

# El conocimiento moderno de la biología del cáncer

## I. INTRODUCCION

GERMAN GARCIA-GARCIA\*

El conocimiento moderno de la biología del cáncer proporciona una imagen dinámica del fenómeno cáncer, sustrayéndolo al hecho insólito y mágico de la mutación de una única célula, hipótesis de Fialkow que hasta ahora persiste con la terquedad que persisten los errores.

La realidad del proceso de cancerización, avance pausado y en etapas sucesivas, sitúa al cáncer dentro del acontecer biológico. No es una enfermedad, es ni más ni menos que un gesto de rebeldía y de liberación a la severa codificación del desarrollo y de la diferenciación.

El tratamiento del cáncer es, hoy, el empeño en perseguir y aniquilar al hijo rebelde, en lugar de orientarlo desde sus primeros pasos hacia la ruta del buen proceder.

Este simposio no ofrece hipótesis de una singular génesis del cáncer ni tampoco panacea para los diversos cánceres. Es un balbuceo de tránsito, del aprender al conocer.

## II. LA CELULA CANCEROSA. RETO Y MITO

LUIS BENITEZ-BRIBIESCA\*

La célula cancerosa representa una célula alterada profundamente, tanto desde el punto de vista morfológico como desde el punto de vista funcional, antigénico y genético. Es por eso quizás que ha despertado el interés, no sólo de oncólogos y de patólogos, sino de biólogos, bioquímicos, inmunólogos, biofísicos y genetistas. Es a la vez un mito y un reto para el biólogo celular.

Puede decirse, en términos generales, que una célula maligna proviene de una célula benigna transformada. Sin embargo, la transformación no es un cambio súbito que ocurre en un momento dado, por el contrario parece

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 29 de octubre de 1986.

\*Académico titular. Hospital Español.

\*Académico honorario.

que se trata de un proceso gradual durante el cual las generaciones sucesivas de células que fueron expuestas a compuestos carcinógenos adquieren la característica irreversible de la transformación neoplásica. Estas células transformadas completamente son las que finalmente son capaces de invadir, de dar metástasis y de destruir a su huésped. Se sabe que la transformación maligna comprende por lo menos dos pasos, uno que es el de la transformación propiamente dicha de la célula benigna a la célula maligna, y otro el cambio de esa célula transformada a una célula capaz de dividirse incesantemente para producir el crecimiento tumoral característico de las neoplasias malignas. Aunque este concepto clásico de dos pasos se ha ido manteniendo desde que fue propuesto hace más de 50 años, es factible suponer, con los conocimientos actuales, que existen quizás uno o dos pasos más que comprendan cambios definidos de la expresión genética y del fenotipo, mediante los cuales la célula se transforma de célula con capacidad proliferativa incontrolada, en célula invasora de los tejidos circundantes y por último, en célula capaz de dar siembras a distancia o metástasis.<sup>1</sup>

Los procesos intracelulares de tipo molecular que ocurren para llevar a cabo esa conversión de células normales a células cancerosas, son todavía poco conocidos, pero la investigación moderna está aportando una copiosa información que amplía considerablemente nuestros conocimientos sobre los cambios moleculares involucrados. Cualquiera que sea el mecanismo central que explique estos cambios, es evidente que el fenotipo de las células cancerosas difiere claramente, en muchas formas, de aquél de las células normales. Estas diferencias pueden ser divididas arbitrariamente en las siguientes: 1. Cambios y alteraciones morfológicas; 2. Alteraciones del crecimiento tanto *in vivo* como *in vitro*; 3. Alteraciones metabólicas; 4. Cambios cariotípicos; 5. Alteraciones antigénicas; 6. Alteraciones de la superficie celular y 7. Alteraciones en los genes tanto cualitativas como cuantitativas. Es importante hacer notar que ninguna de estas desviaciones de lo normal está presente, en forma invariable, en todas las células transformadas, y ninguna puede considerarse en forma aislada como marcador del fenotipo canceroso. La única prueba definitiva de que una célula normal se ha transformado en una célula cancerosa es su capacidad de crecer cuando se implanta en un huésped apropiado y de causar la muerte de ese mismo huésped.

Dado lo extenso del tema y la abundancia de la literatura respectiva, me he permitido seleccionar para esta presentación sólo algunos de los aspectos que considero más relevantes de la investigación moderna en biología de la célula neoplásica.

### *Alteraciones morfológicas*

Desde que el microscopio se introdujo como instrumento para el diagnóstico de los procesos patológicos, llama

la atención el estudio de las células neoplásicas. La diversidad de formas y de características de los diferentes cánceres, hizo en un principio difícil que los investigadores pudiesen definir y resumir cuáles son las características comunes a las células malignas. Paulatinamente se pudo llegar a un consenso universal para aceptar cuáles son las alteraciones morfológicas fundamentales, que permiten al microscopista identificar con certeza una célula maligna. Quizás el concepto más importante en este campo es el que se refiere a la anaplasia. Este concepto indica que una célula ha perdido en mayor o menor grado la diferenciación que caracteriza a su célula de origen. Esta reversión de diferenciación puede tener diversos grados hasta llegar a una célula totalmente indiferenciada; por ello se habla, en patología de neoplasias malignas, de aquéllas bien diferenciadas, medianamente diferenciadas, poco diferenciadas e indiferenciadas.

Esta falta de diferenciación o anaplasia se expresa no sólo a través de cambios morfológicos, sino también de cambios funcionales, metabólicos e inmunológicos. Las células exhiben característicamente pleomorfismo nuclear, así como celular. Pueden tener grandes núcleos, pero ellas mismas pueden ser mucho más grandes que sus células de origen y que sus células vecinas. Los núcleos contienen una abundancia de ácido desoxirribonucleico y son por ello generalmente hiper cromáticos. Los núcleos son desproporcionalmente más grandes que la célula normal y la relación núcleocitoplásmica puede llegar a ser casi de 1 a 1 en vez de ser de 1 a 4 ó de 1 a 6 como ocurre en la célula adulta diferenciada. La morfología nuclear también es muy variable y la cromatina puede encontrarse en masas y distribuida a lo largo de la membrana nuclear. Es también frecuente observar muchos nucleolos prominentes, lo que es un índice morfológico del aumento de la capacidad de síntesis de estas células.

Entre más anaplásico es un tumor generalmente se observan más figuras de mitosis y éstas son a su vez anormales, encontrándose que el huso cromático en vez de tener solamente dos polos puede tener tres, cuatro, cinco o muchos más y así los cromosomas distribuirse en una forma anárquica hacia cada polo de este huso mitótico. Esto es lo que se conoce como mitosis bipolares, tripolares, tetrapolares o multipolares y tiene lugar generalmente sólo en las neoplasias malignas.

Es frecuente observar que en los límites de las neoplasias con su tejido circundante existen células que se desprenden e invaden el estroma circundante; a este fenómeno se le conoce como invasividad y será discutido más adelante. Por último, las células neoplásicas pueden desprenderse y alojarse en otros órganos distantes, lo que se conoce como metástasis; este fenómeno también, salvo excepciones biológicas, es un fenómeno característico de la neoplasia maligna.

Desde el punto de vista de la microscopía electrónica, de la histoquímica y de los estudios inmunocitoquí-

micos, se han ampliado las observaciones morfológicas clásicas del microscopio de luz. Las estructuras internas pueden adquirir características morfológicas poco usuales, tales como la acentuación de la cromatina nuclear en agregados a lo largo de la membrana nuclear, la simplificación del retículo endoplásmico rugoso, aumento de los ribosomas libres, un gran pleomorfismo de las mitocondrias, en ocasiones con cristales o cristaloides en su interior y además desorganización del citoesqueleto. Este último puede ser de gran importancia para el diagnóstico y caracterización de ciertas neoplasias: por ejemplo, la presencia de citoqueratina, que se encuentra sólo en células epiteliales y mesoteliales, resulta un indicador muy adecuado para el diagnóstico de carcinomas y de mesoteliomas.<sup>2</sup>

El estudio de la morfología de las células y tejidos neoplásicos es tan extenso que ha sido motivo de numerosas publicaciones y constituye actualmente el método más preciso para el diagnóstico y la clasificación de las neoplasias. Este estudio es indispensable para diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los cánceres.

Los cambios morfológicos de las células no son más que el resultado o la expresión de las alteraciones bioquímicas y genéticas que tienen lugar durante la transformación y progresión maligna y probablemente son los últimos en manifestarse.

#### *Productos oncofetales y otras proteínas marcadoras del cáncer*

Como se mencionaba anteriormente, las células cancerosas representan células con diferentes grados de diferenciación. Este fenómeno se manifiesta no sólo morfológicamente sino también desde el punto de vista metabólico y genético, pues se expresan programas característicos de células embrionarias o fetales que deben estar normalmente suprimidos en las células adultas diferenciadas. Así, la síntesis de proteínas que son necesarias para el feto y el embrión, pero que no deben existir en el adulto, tiene lugar en la célula maligna produciendo los llamados antígenos oncofetales. Los más ampliamente estudiados, conocidos y empleados actualmente en la clínica para el diagnóstico y seguimiento de los enfermos con cánceres son la alfa feto proteína, el antígeno carcinoembrionario, la fracción beta de la gonadotropina coriónica, la beta-2-microglobulina, algunas isoenzimas de la fosfatasa alcalina como la isoenzima P y las isoenzimas de la deshidrogenasa láctica 4 y 5.<sup>3-6</sup> Si bien no todos los cánceres sintetizan estas proteínas, algunos de ellos lo hacen en cantidades suficientes como para ser cuantificadas en los líquidos orgánicos o determinadas por métodos inmunocitoquímicos en los cortes de tejidos de estos tumores. La alfa feto proteína la sintetizan fundamentalmente los cánceres del hígado y algunos tumores gonadales de testículo y del ovario; el antígeno carcinoembrionario es sintetizado principalmente por tumores del tracto

digestivo y en particular por los cánceres del colon y la fracción beta de la gonadotropina coriónica es sintetizada principalmente por tumores del trofoblasto.<sup>7</sup>

La isoenzima de la fosfatasa alcalina llamada P o Regan se encuentra aproximadamente en el 10 por ciento de los cánceres de diferente estirpe y el aumento de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y deshidrogenasa láctica, enzimas de los ciclos glucolíticos, marca una característica señalada por Warburg desde hace muchos años y que se refiere al predominio de la glucólisis anaeróbica en tejidos neoplásicos. Quizás por ello es más frecuente encontrar en las neoplasias malignas las isoenzimas 4 y 5 de la DHL. Aunque éstas son las proteínas más conocidas y comúnmente usadas en la clínica oncológica, es posible afirmar, sin lugar a equivocarse, que en la actualidad se conocen más de 40 sustancias de este tipo y que día con día parece encontrarse nuevas que funcionan como marcadores de diferentes tipos de cánceres. Sin embargo, uno de los grandes objetivos de la bioquímica neoplásica no ha podido lograrse todavía y es el de encontrar un marcador universal del cáncer que permita, en un momento dado, contar con una prueba de laboratorio aplicable a líquidos orgánicos o a tejidos que en forma general identifique la presencia de cáncer, tal como puede hacerse con algunas pruebas para diagnóstico de enfermedades infecciosas como la sífilis.

#### *Receptores hormonales y factores de crecimiento*

La sensibilidad de los tejidos a la acción de las hormonas se debe fundamentalmente a la procedencia de receptores específicos que permiten identificar a la molécula hormonal dentro de un sinnúmero de moléculas que existen en los líquidos de su microambiente, pudiendo en esta forma responder en forma específica a la acción del complejo recepto-hormona. Se ha visto en los últimos años que muchas neoplasias tienen y sintetizan cantidades exageradas de estos receptores.<sup>8,9</sup> El ejemplo más notable lo encontramos en las neoplasias de la mama, donde se ha podido determinar que un buen número de ellas sintetiza receptores para estrógenos y progestágenos. Con las técnicas modernas de enzimo-inmunoanálisis y de inmunocitoquímica es posible determinar cuáles neoplasias tienen receptores específicos y con ello se han podido idear estrategias terapéuticas novedosas de tipo adyuvante que permiten un control mucho más preciso del crecimiento y diseminación de las mismas. Es posible que en otras neoplasias como son las neoplasias del endometrio, del cérvix, del ovario y de la próstata se pueda encontrar un cambio semejante mediante la determinación y cuantificación de receptores específicos.

El descubrimiento de factores de crecimiento y sus receptores es otro capítulo de gran importancia en la biología celular y patología oncológica. Desde que se identificaron los factores de crecimiento extrahipofisaria-

rios, despertaron gran interés y fueron estudiados en diferentes neoplasias. En la actualidad se sabe que existen por lo menos tres diferentes: el factor de crecimiento nervioso, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Estos factores parecen desempeñar un papel importante en los procesos biológicos normales, como, por ejemplo, en el de cicatrización de los tejidos. Cabe mencionar que no todas las neoplasias sintetizan todos los factores de crecimiento conocidos, pero es probable que conforme avancen las investigaciones y los conocimientos en este campo, se descubran nuevas sustancias con esta actividad que pudieran ser las responsables del estímulo continuo de la multiplicación celular en las neoplasias.<sup>10</sup>

Otro descubrimiento de gran relevancia es que las células neoplásicas también son capaces de sintetizar en grandes cantidades los receptores que identifican a estos factores de crecimiento. Estas son moléculas de proteínas que se encuentran en la membrana plasmática con una parte que se proyecta hacia el exterior de la célula y otra que atraviesa la membrana plasmática y que se ancla en el citoplasma. Por ello, la célula neoplásica tiene una gran afinidad por los factores de crecimiento que puedan encontrarse en el microambiente que la rodea.<sup>10</sup>

Es por ello que la célula neoplásica parece capaz de autoestimularse *ad infinitum*, tanto con la producción de factores de crecimiento propios como con la síntesis de receptores de membrana. La presencia de receptores para algunas hormonas como los estrógenos, contribuye también al estímulo de crecimiento ya que el complejo receptor-hormona es capaz de actuar directamente sobre el genoma para estimular la síntesis de DNA.

#### Mecanismos de invasividad

Una de las características notables de las células malignas es su capacidad para invadir los tejidos circundantes. Para que las células puedan lograr este azaroso proceso y finalmente producir metástasis, se requiere de varios pasos que pueden resumirse en los siguientes: 1. Desprendimiento de las células invasoras del conglomerado celular del tumor, 2. Penetración a través de la matriz extracelular, 3. Destrucción de la membrana basal a los vasos sanguíneos, 4. Acceso a la luz de esos vasos sanguíneos, 5. Viaje por la circulación y su alojamiento en otro sitio de la microcirculación mediante la adherencia a pequeños capilares, 6. Nuevamente la ruptura de la membrana basal, 7. La invasión del tejido extracelular circundante, y 8. Crecimiento en el nuevo microambiente. Este proceso se conoce como cascada metastásica y realmente debe distinguirse en dos fases fundamentales: una, la de la invasión propiamente dicha y otra la del alojamiento de estas células en los nuevos tejidos u órganos donde crecerán en forma independiente.<sup>11,12</sup> Pensamos que, pese a que la mayoría de los autores considera estas dos fases como parte del

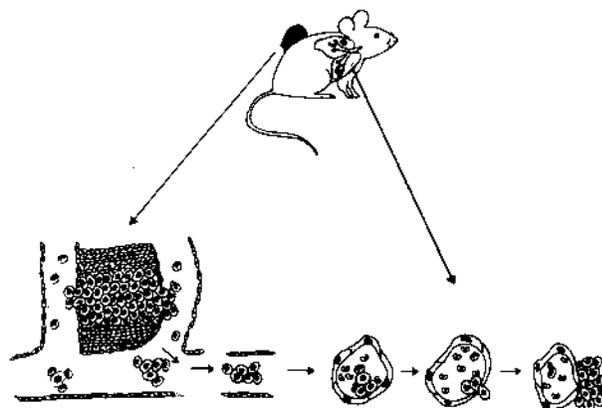


Figura 1. Representación esquemática de la invasión y la metástasis en el cáncer experimental de ratón. En la flecha izquierda se observa cómo las células neoplásicas se desprenderían del tumor primario, invadirían el tejido circundante y penetrarían a través de la membrana basal y el endotelio de los capilares para llegar al torrente circulatorio. En la flecha de la derecha se observa cómo de las metástasis alojadas en pulmón pueden desprenderse también células neoplásicas que alcanzan la circulación y que, finalmente, producen crecimientos metastásicos secundarios o terciarios.

(Tomado de: Benítez Bribiesca, L.: Arch. Invest. Méd. (Méx), 1986; 17:211.)

mismo fenómeno biológico, debe distinguirse la invasividad de las metástasis, porque no siempre la primera conduce a la segunda (Fig. 1).

Aunque el proceso de invasión es muy complejo, en este breve escrito centraremos la atención en la fase más relevante; esta es la lisis de la matriz extracelular y de la membrana basal, ya que sólo así la célula puede atravesar todas esas barreras de grandes moléculas y penetrar finalmente a los vasos sanguíneos.

Desde hace más de diez años se sabe que las células malignas logran realizar esta difícil travesía por los grandes obstáculos moleculares mediante la secreción de enzimas proteolíticas. Existen tres grupos de enzimas involucradas en la destrucción de la matriz extracelular; éstas son las colagenasas, las serinoproteasas y las tiolproteinasas. Si bien las colagenasas se han encontrado en algunas células malignas, la mayoría de ellas no son capaces de secretar esta enzima como tal. En cambio, los estudios realizados tanto *in vitro* como *in vivo* indican que probablemente todas las neoplasias en su etapa invasora y metastatizante son capaces de secretar serinoproteasas del tipo de los activadores del plasminógeno, así como tiolproteinasas del tipo de las catepsinas B.<sup>13</sup>

Los activadores de plasminógeno son serinoproteasas neutras, que si bien no son capaces por sí mismas de hidrolizar moléculas altamente polimerizadas de colágena, sí pueden activar a las procólagenasas que se encuentran en las células del tejido conectivo, como son los fibroblastos y los macrófagos; además son capaces de transformar el plasminógeno en plasmina, que actúa lisando a la fibrina. Por otra parte, se sabe que las tiol-

proteinasas del tipo de la catépsina B son capaces de hidrolizar directamente a la calágena, aunque en forma limitada; pero también son enzimas que activan a la procólagenasa secretada por las células normales circundantes. Se puede suponer que la acción sinérgica de serinoproteasas, de catépsinas y en algunas ocasiones de colagenasas secretadas por la propia célula neoplásica pueda ser la responsable de la lisis de la matriz extracelular y de las membranas basales; así, la célula maligna se asegura su migración y penetración hasta los propios vasos sanguíneos o linfáticos.

Se ha comprobado que la inhibición de las serinoproteasas, de las tiolproteinasas o de las colagenasas, detiene la invasión de neoplasias, tanto en los animales de laboratorio como en algunos cánceres humanos. Se ha observado también, que la acción antiproteolítica de algunas sustancias naturales y artificiales impide el crecimiento y el desarrollo de las células neoplásicas en cultivos de tejidos. Es de gran interés señalar que existe una correlación directa entre los niveles de serinoproteasas y de catépsina B en los líquidos orgánicos tales como el líquido vaginal y el suero y la presencia de neoplasias invasoras, de tal suerte que, entre menos invasor es el cáncer los niveles de estas proteinasas son más bajos y cuando la neoplasia adquiere su máxima capacidad de invasividad estas enzimas se encuentran en niveles muy elevados.<sup>12,13</sup> La presencia de estas enzimas es tan constante en las células malignas en cultivo de tejidos que la determinación de unas de ellas, las serinoproteasas activadoras de plasminógeno, se ha tomado como una prueba indicativa de la transformación neoplásica en células *in vitro* sometidas a la acción de sustancias cancerígenas. Es muy probable que la acción proteolítica también sea una especie de cascada o de secuencia de activación de diferentes proenzimas que tendría cierta semejanza con el proceso que ocurre con los factores de coagulación, sólo que en el caso de la neoplasia carece de un proceso inhibitorio efectivo. Se ha podido determinar que la secreción de antiproteasas por el huésped que alberga una neoplasia se incrementa en cuanto al número de moléculas pero es ineficaz porque, por razones todavía no bien establecidas, estas moléculas no manifiestan toda su actividad antiproteolítica; el balance proteasa-antiproteasa se altera en favor de la proteólisis. Por ello es que las células neoplásicas son capaces de invadir los tejidos circundantes con gran efectividad.

### Las metástasis

Para que una célula neoplásica, que ya se ha desprendido de su tumor primario, que ha invadido el tejido conectivo y atravesado la membrana basal del endotelio de los vasos, pueda viajar por la circulación y sea capaz de sobrevivir, para volver a invadir el estroma y desarrollarse en otro microambiente, se requiere que la célula adquiera un fenotipo especial. La siembra a distancia,

lejos de lo que se piensa, es un fenómeno altamente ineficaz. Se sabe que casi todos los pacientes con neoplasias invasoras tienen, en un momento dado, células malignas circulantes pero sólo un porcentaje muy bajo de ellas son capaces de sobrevivir y sobre todo de volver a desarrollar otro crecimiento neoplásico a distancia. Probablemente no más del 0.1 por ciento de las células malignas que circulan son capaces de dar metástasis. Recientemente se ha podido demostrar también que no todas las células neoplásicas de un tumor tienen la capacidad de producir metástasis.<sup>14,15</sup>

Una neoplasia desarrollada, aunque de origen generalmente monoclonal, está compuesta de células fenotípicamente heterogéneas; sólo algunas de ellas son aptas para desarrollarse en tejidos diversos al de su origen. En estudios recientes sobre metástasis se ha encontrado que las células malignas muestran cierta afinidad para algunos tejidos y no para otros; por ejemplo, si se inoculan células del melanoma B16 intravenosamente en las ratas, éstas producen metástasis al azar en el pulmón, en el cerebro y en otros órganos.<sup>15</sup> Si las células metastatizantes al pulmón se cosechan, se cultivan *in vitro*, se reinyectan al animal para producir metástasis de nuevo, se vuelven a cosechar del pulmón y así sucesivamente durante por lo menos diez pasos, se obtienen poblaciones puras de células con capacidad de metastatizar exclusivamente al pulmón. Si se lleva a cabo el mismo proceso con las células que metastatizan al cerebro, ocurre un fenómeno semejante; se pueden aislar grupos de células que son capaces de dar metástasis única y exclusivamente al cerebro. Estudios como éstos y otros hacen pensar que existen fenotipos definidos que le permiten a las células crecer en microambientes específicos y es probable que la selección del microambiente por la célula, se deba a la presencia de receptores que identifican los diversos tipos de biomatriz extracelular.

### Conclusiones

Cuando los conceptos y técnicas moleculares abrieron los nuevos horizontes de la genética y la biología en los años sesentas, muchos científicos profetizaron grandes avances y beneficios para la investigación oncológica básica y aplicada. La realidad es que el número de vidas que se han salvado como consecuencia de estas investigaciones es menos espectacular de lo que se había previsto. Apenas ahora, unos 25 años después, es que los grandes progresos de la biología molecular oncológica empiezan a encontrar una aplicación directa en la oncología clínica.

### Referencias

1. WOODRUFF y MICHAEL, F.A.: *The interaction of cancer and host*. Nueva York, Grune & Stratton, Inc. 1980.
2. ROBBINS, S.L.; COTRAN RAMZI, S. y KUNAR V.: *Pathologic basis of disease*. 3a. Ed. Filadelfia, W.B. Saunders Co., 1984. pag. 214.

3. ABELEV, G.I.: *Cellular aspects of alpha-fetoprotein synthesis*. En: Fishman, F. y Sell, S. Eds. *Onco-developmental gene expression*. Londres, Academic Press, Inc., 1976, pág. 191.
4. FISHMAN, W.H.; NISHIYAMA, T.; RULE, A.; GREEN, S.; INGLIS, N.R. y FISHMAN, L.: *Onco-developmental alkaline phosphatase isozymes*. En: Fishman, F. y Sell, S. Eds. *Onco-developmental gene expression*. Londres, Academic Press, Inc. 1976, pág. 165.
5. MIWA M.; SAKURA, H.; KAWACHI, T. y col.: *Serum carcinoembryonic antigen level and transplanted colonic tumor size in nude mice*. En: Fishman, F. y Sell, S. Eds. *Onco-developmental gene expression*. Londres, Academic Press, Inc. 1976, pág. 423.
6. HUDIG SELL, S.; NEWELL, L. y BECKER, F.F.: *Experimental serum acute phase alpha-2-macroglobulin and AFP elevations in rats*. En: Fishman F. y Sell, S. Eds. *Onco-developmental gene expression*. Londres, Academic Press, Inc. 1976, pág. 701.
7. VAITUKAITIS, J.L.: *Tumors and human chorionic gonadotropin*. En: Ruddon, Raymond W. Ed. *Biological markers of neoplasia: Basic and applied aspects*. Nueva York, Elsevier, 1978, pág. 317.
8. WEINTRAUB, B.D. y ROSEN, W.W.: *Ectopic subunits of glycoprotein hormones*. En: Ruddon, Raymond W. Ed. *Biological markers of neoplasia: Basic and applied aspects*. Nueva York, Elsevier, 1978, pág. 327.
9. LIDDLE, G.W.: *Ectopic hormones as tumor markers: An overview*. En: Ruddon, Raymond W. Ed. *Biological markers of neoplasia: Basic and applied aspects*. Nueva York, Elsevier, 1978, pág. 257.
10. HUNTER, T.: *The proteins of oncogenes*. *Scient. Amer.* 1984; 251:60.
11. MARCEL, M.M.: *Recent aspects of tumor invasiveness*. *Int. Exp. Pathol.* 1980; 22:65.
12. BENÍTEZ BRIBIESCA, L. y col.: *Niveles de proteinasas séricas y alteraciones funcionales y morfológicas de las plaquetas en pacientes con carcinoma cervicouterino. Correlación con el grado de progresión de la neoplasia*. *Arch. Invest. Méd. (Méx)*. 1986; 71:211.
13. GOLDFARB, R.H.: *Proteolytic enzymes in tumor invasion and degradation of host extracellular matrices*. En: Horn K.V.; Powers W.E. y Sloane B. Eds. *Mechanisms of cancer metastasis. Potential therapeutic implications*. Boston, Martinus Nijhoff Pub., 1986, pág. 341.
14. FIDLER, I.J.: *Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis*. *Cancer Res.* 1978; 38:2151.
15. NICOLSON, G.L.: *Cancer metastasis*. *Scient. Amer.* 1970; 240:50.

### III. COMPONENTE GENÉTICO Y CROMOSÓMICO DE LAS NEOPLASIAS

FABIO SALAMANCA-GOMEZ\*

La investigación realizada en el campo de la genética, orientada al estudio de las neoplasias, ha sido muy fructífera no sólo porque ha permitido importantes avances

en el entendimiento del fenómeno de la transformación maligna, sino porque también ha descubierto alteraciones cromosómicas útiles en el diagnóstico y el pronóstico de las entidades neoplásicas, y porque gracias al conocimiento reciente de los oncogenes, los antioncogenes y su funcionamiento, se vislumbran promisorias perspectivas para la prevención y el tratamiento del cáncer.

En este trabajo se presentarán los aspectos más sobresalientes de la agregación familiar de algunas neoplasias, la predisposición al cáncer que presentan ciertas entidades con patrón de herencia mendeliana simple, las alteraciones citogenéticas más importantes en los tumores sólidos, las leucemias, los linfomas y los recientes hallazgos en el estudio de la estructura, la localización y el funcionamiento de los oncogenes y los antioncogenes.

#### *Padecimientos mendelianos y cáncer*

Existen entidades que tienen patrón de herencia mendeliana simple y que presentan marcada predisposición a las neoplasias, algunos de los ejemplos más importantes se incluyen en el Cuadro I. Las entidades autosómicas dominantes presentan un riesgo de 50 por ciento por embarazo de transmitir el padecimiento a su descendencia, cuando un sujeto está afectado, mientras que en las autosómicas recesivas habitualmente los progenitores son clínicamente sanos pero portadores del gen mutado recesivo, por lo que tienen un riesgo de 25 por ciento por embarazo de procrear afectados. Llama la atención la asociación de las inmunodeficiencias primarias, algunas de las cuales son recesivas ligadas al cromosoma X, con el cáncer. Cabe señalar a este respecto que los pacientes inmunosuprimidos con agentes quimioterapéuticos también presentan una mayor frecuencia de neoplasias.

Las neoplasias embrionarias tienen características particulares, ya que cuando se presentan en forma bilateral muestran un patrón de herencia autosómico dominante, mientras que la mayoría de las formas unilaterales son esporádicas. Para explicar estos hechos se han propuesto dos modelos: 1. el de la doble mutación de Knudson, y 2. el de la resistencia genética del huésped propuesto por Matsunaga. La hipótesis de Knudson postula que se requieren dos eventos mutacionales para transformar una célula normal en cancerosa. Así, en el retinoblastoma bilateral, por ejemplo, la primera mutación sería precigótica, es decir germinal, o sea en los gametos; mientras que la segunda mutación sería somática y ocurriría en una célula de la retina. En los casos en que la tumoración es unilateral o esporádica las dos mutaciones serían somáticas.

\*Académico numerario. Unidad de Investigación Clínica en Genética Humana. Subjefatura de Investigación. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Cuadro I.**  
**Padecimientos medelianos con predisposición al cáncer**

---

**I. Autosómicos dominantes**

Neurofibromatosis  
Esclerosis tuberosa  
Poliposis múltiple del colon  
Síndrome de Gardner  
Síndrome de Peutz-Jegher  
Nevus de células basales  
Adenomatosis endocrina múltiple  
Queratoacantoma

**II. Autosómicas recesivas**

Anemia de Fanconi  
Ataxia telangiectásica  
Xeroderma pigmentosum  
Síndrome de Bloom

**III. Inmunodeficiencias primarias**

Agamaglobulinemia tipo Suizo  
Hipogamaglobulinemia tipo Bruton (ligada al X)  
Disgamaglobulinemia  
Síndrome de Chediak-Higashi  
Ataxia telangiectásica  
Inmunodeficiencia severa combinada  
Síndrome de Wiskott-Aldrick (ligada al X)

**IV. Neoplasias embrionarias**

Retinoblastoma  
Nefroblastoma (tumor de Wilms)  
Neuroblastoma

---

Por otra parte, Matsunaga ha postulado que la presentación de estos tumores embrionarios en forma bilateral o unilateral, depende fundamentalmente de los factores de resistencia del huésped, los cuales se heredan en forma poligénica o multifactorial; en una familia los sujetos más susceptibles presentarían la tumoración en forma bilateral, los sujetos más resistentes corresponderían a los portadores asintomáticos, y aquéllos con resistencia intermedia presentarían la forma unilateral. Los tumores bilaterales aparecen más temprano que los unilaterales, y en los casos bilaterales la neopla-

sia se diagnostica con frecuencia en forma simultánea en ambos ojos. El intervalo entre el diagnóstico en el primero y el segundo ojo afectado es sólo de pocos días. Estos hallazgos favorecen la segunda hipótesis, ya que es improbable que dos eventos mutacionales ocurran casi simultáneamente en las células retinianas de cada ojo; sin embargo, debe mencionarse que las hipótesis acerca de las neoplasias embrionarias deben ser consideradas en la actualidad a la luz de los recientes hallazgos sobre los antioncogenes y su funcionamiento. Según estos estudios, un sujeto heterocigoto para la mutación del antioncogen presentará la neoplasia cuando un evento mutacional induzca un cambio similar en la célula somática tornándola, por consiguiente, homocigota para dicha mutación. Estos aspectos se revisarán más adelante.

Es necesario señalar igualmente, que algunos pacientes con neoplasias embrionarias presentan alteraciones específicas de los cromosomas, principalmente del tipo de la delección, como se tratará posteriormente.

Es frecuente encontrar agregación familiar para algunos tumores, y algunas poblaciones presentan mayor frecuencia de ciertos cánceres. Así, Salamanca y col. han informado de familias que muestran asociación de retinoblastoma con otras neoplasias, y algunos autores han encontrado un exceso de muertes por cáncer en los abuelos de niños con retinoblastoma.

Por otra parte, se conoce que ciertos marcadores genéticos se asocian con una mayor susceptibilidad a los tumores; en este sentido, un ejemplo sobresaliente lo constituye la asociación del grupo sanguíneo A y la presencia del cáncer gástrico. Todos estos fenómenos permiten establecer una bien definida relación entre los factores genéticos y la aparición de las neoplasias, ya sea como resultado de una mutación génica o como expresión final de la susceptibilidad genéticamente determinada, o en último término, como efecto de la interacción entre los oncogenes, los antioncogenes y los factores ambientales, por lo que en cualquier circunstancia el médico debe mantenerse alerta para prevenir la aparición del cáncer y para efectuar el diagnóstico y el tratamiento adecuado en forma oportuna.

*Alteraciones cromosómicas en las neoplasias*

La otra línea relevante de investigación que pone de manifiesto factores genéticos en el proceso de la transformación maligna, la constituye la presencia de aberraciones cromosómicas en las neoplasias.

Desde tiempo atrás se conoce que los pacientes con anomalías cromosómicas constitucionales presentan elevada frecuencia de neoplasias. Los niños con síndrome de Down tienen una frecuencia de leucemia aguda 10 a 15 veces mayor que la que se presenta en los niños normales de la misma edad; los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen frecuencia de cáncer de mama similar a la de las mujeres normales, y pacientes con el

síndrome de la disgenesia gonadal mixta (Cariotipo 45, X/46, XY ó 46, X, dic (Yq)) tienen con frecuencia neoplasias del tipo del gonadoblastoma o del disgerminoma.

El hallazgo más importante, sin embargo, es el haber encontrado anomalías del número o de la estructura de los cromosomas en las células malignas. Es característico en estas células, el aumento (hiperdiploidía) o la disminución (hipodiploidía) en el número de los cromosomas, y la presencia de rompimientos del tipo de las fracturas; los fragmentos acéntricos, los cromosomas marcadores, cromosomas "diminutos", dicéntricos, o cromosomas en anillo; pero el aporte más significativo de la citogenética es la demostración de alteraciones cromosómicas específicas en las neoplasias. Estas alteraciones son de utilidad para establecer el diagnóstico y el pronóstico, particularmente en las leucemias. Las más importantes de estas aberraciones se incluyen en el Cuadro II.

La primera alteración descrita fue el denominado cromosoma Philadelphia o Ph<sub>1</sub>, el cual se encuentra en cerca del 85 por ciento de los casos con leucemia mieloide crónica. Inicialmente se supuso que este cromosoma correspondía al número 21, ya que los pacientes con síndrome de Down son susceptibles a la leucemia, y la fosfatasa alcalina se encuentra aumentada en este síndrome y notablemente disminuida en la leucemia mieloide crónica. Sin embargo, las técnicas de bandas demostraron que en realidad se trata de una translocación en la cual la mayor parte del brazo largo del cromosoma 22 se trasloca generalmente al brazo largo del cromosoma número 9, lo que se describe en la nomenclatura actual como t(9;22) (q34; q11). Los pacientes con el cromosoma Philadelphia (Ph<sub>1</sub> positivos) tienen mejor pronóstico que aquellos que no muestran esta anomalía (Ph<sub>1</sub> negativos), ya que los primeros con los esquemas terapéuticos actuales alcanzan una supervivencia de hasta cinco o seis años, mientras que en los últimos la supervivencia es menor de un año.

El estudio cromosómico también resulta de utilidad para predecir la aparición de la fase blástica de la leucemia mieloide crónica, ya que antes de que se manifiesten los síntomas se encuentran alteraciones que muestran un patrón de evolución clonal y que pueden consistir en trisomía del cromosoma 8, presencia de un doble cromosoma Philadelphia, o el isocromosoma de brazos largos del 17 (iso(17q)).

Con relación a las otras alteraciones citogenéticas que se incluyen en el Cuadro II, se puede notar el compromiso más frecuente de algunos cromosomas, tales como el 5, el 7, el 8, el 9, el 14, el 20, el 21 y el 22, lo cual demuestra que se encuentran involucrados en forma no aleatoria, hecho que guarda relación con la localización de los oncogenes, como se tratará más adelante.

En cuanto a las neoplasias de tipo embrionario, cabe resaltar la presencia de las deleciones 13q14, 11p13, 1p31, 1p21 y 3p14-21, las cuales se encuentran respectivamente en el retinoblastoma, el nefroblastoma o

**Cuadro II.**  
**Alteraciones cromosómicas en algunas neoplasias**

Neoplasia	Aberración cromosómica
<b>I. Leucemias</b>	
Leucemia mieloide crónica	t(9;22) (q34;q11)
Leucemia aguda no linfocítica	t(8;21) (q22;q22) t(9;11) (q22;q23) t(15;17) (q22;q11)
Mielodisplasia	-7;+8
Anemia refractaria	del (5) (q13q31)
Leucemia crónica mielomonocítica	-7; del (7) (q31q36)
Leucemia crónica linfocítica	
Células B	+12;t(11;14) (q13;q23)
Células T	inv (14) (q11q32)
Leucemia aguda linfocítica	t(4;11) (q21;q23) t(8;14) (q24;q32) del (6) (q21;q25)
<b>II. Linfomas no-Hodkin</b>	
Burkitt	t(8;14) (q24;q32)
Linfocítico pequeño	+12;t(11;14) (q13;q32)
Síndrome de Sézary	t(14;14) (q11;q32)
Folicular	t(14;18) (q32;q21)
<b>III. Tumores</b>	
Retinoblastoma	del (13) (q14)
Nefroblastoma (tumor de Wilms)	del (11) (p13)
Neuroblastoma	del (1) (p31)
Melanoma	del (1) (p21)
Carcinoma de células pequeñas del pulmón	del (3) (p14;p23)
Carcinoma de células claras del riñón	t(3;8) (p14;q24)
Sarcoma de Ewing	t(11;22) (q23;q11)
Tumor mixto de parótida	t(3;8) (p21;q12)
Meningioma	-22

tumor de Wilms, el neuroblastoma, el melanoma y el carcinoma de células pequeñas del pulmón.

En las entidades autosómicas recesivas con predisposición al cáncer, tales como la anemia de Fanconi, la ataxia telangiectásica, el síndrome de Bloom, o el xeroderma pigmentosum, los afectados muestran inestabilidad cromosómica, caracterizada por aberraciones inespecíficas, y la presencia de figuras de intercambio que ocasionan configuraciones trirradiadas o tetraradiadas, estableciéndose así un nexo adicional entre las mutaciones génicas, las alteraciones cromosómicas y la susceptibilidad a las neoplasias. Además, en la ataxia telan-

gicctásica se han descrito alteraciones que involucran en forma particular al cromosoma 7 o al 14, principalmente la inversión paracéntrica 14 y la translocación en tándem entre dos cromosomas 14. En el síndrome de Bloom, mediante un procedimiento que permite la tinción diferencial de las cromátides, se ha demostrado un aumento importante en la frecuencia del intercambio de las cromátides hermanas, fenómeno que también se presenta en las células normales cuando se expone a algunos agentes mutagénicos ambientales que tienen la capacidad de inducir cáncer (agentes carcinógenos u oncogénicos).

### *Oncogenes y antioncogenes*

Ha transcurrido más de década y media desde que Huebner y Todaro propusieron que las diferencias entre las células tumorales y las normales no involucraban todo su genoma, sino más bien se debía a los cambios ocurridos en algunos pequeños segmentos de material genético para los cuales acuñaron el término de oncogenes, o sea genes que causan o producen cáncer.

Se postuló entonces que los oncogenes estarían presentes en las células normales, pero que no funcionaban gracias a un mecanismo de represión, el cual podría dejar de operar como consecuencia de algunos agentes ambientales carcinógenos, tales como la radiación, los virus y algunas sustancias químicas. Como los virus tienen la propiedad de inducir el fenómeno de la transformación maligna, y como resulta relativamente fácil estudiar su material genético, estos agentes fueron el objeto de numerosas investigaciones encaminadas a precisar la naturaleza y el funcionamiento de los oncogenes.

Se estudiaron principalmente los virus que tienen ácido ribonucleico (RNA) como su material genético, pero que poseen la enzima reverso-transcriptasa (retrovirus), la cual les permite verter la información a ácido desoxirribonucleico (DNA). Usualmente, la información genética fluye de esta manera: el código genético cifrado en el DNA es transcrito a RNA (mRNA) y sobre este molde se efectúa la traducción para que se lleve a cabo la síntesis de las proteínas. Los virus oncogénicos RNA tienen la propiedad de realizar el flujo de la información en el sentido inverso, es decir, de RNA a DNA, por lo que se les denomina retrovirus. A la secuencia génica que le confiere al virus la capacidad de inducir la transformación maligna se le denomina oncogen viral (v-onc). Estos oncogenes se designan con un código de tres letras que se refieren al animal o al tumor del cual se aislaron originalmente, así por ejemplo, v-src es el oncogen viral del sarcoma aviario, y v-ras es el oncogen viral del sarcoma de la rata.

Cuando el virus oncogénico infecta a la célula, su genoma cifrado en RNA se convierte a DNA por acción de la enzima reverso transcriptasa. De esta manera el DNA viral se integra al DNA cromosómico de la célula

huésped, y la información genética viral se transcribe a RNA mensajero, con lo cual la célula sintetizará proteínas virales. Dentro de estas proteínas se encontrará entonces la codificada por el oncogen viral. Esta proteína es una fosfoquinasa que agrega grupos fosfato a otras proteínas, y por lo mismo está relacionada con los mecanismos de control metabólico. Puede ocurrir que mediante el proceso de fosforilación la quinasa del oncogen viral altere el comportamiento y el crecimiento de las células.

Mediante el empleo de las técnicas de ingeniería genética se pudo establecer que existen secuencias similares a las de los oncogenes virales en las células de los eucariotes, incluyendo al hombre. Estas secuencias génicas reciben el nombre de oncogenes celulares (c-onc), o también proto-oncogenes y se localizan en sitios muy constantes del genoma de los vertebrados.

Era necesario esclarecer la relación existente entre los oncogenes virales y los oncogenes celulares. Se conoce que un virus al infectar la célula puede tomar o integrar en su genoma fragmentos de su material genético, dentro de los segmentos incorporados puede encontrarse el oncogen celular. Si el virus carecía de la capacidad oncogénica la podría adquirir incorporando precisamente el oncogen celular, con lo cual puede inducir la transformación neoplásica de las células.

El aspecto más importante por averiguar era conocer las similitudes y diferencias entre los oncogenes celulares y los virales. Recientemente se ha podido demostrar, estudiando células de carcinoma de vejiga de humano, que la diferencia entre los dos oncogenes puede ser tan sutil como una sola mutación de base nitrogenada: en la posición 12 de la proteína codificada por el oncogen, una glicina es reemplazada por una valina, ya que en la tripleta correspondiente una guanina es reemplazada por una timina. Debe señalarse que esta mutación es característica de la acción de algunos mutágenos que inducen cáncer de vejiga, con lo cual se logra una explicación a nivel molecular de la compleja interrelación entre los factores genéticos y ambientales involucrados en el proceso de la transformación neoplásica.

Principalmente, gracias a la investigación llevada a cabo en el retinoblastoma, muy recientemente se ha podido demostrar la presencia de genes cuyo papel primordial es conferir resistencia a la transformación maligna, los cuales se han denominado antioncogenes. Su localización también resulta constante en el genoma, por lo cual los fenómenos de susceptibilidad a las neoplasias pueden explicarse actualmente por mutaciones o cambio en los antioncogenes. Así, en el caso del retinoblastoma, un individuo heterocigoto para la mutación del antioncogen presentará la neoplasia cuando el evento mutacional induzca un cambio similar en una célula somática, con lo cual ésta se hace homocigota para dicha mutación. De esta manera, el gen dominante es el normal, mientras que el responsable de la neoplasia es recesivo. El antioncogen se encuentra

ubicado en la banda 13q14, que es el segmento delecionado en el retinoblastoma.

### Localización de los oncogenes

Como se indicó anteriormente, las células malignas presentan alteraciones, tanto del número como de la estructura de sus cromosomas, y algunas neoplasias muestran aberraciones específicas del tipo de la translocación o de la delección. Un hallazgo de notable trascendencia ha sido el que los oncogenes en las células humanas se encuentran localizados en los sitios donde ocurren los rompimientos de los cromosomas que con mayor frecuencia se encuentran involucrados en los rearrreglos estructurales que acompañan a las neoplasias. La localización cromosómica, en el humano, de los oncogenes principales se detalla en el Cuadro III.

La ubicación de los oncogenes guarda estrecha relación con la localización de los que se conocen como sitios frágiles en los cromosomas humanos, lo cual también permite establecer un nexo entre la propensión al rompimiento cromosómico y el fenómeno de transformación maligna. Por otra parte, al demostrarse que los oncogenes se encuentran en los segmentos que se rearreglan en las translocaciones, se ha obtenido una explicación del modo como un oncogen reprimido llega a ser genéticamente activo. Así, en la translocación 8;14 que se mencionó previamente, el oncogen de la mielocitomatosis aviaria (c-myc), localizado en el cromosoma 8, pasa a un lugar muy cercano de donde se encuentran los genes que rigen la síntesis de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas localizados en el cromosoma 14, que por supuesto son genes metabólicamente muy activos.

Debe mencionarse que no todos los virus que inducen cáncer poseen oncogenes. El mecanismo de acción de estos virus parece involucrar la activación del oncogen de la célula huésped mediante la inserción de un promotor en las inmediaciones del oncogen. De este modo se incrementa muchas veces la tasa de transcripción y por consiguiente la síntesis de la proteína codificada por ese oncogen.

A pesar de que queda todavía mucho por investigar acerca de los oncogenes, los antioncogenes y las complejas interrelaciones genético-ambientales del fenómeno de la transformación maligna, es incuestionable que este conocimiento permitirá, en no muy largo plazo, encontrar métodos de diagnóstico y de pronóstico más tempranos y seguros que los actuales, y lo que resulta más promisorio, desarrollar terapéuticas más eficaces y medidas preventivas más adecuadas para evitar las graves consecuencias clínicas de la mayoría de las neoplasias.

### Bibliografía consultada

- KNUDSON, A.G.: *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proc. Natl. Acad. Sci. 1971; 68:820
- MATSUNAGA, E.: *Hereditary retinoblastoma: Delayed mutation or host resistance?* Am. J. Hum. Genet. 1978; 30:406.
- SALAMANCA, F.; LUENGAS, F.; ANTILLON, F.: *Genetic and cytogenetic studies in patients with retinoblastoma*. Cancer Genet. Cytogenet. 1984; 13:129.
- BONAITI-PELLIE, C.; BRIAD-GUILLEMOT, M.L.: *Excess of cancer deaths in grand parents of patients with retinoblastoma*. J. Med. Genet. 1980; 17:95.
- AIRD, I.; BENTALL, H.H.; ROBERTS, J.A.F.: *A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups*. Brit. Med. J. 1953; 1:799.
- HESTON, W.E.: *The genetic aspects of human cancer*. Adv. Cáncer Res. 1976; 23:1.

**Cuadro III.**  
Localización cromosómica en el humano de algunos oncogenes

Oncogen	Origen	Tumor natural	Gen humano	Localización cromosómica
v-src	Ave	Sarcoma de Rous	c-src	1;20
v-ras	Rata	Sarcoma	c-ras	1;11;12
v-myc	Ave	Leucemia	c-myc	2;8
v-raf	Rata	Sarcoma	c-raf	3;4
v-fms	Gato	Sarcoma de McDonough	c-fms	5
v-myb	Ave	Leucemia	c-myb	6
v-mos	Ratón	Sarcoma	c-mos	8
v-abl	Ratón	Leucemia de Abelson	c-abl	9
v-ets	Ave	Leucemia	c-ets	11;21
v-fes	Gato	Sarcoma de Snyder-Theilín	c-fes	15
v-erb	Ave	Leucemia	c-erb	17
v-sis	Mono	Sarcoma	c-sis	22

SANDBERG, A.A.: *The chromosomes in human cancer and leukemia*. Nueva York, Elsevier North Holland, 1980.

HUEBNER, R.J.; TODARO, G.J.: *Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1969; 64:1087.

COLE, R.J.; TAYLOR, N.A.: *Transplacental effect of chemical mutagens detected by the micronucleus test*. Nature. 1979; 277:317.

MILLER, E.C.; MILLER, J.A.: *The mutagenicity of chemical carcinogens: correlations, problems and interpretations*. En Hollaender, A. (Ed.): *Chemical mutagens*. Nueva York, Plenum Press, 1971, pág. 83.

*Report of the International Agency for Research on cancer. monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans*. Suppl. 4, IARC, Paris, 1982, Pág. 292.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Principles of evaluating health risks to progeny associated with exposure to chemical during pregnancy*. 1983.

BALTIMORE, D.: *Retroviruses and cancer*. Hosp. Pract. 1978; 13:49.

TEMIN, H.M.: *RNA viruses and cancer*. Cancer. 1977; 39:422.

KLEIN, G.: *The Epstein-Barr virus and neoplasia*. New Engl. J. Med. 1975; 293:1353.

CAPON, D.J.; CHEN, E.Y.; LEVINSON, A.D. y col.: *Complete nucleotide sequences of the T-24 human bladder carcinoma oncogene and its normal homologue*. Nature. 1983; 302:33.

HAYWARD, W.S.; NEEL, B.G.; ASHIN, S.M.: *Activation of a cellular onc gene by promoter insertion in ALV-induced lymphoid leukemia*. Nature. 1981; 290:475.

TROSKO, J.E.; JOSE, C.; CHANG, C.C.: *The role of tumor promoters on phenotypic alterations affecting intercellular communication and tumorigenesis*. Ann. N.Y. A.S. 1983; 407:316.

SUTHIERLAND, G.R.; JACKY, P.B.; BAKER, E. y col.: *Heritable fragile sites on human chromosomes. New folate-sensitive fragile sites*. Am. J. Hum. Genet. 1983; 35:432.

WEINSTEIN, B.: *Molecular and cellular mechanisms of carcinogenesis*. Adv. Pathobiol. 1976; 2:4.

#### IV. LA CANCERIZACIÓN COMO DISTURBIO DE UN PAUSADO PROCESO DE CRECIMIENTO

GERMAN GARCÍA-GARCÍA

La investigación básica de la carcinogénesis ha sido orientada desde hace años a la cancerización de la célula: la hipótesis de Fialkow<sup>1</sup> que supone que la cancerización comienza en mutación somática de una única célula ha sido el establecimiento de un hecho casi dogmático, aunque recientemente haya sido impugnado e incluso negado.<sup>2</sup>

La introducción de una manera sólida del concepto de cáncer como disturbio de desarrollo dinámico ha sido hecho por Rubin,<sup>3</sup> siendo impugnado por Farber<sup>4</sup> el concepto de que la célula cancerosa es intrínsecamente inestable y por ello origina los cambios sucesivos identificados en la evolución del proceso. La localización fenomenológica en una célula ignora que ésta es parte

de una jerarquía organizada y por ende, el disturbio de la misma en el origen del cáncer.

Es precisamente a expensas de esta relación jerárquica, existente en la totalidad del organismo, lo que establece la dimensión del proceso.

Hecho reconocido ampliamente es la heterogeneidad celular de los tumores malignos, ensalada cariotípica cuyo funcionamiento depende de las relaciones interclonales que existen muy precozmente, antes, desde luego, que la percepción clínica del tumor.

La heterogeneidad celular dependería según Faber (*loc. cit.*) no solamente de la multitud cariotípica, sino de la disrupción existente en el sistema tisular; todo ello referido a una amplia concepción de lo que Cannon denominó homeostasis.

#### Bases experimentales

Toda una serie de hechos experimentales establecen una nueva concepción de la carcinogénesis:

Pituitarias de ratón implantadas bajo la cápsula renal se tornan neoplásicas, debido esto a que la pituitaria es así aislada de la influencia reguladora del hipotálamo.

Un concepto establecido hace 50 años<sup>5</sup> es el de campos "morfo-genéticos" cuya influencia es decisiva en una masa de tejido en desarrollo, estableciendo una relación entre las diversas partes del mismo.

La existencia de estos campos morfo-genéticos aseguraría una influencia permanente en el adulto, como demuestran experimentos en los que epitelio de la vejiga urinaria de ratas adultas es colocado en contacto con el mesénquima del seno urogenital. Este último actúa normalmente como un inductor prostático en el desarrollo embrionario, al actuar sobre el epitelio vesical; demostrándose por tanto la continua importancia de los campos morfo-genéticos, en el adulto.

Produce por tanto una perturbación de la topología tisular, lo que sería la causa de desarrollo tumoral, si bien cabe la posibilidad de que la falta de contacto en los tejidos normales o la existencia decisiva de los campos morfo-genéticos fueran la causa del crecimiento neoplásico.

Es introducido aquí un concepto fundamental: la célula cancerosa sería un producto tardío de un complejo de interacciones biológicas en el cual aparece un espectro continuo de cambios celulares. Está siendo así erosionada la idea de un cambio intrínsecamente celular y soberano, en la producción del fenómeno.

Es introducido aquí un nuevo concepto: las variaciones que conducen a la formación de metástasis no derivarían de la existencia inicial de un fenotipo metastásico, lo cual es sin embargo generalmente admitido, sino que representarían variaciones de origen epigenético, es decir citoplásmicas. Este origen epigenético de variaciones de la célula maligna es confirmado por múltiples experiencias, principalmente conseguidas mediante la acción de productos carcinógenos; así por ejemplo, la

exposición de cultivos tumorales al 5 azacitrina resulta en una reversión masiva del fenotipo original, lo que proporciona una prueba poderosa de que las variaciones originadas son epigenéticas. Si no fuera así no hubiera sido posible conseguir una reversión de la situación debida al producto químico.

El estudio de la existencia en capas monocelulares de un tumor ha mostrado la pérdida de su capacidad de crecimiento lo cual significa que este crecimiento estaba producido por relaciones en el microentorno y no eran intrínsecamente debidas a la célula: al perder ésta sus relaciones en el micro ecosistema, se pierde la capacidad de crecimiento aunque esto no es tan inmediato como lo piensa Farber.<sup>9</sup>

La existencia de heterogeneidad celular en el tumor surge de una perturbación de los controles ejercidos por la organización especial del tejido, análogamente a lo que ocurre con extensiones monocelulares; es la organización especial la que se pierde, apareciendo la idea del papel homeostático de una organización tisular tridimensional.

Ya fue mencionada la transformación del epitelio escamoso estratificado de la vejiga bajo la cápsula renal, convirtiéndolo en un epitelio secretor, prostático. Este muestra la existencia de las interrelaciones mencionadas, incluso en tejidos adultos, producidos por la codificación inducida por el mesénquima actuante. Cuando el epitelio vesical maligno es implantado en el mesénquima anular urogenital, el tipo de cáncer cambia transformándose en adenocarcinoma, característico de la neoplasia prostática. No solamente existe el cambio de la morfología y funcionamiento normales sino también del tipo de malignidad.

Otro hecho concerniente a malignidad es la observación ya clásica de que el cultivo prolongado de fibroblastos de embriones de ratón conduce invariablemente a su transformación maligna.

También células preparadas en láminas monocelulares de diferentes magnitudes resultan en una aumentada sensibilidad a carcinógenos químicos; mucho mayor que cuando se trata de tejidos organizados en organismo intacto.<sup>10</sup>

### Implicación en el proceso metastásico

Greene,<sup>6</sup> publica el resultado de las siguientes experiencias: los carcinomas espontáneos del útero en el ratón y sus primeros momentos de desarrollo crecen muy lentamente, no metastatizan y no puede ser transplantado en la cámara anterior del ojo del cobayo; más tarde, cuando el crecimiento del tumor aumenta, metastatiza y sobrevive al trasplante, puede considerarse como autónomo, ya que ha perdido la influencia reguladora del huésped. Este fue un procedimiento ampliamente utilizado a partir de las experiencias de Greene.

En la capacidad metastatizante de un tumor, la acción homeostática no está funcionando ya. El concepto

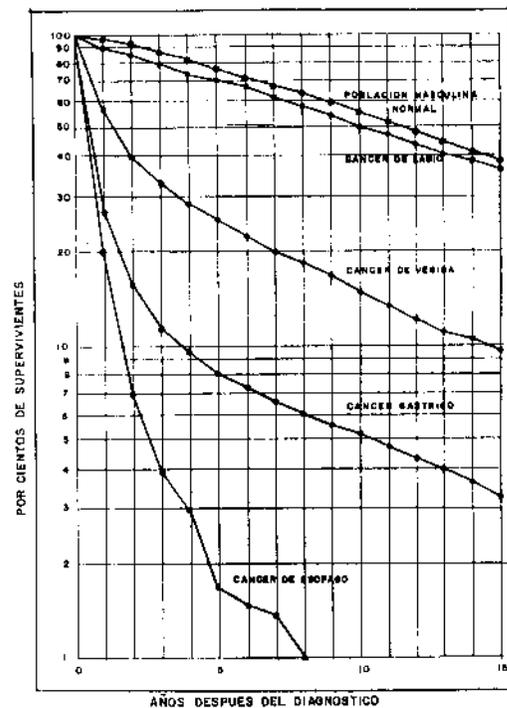


Figura 1. Representación esquemática de la diferenciación jerárquica de una célula estaminal. (Tomada de Buick, Ronald y Pollack, Michael, (1984), cancer research, Vol. 44, 4909-4918, November).

de tumor dependiente y tumor autónomo tan bien establecido en neoplasias hormono-dependientes, no hace más que confirmar esta imagen del fenómeno.

Aparecería, en consecuencia, la sospecha de que el perfil cariotípico del tumor represente una adaptación de las células al microentorno que las hace multiplicarse y objeto de continuo cambio; ya que no hay la evidencia de que esto ocurra en tejidos normales, podría suponerse, bien que el cariotipo del sistema de células tumorales es intrínsecamente inestable,<sup>7</sup> o que es la influencia del entorno lo que produce el cambio. Existiría una microecología decisiva en el proceso como imagen trascendente del dinamismo de la célula en su dilema para cancerizarse.

### El modelo estaminal del crecimiento

Buick y Pollak,<sup>8</sup> presentan el siguiente esquema: la célula estaminal llega a un momento crítico en su vivencia (Fig. 1 y 2) en que se introduce en la ruta de diferenciación para la cual está programada, "suicidándose", ya que su longevidad es finita, o se sume en rebeldía, en la indiferenciación, "inmortalizándose", ya que la célula cancerosa considerada en su singularidad es inmortal. *El canceroso muere antes que su cáncer.*

La existencia del cromosoma Filadelfia, presente en la (L M C) y debida a una translocación entre los cro-

mosomas 9 y 22, no es un hecho pre-concepción ya que como lesión genética primaria, no permitiría sobrevivir al feto.

Sólo se presenta, además, en el órgano "blanco". Pudiera ser un hecho tardío no poseyendo mayor jerarquía que la de un epifenómeno.

### Interpretación homeostática

Los campos morfogenéticos descritos tienen quizás una naturaleza de electricidad estática, funcionando en la mecánica de desarrollo y en el mecanismo homeostático en general. Estos campos son perturbados en la disociación tisular; pudieran funcionar en el mantenimiento del ritmo homeostático y ha sido descrito,<sup>11</sup> que la perturbación de los campos eléctricos electrostáticos se produce en el desarrollo del estadio maligno.

Reuniendo todo lo dicho y tratando de sintetizarlo, llegamos a una concepción que no es nueva: el organismo es un todo integrado y la perturbación en cualquier nivel de integración puede producir anormalidades de crecimiento relacionadas con la adaptación de las células a condiciones que en ellas son anómalas. Muchas de las experiencias mencionadas y en especial lo observado en las láminas monocelulares o la introducción de

plásticos en el tejido, hablan siempre de lo que se trata de demostrar aquí: *disrupción de las relaciones jerárquicas de ordenación de los organismos*. Ello sugiere que los tumores espontáneos estén originados en su raíz por perturbaciones similares de las relaciones de integración, que pueden producirse en cualquier nivel, de todo el organismo, del tejido o de las células, no del hecho insólito de la mutación somática de una única célula.

La aparición de desviaciones cromosómicas, tan ampliamente estudiadas en los tumores, pudieran ser consideradas como parte de una respuesta celular a la desviación de los controles homeostáticos; serían en realidad marcadores más que origen de la neoplasia.

Hipotético pero quizás de gran alcance y actualidad es lo que ocurre en los oncogenes, tan manipulados en la investigación cancerológica: su activación, es decir el hecho tan fundamental y básico de activación de proto-oncogenes para transformarlos en oncogenes activos sería respuesta de adaptación a una modificación tisular y a una perturbación homeostática.

Las modificaciones cromosómicas, ya indicamos aquí, pudieran ser epigenéticas. Se trata de sustraer protagonismo al genoma, de desplazar ese protagonismo hacia el citoplasma y considerar lo que en el geno-

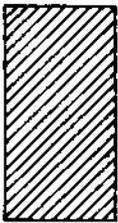
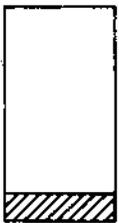
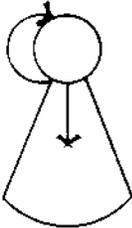
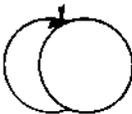
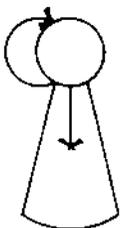
	A TEJIDO NORMAL DE RENOVACION CELULAR.	B LINEA CELULAR INMORTALIZADA.	C TEJIDO TRANSFORMADO EN RENOVACION.
PROPORCION PRESENTE DE CELULAS ESTAMINALES.			
CONDUCTA TIPICA DE RENOVACION Y DIFERENCIACION.			

Figura 2. Proporción de células estaminales (área rayada) presente típicamente en poblaciones celulares obtenidas de tejido normal (A), líneas immortalizadas (B) y tejido neoplásico (C). Conducta típica de proliferación de las células estaminales en cada caso. Los espesores relativos de las flechas representan las posibilidades de renovación y de diferenciación.

(Tomada de Buick, Ronald y Pollack, Michael, (1984), Cancer research, Vol. 44, 4909-4918, November).

ma ocurre, como epigenético y como consecuencia de lo que ocurre en el citoplasma. Esto representaría según Farber un intento cibernético de la carcinogénesis, considerada como disturbio de una entidad jerárquica ordenada, o campo de integración, en el que los elementos existentes a todos los niveles están en comunicación constante entre sí. Partiendo de este esquema, la disrupción de los campos morfogenéticos puede ser reducida a un cambio discreto en uno de los constituyentes moleculares de la célula, produciéndose cambios energéticos en ambos sentidos y fenómenos de retroalimentación entre los campos morfogenéticos.

Los cambios genómicos puestos de manifiesto en la actualidad, no representan más que un desplazamiento de un proceso dinámico multifacético. Menciona Farber la imagen tan manida del árbol y la selva. El estudio tan obsesivo del árbol ha impedido la percepción del bosque; todo ello ha sido oscurecido por el progreso espectacular que la biología molecular ha proporcionado en la comprensión del papel del DNA en la herencia, pero quizás ignora que los genes son tan sólo una parte del asunto y de la historia que describe la conducta del organismo. No podemos disociar el conocimiento de la conducta del ser viviente, diseccándolo y desintegrando lo que queremos comprender.

Según la nueva concepción, el cáncer aparecería como una adaptación fisiológica a una alteración tisular; una perturbación del ecosistema produciría transformaciones progresivas de respuesta adaptativa de la célula, cada vez más maligna y considerada en este aspecto como una adaptación aberrante.

Ocurre en este concepto de disturbio dinámico lo que siempre sucede cuando se conduce el razonamiento hacia un extremo. Pasa de la concepción citológica del cáncer a la concepción intermedia entre las posiciones extremas de oscilación del péndulo. Quizás no se deba a lo que la célula es capaz, justificando lo que se ha dicho de que el organismo posee la semilla de su destrucción; tampoco quizás puede ser justificación de todo el proceso de malignidad una perturbación de "novo" inicial de la totalidad del organismo.

Seguramente se solapan los dos mecanismos, sistémico y celular, produciendo incesantemente procesos de retroalimentación y de comunicación. Actualmente la informática es señora en todo proceso de conocimiento. Sabemos que incluso un hecho de información es aporte de energía. Esta situación que no es pesimista sino realista, escéptica, puede corresponder a una genuina realidad.

### El porvenir

Al hacer esta evaluación final del asunto hay que mencionar la publicación de Alexander,<sup>12</sup> quien pone en duda la hipótesis de Fialkow del origen monoclonal de los tumores malignos, introduce la duda de que el origen monoclonal de una neoplasia maligna sea un pro-

ducto de laboratorio. Un acontecimiento sistémico crearía en cambio un tejido "blanco", una lesión potencialmente "maligna y policlonal". También Alexander sustrae protagonismo a la entidad célula.

Otro acontecimiento insólito y fortuito (quizás segundo hecho mutativo, según la hipótesis del segundo impacto, de Knudson) actuaría sobre una única célula, surgiendo el hecho monoclonal (clonal en rigor), comenzando entonces el verdadero dilema de la malignización.

La biología molecular, que tanto ha descubierto en el proceso de crecimiento y de la diferenciación solamente ha proyectado sobre la carcinogénesis mayores silencios de indeterminación.

La teoría de sistemas que atribuye a cada una de las variables que integran un fenómeno, no solamente su potencial intrínseco sino su valor posicional dentro del sistema que rige el fenómeno, podría ser aplicada con rigor, a la cancerización.

En 1981<sup>13</sup> fue introducido el concepto de galaxias de la cancerización, sistemas potenciales de malignización de células, concepto menos elemental pero posiblemente más cercano a la realidad.

De todas suertes la tendencia actual es percibir el bosque no deteniéndose obsesivamente en la lucubración de árboles individuales.

### Referencias

1. FIALKOW, P.J.: *Clonal origin of human tumors*. Ann. Rev. Med., 1979; 30:135.
2. ALEXANDER, P.: *Do cancers arise from a single transformed cell or is monoclonality of tumours a late event in carcinogenesis?* Br. Cancer, 1985; 51:453.
3. RUBIN, H.: *Cancer as a dynamic developmental disorder*. Cancer Res. 1985; 45:2935.
4. FARBER, E.: *The multistep nature of cancer development*. Cancer Res. 1984; 44:4217.
5. WADDINGTON, C.H.: *Cancer and the theory of organizers*. Nature (London), 1935; 135:606.
6. GREENE, H.S.N.: *Heterotransplantation of tumors*. Am. N.Y. Acad. Sci., 1957; 69:818.
7. NOWELL, P.C.: *Mechanisms of tumor progression*. Cancer Res. 1986; 46:2203.
8. BUICK, R. y POLIAK, M.: *Perspectives on clonogenic tumor cells, stem cells and oncogenes*. Cancer Res. 1984; 44:4909.
9. FARBER, E.: *Cellular biochemistry of the stepwise development of cancer with chemicals: G.H.A. Clowes memorial lecture*. Cancer Res. 1984; 44:5463.
10. PARODI, S. y BROMBILLA, G.: *Relationships between mutation and transformation frequencies in mammalian cells treated in vitro with chemical carcinogens*. Mutat. Res., 1977; 47:53.
11. BURR, H.S.; SMITH, G.M. y STRONG, L.C.: *Bioelectric properties of cancer-resistant and cancer susceptible mice*. Am. J. Cancer, 1938; 32:240.
12. ALEXANDER, P.: *Do cancers arise from a single transformed cell or is monoclonality of tumours a late event in carcinogenesis?* Br. J. Cancer, 1985; 51:453.
13. GARCÍA, G.: *Galaxias de cancerización* En: El Cáncer. El Cáncer. México, D.F., pág. 179.

# V. INMUNOLOGIA DE LOS TUMORES

ROBERTO KRETSCHMER\*

No es raro encontrar infiltrados inflamatorios en los tumores de tejidos sólidos. Estos infiltrados son mixtos aunque suelen predominar en ellos los elementos mononucleares (linfocitos y macrófagos). La intensidad de estos infiltrados es muy variable y de hecho su curso es errático e impredecible. En otras palabras, no es posible asignarle un valor pronóstico preciso a su presencia, a excepción de algunos tumores como el carcinoma de la mama y el seminoma del testículo. A pesar de ello, su presencia sugiere que el sistema inmune no es indiferente al crecimiento neoplásico, y resulta difícil escapar al concepto de que esto podría tener implicaciones importantes para el paciente. De hecho en algunos tumores experimentales, como el sarcoma de Maloney, el infiltrado inflamatorio definitivamente correlaciona con la regresión espontánea del tumor, lo que constituye tan sólo una de sus peculiaridades. Sin embargo para la mayoría de los tumores la relación entre el infiltrado mononuclear y el comportamiento biológico del tumor es complejo y, sobre todo, impredecible.

La transformación neoplásica de las células puede acompañarse de cambios fenotípicos en las mismas: la pérdida de componentes antigénicos normales, la adquisición de neo-antígenos (antígenos usualmente no detectables en tejidos normales), amén de otros cambios (carga eléctrica, etc.) capaces de influir en las interacciones con el huésped. Los neo-antígenos "públicos" (de tumores pero también presentes en otras células) o "privados" (i.e. exclusivos del tumor) pueden evocar una respuesta adaptativa, la cual a su vez, todavía puede ser efectiva, infectiva o hasta totalmente indiferente respecto al progreso del tumor. En el caso de algunos tumores experimentales los neo-antígenos son un atributo relativamente estable y genéticamente trazable, en tanto que en la mayoría de los tumores humanos (espontáneos) el fenómeno reviste características mucho más complejas.

## *Respuestas inmunes celulares y humorales*

La respuesta inmune a los neo-antígenos tumorales es una respuesta T-dependiente, similar a otras respuestas inmunes dirigidas contra antígenos glico-proteicos de la membrana celular. La célula neoplásica "descama" antígenos los cuales son reconocidos por los macrófagos, los que a su vez elaboran una señal mixta en la que

interviene desde luego el neo-antígeno, pero también sustancias de clase II del complejo mayor de la histocompatibilidad (CMH). Con este estímulo se generan estirpes activas de linfocitos T supresores (Ts), T facilitadores (Th) y T citotóxicos, así como linfocitos B, futuros productores de anticuerpos anti-tumor, todo bajo la celosa pero armoniosa participación de interleucinas y algunas linfocinas (MIF, MAF, CFM, LT, IFN, FM, FT).

La respuesta inmune celular anti-tumoral puede medirse fundamentalmente de tres maneras; a la interacción de las células neoplásicas con las del aparato inmune sigue: a) la producción y liberación de linfocinas, b) la eventual lisis de la célula neoplásica, y c) la expansión clonal de los linfocitos en el cultivo mixto. Estos fenómenos hay que distinguirlos y abstraerlos de una actividad de "inmunidad" (celular) natural representada por células inflamatorias no inmunes (polimorfonucleares y macrófagos) así como por células asesinas naturales (NK). Las células NK son de estirpe mononuclear, pero a diferencia de los linfocitos T citotóxicos, carecen de memoria inmunológica y no presentan restricción a nivel del CMH. Las células NK ocupan actualmente un sitio de atención especial debido a la amplitud de sus posibilidades líticas no moduladas inmunológicamente, encabezadas por la que ejercen sobre células infectadas por virus. La célula NK puede identificarse estructuralmente como linfocito grande con granulaciones citoplasmáticas y por poseer marcadores fenotípicos característicos: los antígenos Ia, GM1 y Ly3, los receptores para IL2, Fc, glóbulos rojos de carnero e interferón (IFN). Con tan amplio repertorio funcional y estructural no extraña el delicado control que sobre la célula NK ejercen la IL2 y el IFN como estimulantes, la PGE<sub>2</sub> (proveniente de macrófagos y de células tumorales) como señal inhibitoria (siempre y cuando actúe antes que la IL2, el IFN o inclusive el ácido poli-inosil-citidílico) y los linfocitos Th y Ts sobre la célula progenitora NK para su proliferación. El receptor que utiliza la célula NK para interactuar con otras células se desconoce aunque se ha propuesto al ubicuo receptor de transferrina como un candidato viable para esta función. Finalmente, el papel biológico *in vivo* de la célula NK, sobre todo en lo que a su relación con células tumorales se refiere, es aún especulativo, aunque con el avance de los tumores la actividad NK global suele disminuir.

La otra célula crucial en la reacción inflamatoria contra los tumores es desde luego el macrófago, el cual puede actuar en forma inmune, interviniendo un anticuerpo humoral (IgG-1 y 3) que reconoce al tumor, y para cuya porción Fc el macrófago tiene receptores apropiados. La otra forma de intervención macrofágica sería la forma no-inmune, a través de receptores *ad hoc* para sustancias en la superficie de la célula tumoral, sin intervención de anticuerpos. Sea cual fuera el mecanismo de interacción, los macrófagos pueden lisar a las células tumorales sin necesidad de fagocitarlas.

\*Académico numerario. Unidad de Investigación Biomédica. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los tumores también desencadenan respuestas humorales, es decir emanadas del sistema linfocitario B. Lo más sobresaliente de los anticuerpos anti-tumorales, así producidos, es su capacidad de actuar en 2 formas diametralmente opuestas: a) dañando al tumor directamente con ayuda del complemento o actuando como puente para que los linfocitos citotóxicos a los macrófagos encuentren a la célula tumoral (citotoxicidad dependiente de anticuerpos (CDA) o b) bloqueando o interfiriendo con las reacciones celulares, impidiendo que las células citotóxicas dañen a las células tumorales (anticuerpos bloqueadores).

### *Antígenos tumorales*

En términos generales hay tres clases de antígenos asociados a tumores:

*Antígenos clase I.* Propios de un solo tumor y no presentes en tejidos sanos u otros tumores.

*Antígenos clase II.* Presentes en tumores en distintos individuos y ocasionalmente hasta en algunos tejidos sanos.

*Antígenos clase III.* Presentes generosamente en una gran variedad de tejidos tumorales y tejidos sanos.

Algunos tumores expresan antígenos que normalmente sólo se encuentran en tejidos fetales. Estas sustancias reciben el nombre de antígenos oncofetales y revisten una utilidad limitada en la monitorización del crecimiento de ciertos tumores (i.e. teratoma testicular). Los antígenos oncofetales más conocidos son la FP (alfa fetoproteína) y el antígeno carcinoembrionario (CEA), pudiéndose encontrar este último también en fumadores y en casos de colitis inflamatoria.

Otros antígenos, como los denominados TATA (*tumor associated transplantation antigens*) inducidos experimentalmente por sustancias carcinogénicas, son altamente específicos del tumor individual en cuestión (antígenos privados), no cruzando ni con tumores inducidos por virus ni con la misma sustancia carcinogénica (i.e. metilcolantreno) en otros individuos de la misma especie animal. Por otra parte los TATA's inducidos por virus oncogénicos (i.e. SV40) cruzan con cualquier otro tumor inducido por el mismo virus, pero no por otro virus o sustancias carcinogénicas.

### *Complejos inmunes*

Los líquidos y la sangre de pacientes con tumores frecuentemente contienen complejos inmunes cuya concentración tiende a elevarse en las reactivaciones y a decrecer en las remisiones. El origen de estos complejos inmunes es muy heterogéneo, pudiendo formarse con (contra): tejidos normales destruidos, neo-antígenos tumorales, inmunoglobulinas (anti-idiotipos y factor reumatoide) o antígenos microbianos, estos últimos especialmente ya que con los pacientes con tumores

frecuentemente sufren infecciones y presentan respuestas inmunes que los colocan en discreto exceso de antígeno.

### *Vigilancia inmunológica*

Se ha dicho que una, quizás la función central del aparato inmune celular, es precisamente la eliminación de tumores en su fase de emergencia (i.e. vigilancia inmunológica), función de cuyo éxito no nos solemos percatar. Sin embargo en animales experimentales esto tan sólo es evidente en tumores inducidos por virus DNA (i.e. polioma, SV40), donde además de intervenir las células NK y los anticuerpos, definitivamente también participan las células T en los mecanismos antitumorales, como lo demuestra el hecho de que es más fácil inducir tumores con virus DNA en ratones desnudos (que carecen de célula T), que tumores espontáneos, tumores inducidos con sustancia carcinogénica o por virus RNA (MULV).

En humanos con inmunodeficiencia del sistema T (i.e. síndrome de Di George, ataxia telangiectasia o adultos inmunosuprimidos, etc.) no hay un incremento en tumores comúnmente frecuentes (i.e. leucemias o tumor de Willms en niños, carcinoma de mamas y próstatas en adultos) sino que aparecen tumores linforeticulares usualmente raros, tumores posiblemente asociados a virus oncogénicos quizás de estirpe DNA. La asociación del tumor de Burkitt con el virus de Epstein-Barr, del tumor de Kaposi con el virus de enfermedad citomegálica en el SIDA, y el virus de hepatitis B en el hepatoma constituyen tan sólo algunos ejemplos del gradual e inexorable acercamiento de estas dos grandes esferas de la patología celular.

El que los tumores existan, es decir que se escapen a la vigilancia inmunológica no invalida a ésta como mecanismo útil, ni tampoco descarta la posibilidad de manipulación externa, no obstante los modestos progresos que hasta la fecha se han logrado. De hecho el escape o evasión inmunológica puede deberse a uno o varios de los siguientes mecanismos:

1. *Escabullida celular* (sneaking through). En ocasiones en animales experimentales el trasplante de un número pequeño de células tumorales logra establecer un tumor mientras que un número mayor de las mismas células es expeditamente rechazado. Se supone que el número inicial bajo de células tumorales escapa (y cancela) su reconocimiento por parte del sistema inmunológico (¿tolerancia de dosis baja?).
2. *Modulación antigénica*. En presencia de anticuerpos la célula tumoral puede "re-distribuir" sus antígenos (i.e. descamación, endocitosis, replegarlos a menor densidad, etc.) disminuyendo así su vulnerabilidad al ataque inmunológico.
3. *Enmascaramiento antigénico*. Los antígenos pueden ocultarse bajo un manto protector de sialomucina. La

neuraminidasa puede remover este manto protector.

4. *Descamación antigénica.* Colocando antígenos tumorales solubles en la circulación o en la microatmósfera peritumoral, los linfocitos T son distraídos del blanco real (i.e. la célula tumoral).

5. *Tolerancia.* La inhibición específica de la respuesta inmune a antígenos tumorales observada en ratones que congénitamente adquirieron el virus (vía lactancia) del cáncer mamario (VTM) los hace más susceptibles a desarrollar este tumor.

6. *Atrapamiento linfocítico.* Es concebible que los linfocitos antitumor queden atrapados en los ganglios peritumorales que contienen una concentración elevada de antígeno tumoral por drenaje preferencial. Se ha especulado que los linfocitos así atrapados pueden sufrir tolerancia de alta concentración antigénica (ver también No. 4).

7. *Factores genéticos.* Ciertos perfiles del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) son incapaces de asociarse apropiadamente con los virus oncogénicos y así inducir una estirpe adecuada de células T onco-citotóxicas.

8. *Factores bloqueadores.* Tumores que produzcan abundante cantidad de prostaglandina ( $PGE_2$ ) pueden inhibir críticamente a las células del sistema inmune. Ciertos tumores también pueden producir sustancias anti-inflamatorias y así evadir, al nivel efector, todo intento de rechazo del tumor.

9. *Factores de crecimiento.* Cualquier perturbación en la síntesis de IL-1 y de IL-2 (amplificadores y moduladores de la respuesta inmune celular) puede conducir a una respuesta anti-tumoral limitada.

### Inmunoterapia

Hoy por hoy conviene recalcar que ninguna forma de inmunoterapia ha demostrado ser superior en eficiencia a las formas tradicionales de tratamiento tumoral. No por ello dejaremos de mencionar las líneas estratégicas que se deben tener en cuenta en este promisorio campo:

a) *Intervención activa específica.* Significa incrementar la antigenicidad (cuanti y cualitativamente) del tumor para así inducir una respuesta inmune más vigorosa. Esto se podría lograr infectando el tumor con virus, haptenizando los antígenos tumorales de superficie, incorporando material proteico a la membrana del tumor o hibridizando el tumor con células de distinto perfil de histocompatibilidad.

b) *Intervención no específica.* Existen moduladores de la respuesta inmune, denominados genéricamente modificadores de respuesta biológica (MRB), capaces de afectar substancialmente uno o varios de los eslabones de la compleja respuesta inmunológica. Mucho del interés inmunoterapéutico de tumores en la actualidad gira precisamente alrededor de estos factores. Los productos bacterianos (BCG, *C. parvum*, muramil dipéptido) y las

llamadas citocinas (IFN y  $\beta$ , IL-2) activan macrófagos y células NK; ciertas moléculas sintéticas (copolímeros de pirano, ácido poli-inosin-citidílico (Poli-I-C), éter anhídrido-divinil maleico (MVE), pirimidinas) son inductoras de interferón (IFN) y algunas hormonas (timosina, timulina, timopoyetina) modulan la función celular. El concepto de adyuvante podría caer en varias de estas categorías.

c) *Inmunoterapia adoptiva.* Implica la transferencia (xeno, alo-o isogénica) de células (leucocitos) o factores subcelulares específicos (factor de transferencia, RNA inmune). Esta línea no se ha visto coronada con suficiente éxito, pero no se excluye a futuro en el caso de la preparación de clones de células T anti-tumorales.

d) *Inmunoterapia pasiva.* Implica la transferencia de anticuerpos específicos que atacarían al tumor activando al complemento. Una variante muy atractiva es la de usar a estos anticuerpos como mensajeros de sustancias tóxicas a las células tumorales (respetando a las células sanas). Unas cuantas moléculas de toxina diftérica A, abrina o ricina "montadas" en estas "balas mágicas" pueden matar fácilmente una célula tumoral.

e) *Inmunodepleción.* Implica remover específicamente sustancias inmunosupresoras (i.e. prostaglandinas, anticuerpos bloqueadores o sustancias supresoras).

Como se ve, las perspectivas de inmunoterapia de los tumores además de conceptualmente interesantes son plausibles y por lo tanto muy promisorias y dignas de ensayos controlados.

### Bibliografía

1. HAKOMORI, S.: *Tumor associated carbohydrate antigens.* Ann. Rev. Immunol. 1984; 2:103.
2. HERBERMAN, R.B.; REYNOLDS, C.W. y ORTALDO, J.: *Mechanisms of cytotoxicity by NK Cells.* Ann. Rev. Immunol. 1986; 4:651.
3. ROSENBERG, S.A. y LOTZE, M.T.: *Cancer immunotherapy using IL-2 and IL-2 activated lymphocytes.* Ann. Rev. Immunol. 1986; 4:681, 1986.
4. HERBERMAN, R.B. (Ed.): *Basic and clinical tumor immunology.* Boston, Mart. Nijhoff, 1983.

## VI. IMPLICACIONES CLINICAS. ¿ESTA SIENDO GANADA LA GUERRA DEL CANCER?

GERMAN-GARCIA-GARCIA

En el transcurso de este simposium han sido mencionadas las diferentes vías de acceso al fenómeno de la can-

cerización. Todo ello constituye en este momento un kaleidoscopio tan complejo, que si bien es muestra de éxito de la investigación a nivel de biología molecular, no es sin embargo significativo del cáncer clínico. Constituye este kaleidoscopio una carga más emocional que pragmática para el clínico.

La terapéutica del cáncer ha forzado el paso dejando atrás la impregnación biológica. La cirugía se había lanzado a proezas de exéresis de extirpación y mutilación. La radioterapia buscó en los super voltajes y en las partículas de alta energía una eficacia no conseguida con la radioterapia convencional. La quimioterapia con fuerte impregnación biológica pero extraordinariamente agresiva y balística sin balas, persigue obsesivamente a la célula cancerosa allá donde se encuentre.

En este momento estamos asistiendo a un retroceso de todas estas disciplinas, que están modestamente alineándose en las filas de un ejército multimodal: la cirugía ha reducido sus límites quizás excesivamente, por ejemplo, en el cáncer de mama, pasando de la ultracirugía a la simple escisión del tumor, a la "lumpectomía" pero, eso sí, buscando alianza con radioterapia y quimioterapia. La radioterapia debe evitar la angustia al enfermo y familiares de que sólo con un acelerador lineal de 45 MeV podrá recibir ayuda. Radiobiología y el empleo de radiosensibilizadores, así como hipertemia e hiperoxigenación avanzan pequeños pasos en su eficacia.

La quimioterapia, de éxito tan espectacular en linfomas, leucemias y tumores testiculares, va sin embargo informándose del alcance iatrogénico de sus procedimientos: mujeres con carcinoma mamario, tratadas con quimioterapia, muy precozmente, en función de una evaluación de alto riesgo, no siempre justificada, existe en ellas la posibilidad leucémica, en una fracción estimable de casos (aparición de leucemia linfocítica en los diez años siguientes al tratamiento). Los productos alquilantes han sido incriminados en este peligro.

La renuncia al protagonismo y la generosa conciencia del trabajo en equipo son el porvenir de la oncoterapia actual.

### *Situación actual*

¿Cuál es la contribución del nuevo conocimiento de la biología del cáncer a la clínica de las enfermedades neoplásicas malignas?: No le es dado hoy manejar linfocinas, macrófagos y genes represores, pero sí va iluminándose la ventana por lo cual se asoma a su ignorancia.

El conocimiento de la heterogeneidad celular de los tumores malignos proporciona una imagen fidedigna de lo que es en su comienzo. No se trata del simple diagnóstico del patólogo sino de la ensalada carcotípica movediza e inestable que va a regir la evolución del tumor. Frente a ella han de encontrarse agentes no demasiado exigentes respecto a una filiación integral

del tumor sino que puedan percibir la heterogeneidad y el dinamismo genómico del mismo.

Paquetes de anticuerpos monoclonales, macrófagos, la inmunobiología, que comienza a saber cómo manejar los modificadores de la respuesta biológica, y en especial lo iniciado por Rosenberg con la inmunoterapia adoptiva (las células LAK), hace un año, a expensas de linfocitos del enfermo activados con interleukina-(IL-2) representarían un intento legítimo y comprensible.

La búsqueda incesante de los mecanismos que el organismo posee frente a la aparición neoplásica, insuficientes para bloquear la aparición del tumor, podrán ser manipulados en colaboración con una quimioterapia moderada y no ciegamente destructiva.

El conocimiento debido a Knudson<sup>1</sup> de los antioncogenes, genes recesivos en espera de que algún mecanismo de homocigocidad les haga actuar, son una promesa quizás no tan lejana como pudiera pensarse.

El conocimiento básico, ya de antiguo conocido, pero involucrado en la actualidad en el nuevo conocimiento de la biología del cáncer, del avance pausado, parsimonioso a veces, del proceso de cancerización y no de la incidencia insólita y mágica de la mutación somática de una célula, abre la posibilidad de que el conocimiento de los trayectos y de las estaciones que recorre el tren de la cancerización, pueda influirse, bien con medidas de orden preventivo o de bloqueo del avance del mismo.

Idea tampoco nueva, pero sí valorizada actualmente, por la citogenética, es la de que la cancerización no es, en algunas fases, inexorable como se pensó hasta ahora, sino reversible.

### *El rigor en la oncología preventiva*

La oncología preventiva no consiste en el catastro torácico y en el papanicolau a ultranza. La propaganda populística excepcionalmente ha dado resultado. La prevención del cáncer depende de la evaluación del factor de riesgo (tabaco-alcohol, promiscuidad, dieta, grasa), todo ello valorado por el médico de primer contacto, quien será el que establezca factor de riesgo para un determinado cáncer y para un determinado individuo. Ha de saber no solamente curar la enfermedad sino mantener la salud.

La biósfera del individuo, sus hábitos y costumbres, su *modus vivendi*, siempre conocidos de su médico, son los que definirán una detección orientada al riesgo de la cancerización de un determinado órgano o sistema. *No la propaganda de la angustia.*

Una mancuerna de incapacidad y codicia permite que lesiones potencialmente malignas e incluso neoplasias incipientes conviertan un estadio inicial en la condición de incurabilidad, con la que muchos cancerosos acuden a los centros especializados.

La verdadera propaganda contra el cáncer ha de hacerse, repetimos, en el médico del primer contacto. La

población, en cambio, no debe ser angustiada, y el oncólogo no necesita mayor información.

### La guerra del cáncer. Información fidedigna

Por último, ¿está siendo ganada la guerra contra el cáncer?

En algunos medios y principalmente en la Unión Americana, está proliferando la idea de que siendo según ellos el cáncer, enfermedad ambiental, la prevención es inmediata mediante el bloqueo de todo aquello que es calificado tanto en el ambiente exterior como en el *modus vivendi* del individuo, como propiciador del cáncer.

Cairns,<sup>2</sup> proyecta una familia de curvas (Fig. 1) en algunos casos de cáncer comparando la curva normal de longevidad con la modificación que en ella produce un determinado cáncer.

En el cáncer de labio las curvas son idénticas; nadie muere por cáncer de labio. En el cáncer esofágico no existe prácticamente curabilidad ostensible; al cabo de cinco años apenas un caso sobrevive. En el cáncer de vejiga urinaria a los cinco años sobrevive el 25 por ciento y en el cáncer gástrico a los cinco años la supervivencia es de un 8 por ciento.

Las curvas son semilogarítmicas y se deben al registro de cáncer en Noruega entre los años 1953 y 1964.

En lo que respecta al cáncer vesical y al cáncer gástrico existe una enorme indeterminación, dado que frecuentemente las estadísticas no son aleatorias y el material comprobado incluye en muchos casos gran heterogeneidad. El cáncer gástrico, no obstante, está decreciendo espontáneamente.

En un escrito hecho por Bailar y descrito por Gina Kollata,<sup>3</sup> la comparación entre dos lotes de cáncer pulmonar, diagnosticado, uno por detección en hombres aparentemente sanos y el otro hecho el diagnóstico clínicamente, muestra que la mortalidad en ambos grupos es idéntica.

En dos recientes publicaciones,<sup>4,5</sup> procedentes de Harvard School of Public Health Boston y The University of Iowa Medical Center, señalan gráficamente las cifras crudas de mortalidad por cáncer, referidas a coeficientes por cien mil individuos estandarizados por edad, según la distribución de 1980. Puede verse en la Fig. 2, el aumento incesante de muertes por cáncer de pulmón, el descenso para estómago, y prácticamente constancia de los coeficientes, aunque con ligeros aumentos, en mama y próstata. En la Fig. 3, están presentadas las curvas de 1950 a 1980 referidas, la primera a la totalidad de muertes por cáncer; la segunda, la misma curva habiendo segregado de la misma pulmón, estómago y cervix. La tercera curva representa el bien conocido incremento de cáncer de pulmón. La cuarta y quinta muestran el descenso en estómago y cervix. Según publicación de NCI,<sup>6</sup> es hecha la predicción de que la mortalidad por cancer en la totalidad de localizaciones,

descenderá en un cincuenta por ciento de 1980 a 2000 en la Unión Americana. Esta predicción está hecha en la curva, por el trazo de flechas y corresponde a una extrapolación poco verosímil.

Aparecen en esta publicación dos comentarios seguramente excesivos, que los esfuerzos realizados en la mejoría del tratamiento del cáncer, durante 35 años, pueden ser juzgados como un fracaso calificado y que la cura del cáncer parece estar fuera de nuestro alcance.

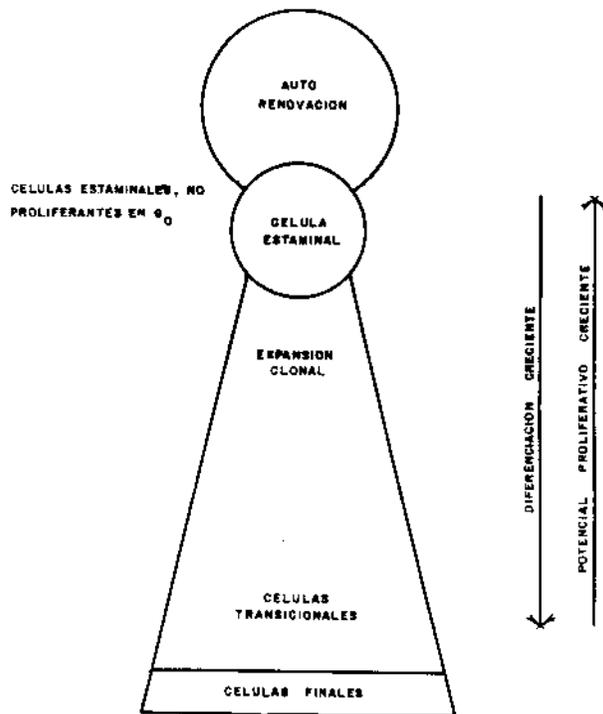


Figura 1. Supervivencias de nortegos del sexo masculino quienes padeciendo diversos tipos de cáncer aparecen comparadas con la supervivencia de individuos de edades similares referidos a la población de la nación como conjunto. Las estadísticas cubren los años de 1953 hasta 1964 y proceden del registro de cáncer de Noruega. (Tomada de Cairns, John, Scientific American. 1985; 253:31).

Nosotros creemos que efectivamente la cura del cáncer no es de prever exista, ya que tampoco existe una causa singular de cáncer.

Los tratamientos de leucemias, linfomas, tumores infantiles y tumores testiculares representan en verdad victorias en batallas individuales. Ciertamente la guerra no está ganada.

En la segunda de dichas publicaciones, Arthur I. Holleb, Editor, Jefe de *Ca-A Cancer Journal of Clinicians*, publica en el número de julio/agosto de 1986 una defensa denodada de la posición del NCI y de la ACS y niega esté justificada la publicación de Harvard al decir

que debe desviarse la atención sobre el progreso de tratamiento y cura y dedicar todo el esfuerzo a los mecanismos de prevención.

### Epílogo personal.

Lewis Tomas,<sup>5</sup> autor de *Las vidas de unas células, el Caracol y la Medusa*, director de investigación en la Sloan Kettering del Memorial Center de Nueva York escribe en el prólogo del libro *Cancer today*, "la investigación del cáncer se ha convertido en caza, en una montería: se sabe existe la zorra pero no dónde está. Del cáncer, de la vida, de la línea recta y del amor, conocemos sus atributos. No, en cambio, su esencia ni su definición".

Yo presiento, más que creo, que la entidad cáncer es un fantasma: no sabemos dónde está, ni tampoco si en realidad existe. Igual que la aparición de la vida surge cuando una serie de variables coinciden y concurren, surgiendo entonces la malignidad. No existiría pues ni la zorra ni el venado; la cacería de un fantasma a nada va conducir.

Respecto al tratamiento del cáncer, aunque no siendo auténtico en este momento sí es legítimo.

### Referencias

1. KNUDSON, A.G. Jr.: *Hereditary cancer, oncogenes, and anti-oncogenes*. *Cancer Research*, 1985; 45:1437.
2. CAIRNS, J.: *The treatment of diseases and the war against cancer*, *Scientific American*, 1985; 253:31.
3. KOLLATA, G.: *Is the war on cancer being won?* *Science*, 1985; 229:543.
4. BAILAR, J.C. y SMITH, E.M.: *Progress against cancer?* *New Journal of Medicine*, 1986; 314:1226.
5. *Cancer control objectives for the nation*. National Cancer Institute, 1986; NCI Monographs. 2:1985.

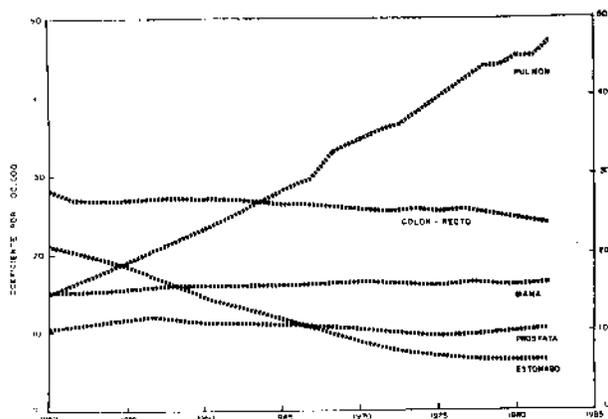


Figura 2. Mortalidad por cáncer de determinados cánceres. 1950-1982. La edad total fue ajustada a la población de U.S. en 1980. (Tomada de Bailar, John C. III and Smith, Elaine M. *The New England Journal of Medicine*. 1986; 314: No. 19, May).

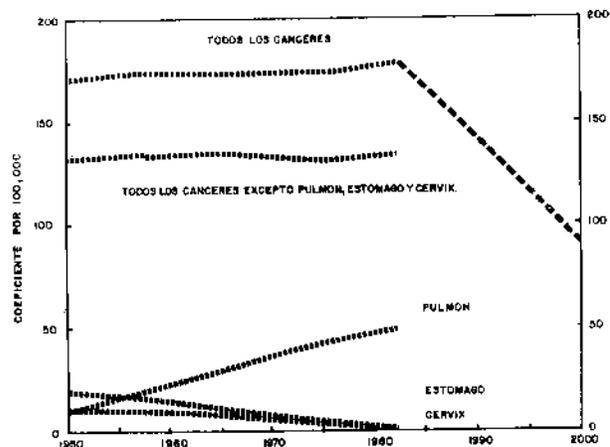


Figura 3. Mortalidad por cáncer de todas las localizaciones y de algunas determinadas. 1950-1982. Edad ajustada a la población U.S. de 1980. (Tomada de Bailar, John C. III and Smith, Elaine M. 1986. *The New England Journal of Medicine*. 314: No. 19, May).