expresión genética y de múltiples potencialidades. Representaría en realidad un fenómeno de adaptación, tendiente al mantenimiento de la integridad celular frente a agentes ecológicos de agresividad, químicos, físicos, virales, etcétera.

Simultáneamente a este hecho aparece la rebeldía a la regulación homeostática del huésped, adquiriendo potencialidades de crecimiento de índole fetal y careciendo, en cambio, de sensibilidad frente a los mecanismos reguladores necesarios para que crecimiento, diferenciación e inhibición marchen por la ruta normal.

Acompañando estas modificaciones morfológicas, aparecen sistemas enzimáticos normalmente existentes en la época fetal, antígenos fetoespecíficos e isoenzimas identificados después en tumores malignos.

Considerado termodinámicamente, el organismo representa un sistema abierto en el que se producen ininterrumpidamente cambios de materia y energía con el medio en que vive, lo cual impide la caída en el pozo termodinámico de la entropía.

En el fenómeno de retrodiferenciación, la célula retrodiferenciada conserva íntegramente la información codificada en su genoma, aumenta la probabilidad termodinámica de adaptación al ambiente y adquiere una menor dependencia de sus exigencias. Tiene así el organismo a eludir la caída en equilibrio, en máximo nivel de entropía, es decir, en muerte.

Al igual que en el mito de Fausto, la célula morfológica y funcionalmente diferenciada vende su madurez por una renovada juventud que implica un aumento en su potencialidad de crecimiento y de lucha ecológica sin adquirir simultáneamente, en cambio, los mecanismos de inhibición, replicación y diferenciación.²

Esta nueva célula, sin sociabilidad comunal, insensible y rebelde a los mecanismos homeostáticos del huésped, invade destruye y metastatiza. Es una venta o trueque en los que adquiere impulso y pierde orientación y freno.

En suma, bajo el punto de vista del individuo cáncer significaría un fallido intento de eficaz rejuvenecimiento

que sume a quien lo origina en la incertidumbre de la terapéutica actual.

Esta versión ha encontrado, sin embargo, opositores, principalmente en Pierce³ para quien el fenómeno fundamental no es *retrodiferenciación*, sino un abortado intento de *diferenciación* cuyo punto de partida es la célula estaminal.

Por otra parte, el concepto cada vez más generalizado del origen clonal de los tumores humanos no es compatible con la idea de *desdiferenciación* de tipos celulares que han adquirido ya forma y función definidas.

Incluso en neoplasias de origen viral en las que es de suponer varias células son transformadas inicialmente por el virus, puede pensarse que tan sólo es un "clono privilegiado" el que da origen a los tumores.⁴

Si pudiéramos ahora situarnos en una posición extrahumana dentro de la biosfera, observadores indómitos a la cancerización, percibiríamos los hechos siguientes:

a) Enfrentando las características de la célula normal a las de la célula cancerosa (cuadro 5) vemos que ésta es entidad biológica más potente, de mayor resistencia a las agresiones extrínsecas, de más larga supervivencia y, de hecho, "inmortal", si bien carente de "sociabilidad", menos "civilizada" en suma.

Es, pues, inadmisibles hablar en lenguaje anatómopatológico de degeneración cancerosa: sabemos lo que es degeneración grasa o hialina, pero no puede calificarse de degenerada una entidad biológica más potente que la normal.

b) Entre las diversas localizaciones neoplásicas malignas, están produciéndose incesantemente oscilaciones cuantitativas en su incidencia: así, por ejemplo, la disminución espontánea del cáncer gástrico y del cáncer cervicouterino, independientemente de las variaciones que sabemos influyen en la cancerización de estos órganos. Están, pues, produciéndose oscilaciones biológicas cuyo alcance nos escapa.

c) La mayor frecuencia de cáncer en las edades avanzadas podríamos interpretarla (aquí sí interviene la elucubración) como un mecanismo mediante el cual la naturaleza pretende evitar la persistencia de

Cuadro 5 Características de la célula cancerosa

La célula cancerosa:

Es inmortal: Cepa HF-LA

Es más vigorosa que la célula normal: resiste anoxia y cianuro

Es capaz de realizar glucólisis anaerobia

Es capaz de originar hasta 12 células hijas

No sufre inhibición de contacto (rebeldía)

Se transmite genéticamente de modo vertical e irreversible

Origina un clono invulnerable a la homeostasia del huésped

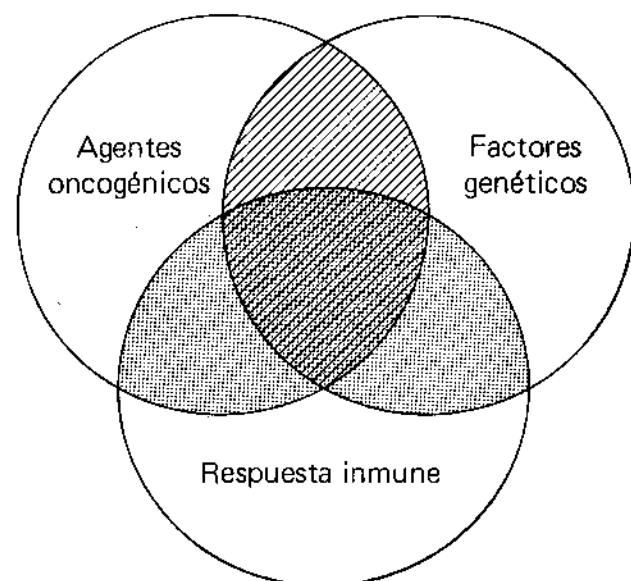
seres que caminan rápidamente en la curva degenerativa y en los cuales quiere introducir cepas celulares de mayor vitalidad.

Integración y síntesis de lo expuesto

El genoma celular posee todas las potencialidades que, liberadas, originan un cáncer en todas sus manifestaciones, tanto locales como sistémicas.

En la liberación de estas potencialidades pueden intervenir elementos genéticos, agentes oncogénicos en toda su variedad (químicos, virales) y el funcionalismo del sistema inmunitario.

La intervención relativa de estos tres componentes puede variar según el tipo de tumor. En ciertas neoplasias, el condicionamiento genético es casi o totalmente suficiente para su producción, independientemente quizá de la competencia del sistema inmune y de la intervención de agentes oncogénicos.



9 Interacción de elementos incriminados en la cancerización.

En otros cánceres, agentes oncogénicos de diversas modalidades serán los que liberen las potencialidades genómicas.

Por último, depresiones o colapsos inmunitarios podrán ser decisivos en la liberación o "desrepresión" genómica.

Es obvio que han de existir múltiples combinaciones de los tres componentes mencionados, siendo verosímil que la malignización no se produzca por la acción exclusiva de uno de ellos, sino que sea necesaria la colaboración de varios de los mismos para que aquella surja, si bien con intervenciones y potencias variables en cada uno de ellos, para que el umbral de malignización sea alcanzado. La figura 9 representa esquemáticamente la situación descrita.

Epílogo

Este caleidoscopio de información rigurosa y atisbo intuitivo, consideraría el cáncer del individuo como enfermedad agresiva que tiende a extinguirlo. Como fenómeno biológico, en cambio, desprovisto de la impregnación de potencial sufrimiento que el hombre actual padece, es quizá manipulación de ingeniería genética que a través de milenios va realizando la especie en un empeño de dar a la vida estructuras orgánicas, tal vez convertidas, algún día, en órganos que integren seres más congruentes con el ambiente en que viven.

Aquí, como siempre, la biosfera camina por la ruta de ensayo y error de la evolución biológica.

REFERENCIAS

1. Nowell, P. C.: *The clonal evolution of tumor cell populations*. Science 194:23, 1976.
2. Uriel, J.: *Cancer retrodifferentiation, and the myth of Faust*. Cancer Res. 36:4269, 1976.
3. Pierce, C. B.: *Differentiation of normal and malignant cells*. Fed. Proc. 29:1248, 1970.
4. Fialkow, P. J.: *Clonal origin of human tumors*. Biochim. Biophys. Acta 458:283, 1976.
5. Busch, H.: *A general concept for molecular biology of cancer*. Cancer Res. 36:4291, 1976.