

CARCINOGENESIS QUIMICA Y FARMACOLOGICA

I- CARCINOGENESIS

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
BOGOTA. Marzo de 1.980

HERMANN ESGUERRA VILLAMIZAR
Residente de Medicina Interna

CARCINOGENESIS

La primera indicación de factores carcinógenos extrínsecos operantes en el hombre viene a ser reportada clínicamente por PERCIVALL POTT en 1.775 en sus Observaciones Quirúrgicas, donde se refiere que los deshollinadores de las chimeneas eran propensos a desarrollar cáncer de piel en el escroto. Por ese cuidadoso documento y observación se encuentra y parece claro que una larga y continuada exposición al hollín de las chimeneas de fuego abierto eran los responsables de esta forma particular de la enfermedad. El largo período latente (desde la primera exposición y la aparición de los tumores) medido en décadas, más que en semanas o meses, fue un concepto revolucionario en su patogenia aparte de la conclusión básica de que el cáncer podría resultar de acción extrínseca.

Un siglo después y con el proceso de industrialización que se estaba viviendo empezaron a surgir nuevos reportes acerca del cáncer ocupacional. Así en 1.875 Volkman refiere sobre el cáncer de piel en los trabajadores expuestos al carbón de piedra (alquitrañ de hulla), en 1.887 se reporta el cáncer de los hilanderon de algodón de Lancashire.

Son otros ejemplos de cáncer en la piel:

- a- Por larga y continuada ingestión de arsenicales (Neubauer-1.947)
- b- Por exposición excesiva a X irradiación (von Frieben-1.902)
- c- Por la alta exposición a la luz solar entre los turistas (Moleswoth- 1.937).
- d- Por la extracción y fraccionamiento del aceite (Scott- 1923)

Así mismo aparecieron ejemplos de cáncer medioambiental en otros tejidos : a- Cáncer del aparato urinario entre trabajadores de industrias de colorantes sintéticos debido a la absorción de ciertas tinturas intermedias subsecuentemente tratadas hacia 2-naftilamina y benzidina (Rhen- 1.895), b- Cáncer del pulmón entre trabajadores en minas que contenían material radioactivo en el aire inhalado - (Rotoski- 1.926), c- Sarcoma de hueso entre las jóvenes que manipulaban relojes de pulsera con puntos luminosos (había ingestión de pequeñas cantidades de sustancias radioactivas que contenían dichos puntos luminosos, las cuales luego iban a depositarse en el hueso) (Martland-1.929), d- Mesotelioma de pleura en trabajadores de asbes

to (Wagner--1.960).

Ya en el campo experimental fue hasta 1.915, y después de varios intentos en que Yamagiwa e Ichikawa pudieron producir tumores inducidos en piel de conejo por una larga y continuada aplicación del alquitrán de hulla en las orejas de estos produciéndose allí tumores; seguidamente Tsutsui (1.918) produjo tumores en piel de ratón y en 1.922 Passey de mostró que el extracto del eter de hollín era carcinógeno. Hoy en día son innumerables las sustancias químicas como agentes carcinógenos como lo son también los métodos experimentales de inducción de tumores. Para hablar de carcinogénesis es necesario conocer ciertos conceptos, recordar ciertas estructuras y poder diferenciarlo que sucede entre una célula normal y una célula afectada por el fenómeno de NEOPLASIA, que se conoce como el estado en el cual el mecanismo de control de crecimiento normal del tejido afectado, está permanentemente alterado permitiendo un crecimiento progresivo y tal que no se llega a un equilibrio.

Para que suceda el fenómeno de neoplasia es requisito fundamental la reproducción celular, la duplicación celular activa o potencial para efectuarla y más si se tiene en cuenta que la célula o células afectadas por la neoplasia han sufrido en ese proceso una serie de cambios o transformaciones neoplásicas los cuales se hacen manifiestos por: a) un cambio hereditario en las células, b) un escape de los mecanismos de control normal de las células (intrínsecos), c) un aumento del potencial de crecimiento de esas células, d) alteraciones estructurales de las células (a nivel de la membrana celular, aparición de nuevos antígenos de superficie, aparición de anomalías en el cariotipo), e) desarrollo de cambios morfológicos y bioquímicos anormales y f) atributos mal caracterizados que brindan la capacidad de invadir y causar metástasis. Las anteriores manifestaciones al llegar a desarrollarse plenamente lo hacen en una forma irreversible y el tumor desarrollado en un organismo ya no consta de las primeras células potencialmente neoplásicas que nacieron, sino de los descendientes lejanos de dichas células y que son producto de una selección por el medio, quedando solo las más capaces y probablemente las células más invasoras.

Ahora bien, la MITOSIS es el tipo de división celular por medio del cual un organismo crece y sustituye las células de deshecho. La división que sufre el citoplasma en la mitosis consiste en la simple escisión por su mitad, pero el núcleo experimenta toda una serie de

de procesos de los que resulta la transmisión a las dos células hijas del mismo segmento de cromosomas que existía en la célula madre es decir, que la estructura intrínseca de la célula hija es idéntica, en procesos normales, a la de la célula madre. El material nuclear de una célula en división forma un cierto número de pequeños cuerpos que se denominan cromosomas, estos cromosomas se hallan constituidos por ácido desoxiribonucleico (DNA), el cual al ser considerado en forma lineal está formado por segmentos que se denominan genes, segmentos que a la vez están constituidos por secuencias de tripletas de bases que componen el código genético (4bases). Además del DNA existe el ácido ribonucleico (RNA), ambas macromoléculas (polímeros) con tres tipos de componentes: a- azúcar; una pentosa que bien puede ser ribosa o desoxiribosa, b-fosfato y c-base; base que contiene nitrógeno y que bien puede ser purina o pirimidina. Las bases púricas son la adenina (A) y la guanina (G) y las pirimidínicas son la timina (T) y la citosina (C), lo anterior a nivel de DNA y en el RNA la timina (T) es reemplazada por el uracilo (U).

Se considera que la estructura del DNA es una doble cadena en donde una base, un azúcar y un fosfato se unen entre sí para formar un nucleótido, la secuencia de estos nucleótidos forman los polinucleótidos, (fig.1) esto sería el uno de los componentes de la doble cadena, mas sin embargo las bases tienen característica de poderse unir entre sí por puentes de hidrógeno para equipararse con la otra cadena, formando así la doble estructura de modelo helicoidal (fig.2). Dicha unión se realiza por puentes de hidrógeno entre las bases con cierta exclusividad, ya que la guanina solo se empareja con la citosina (G=C) y la adenina con la timina (A=T).

En el proceso de la división celular ocurren tres fenómenos en su estructura; a) La replicación. b) La transcripción de RNA a partir de DNA. c) La traducción de proteínas a partir de RNA. (fig.3).

La replicación, puede decirse que es la formación de DNA idéntico y con base en el DNA original y en donde el DNA se repite con gran exactitud para que la información genética no se altere durante su transmisión a la generación siguiente. De acuerdo con la estructura de Watson y Crick, las dos cadenas se desenrollan y separan cada una mediante las sustancias existentes en la célula. Como ambos cordones son complementarios, cada uno reconstruye otro idéntico al que se ha separado; el resultado final serán dos moléculas cada una idéntica a la origi-

al units of a phosphate nucleotide (DNA) in Fig. 4-2. The terminal deoxyribose sugar is attached to a terminal phosphate group, whereas the other deoxyribose sugars are attached to a phosphate group by means of a 3', 5'-phosphate linkage, which is a phosphodiester linkage. The terminal phosphate group is attached to a hydroxyl group, and the terminal deoxyribose sugar is attached to a hydroxyl group in the 3' or 5' position. The terminal phosphate group is attached to a hydroxyl group in the 3' or 5' position, and the terminal deoxyribose sugar is attached to a hydroxyl group in the 3' or 5' position.

may be as and may come from a variety of sources. The amount of adenine and the amount of thymine. This and the essential working authors (Watson and Crick) showed that an essential part of the DNA is similar to the complementary base pairing. A bonded hydrogen bonding between the amino groups of cytosine and adenine. Therefore, cytosine and adenine forms of

mRNA is a code in the DNA. It is one to one to the pairing, and

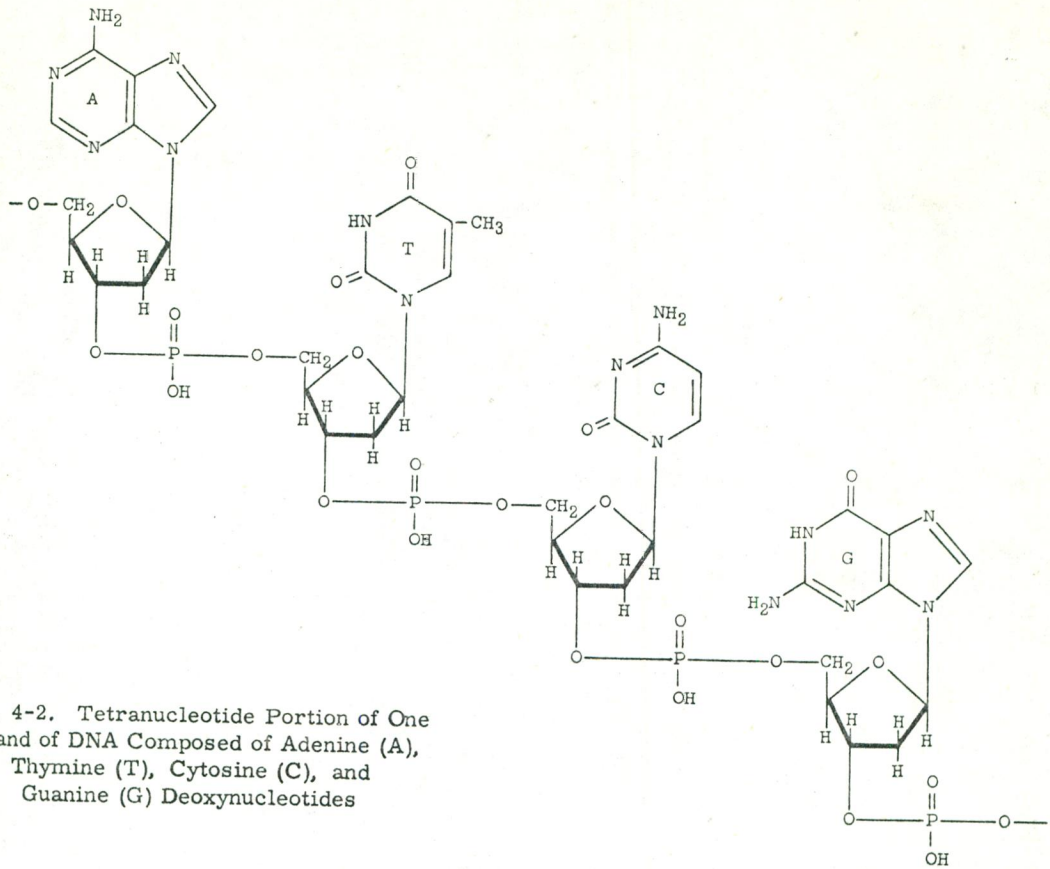


Fig. 4-2. Tetranucleotide Portion of One Strand of DNA Composed of Adenine (A), Thymine (T), Cytosine (C), and Guanine (G) Deoxynucleotides

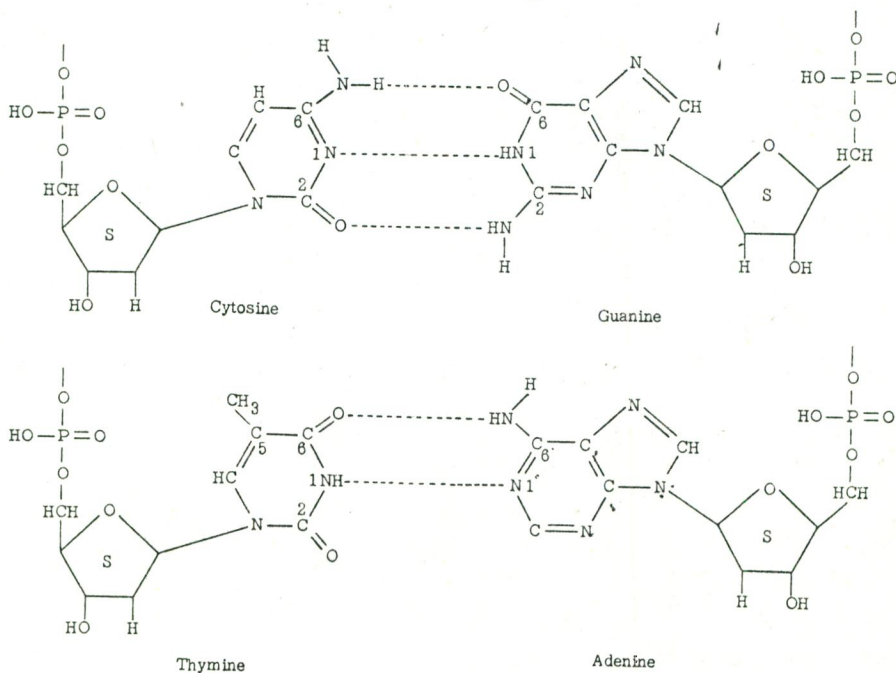


Fig. 4-3. Hydrogen Bonding of Nucleotide Pairs

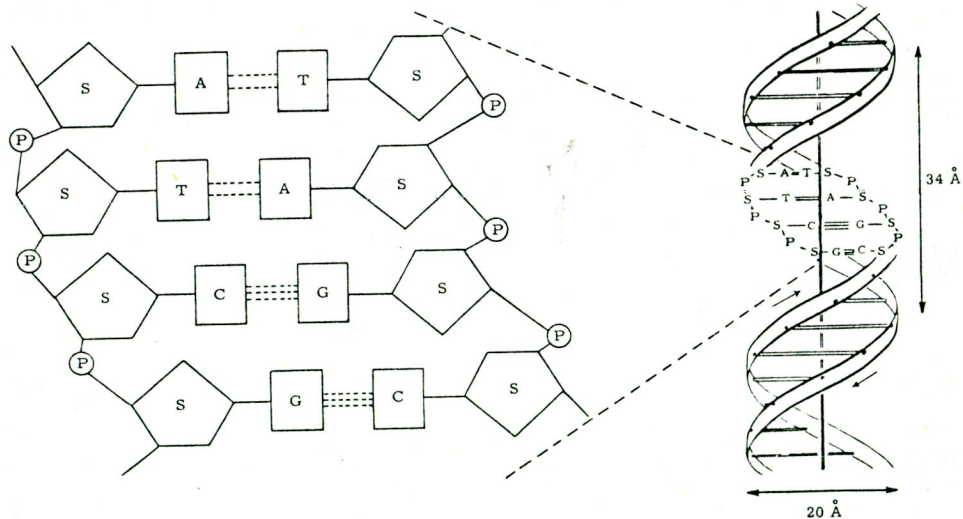


Fig. 4-4. The Watson and Crick Model of the Double Helical Structure of DNA (Modified).
 A = Adenine, C = Cytosine, G = Guanine, T = Thymine, P = Phosphate,
 S = Sugar (Deoxyribose)

Fig 2

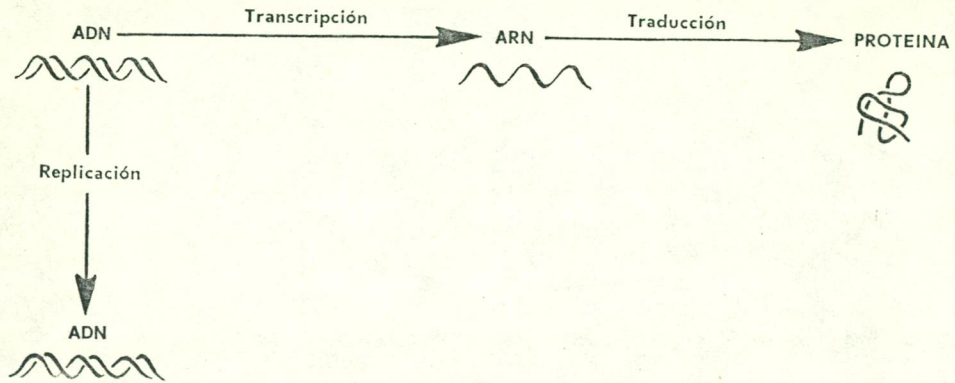


FIG. 3.

nal. (fig.4).

En la transcripción, el RNA mensajero (m) se forma en el núcleo sobre un molde constituido precisamente por uno de los dos cordones de la doble hélice del DNA. El código DNA al ser transcrito al RNAm, prescribe la secuencia de bases del polinucleótido, en dicha transcripción secuencial la timina (T) es reemplazada por el uracilo (U) y al final se obtiene un RNAm complementario y con base en el DNA; este RNAm pasa al citoplasma y allí por medio del mecanismo de traducción el RNAm va a ser el molde por medio del cual y de acuerdo con tripletas de la secuencia de las bases constituyentes, van a ser incorporados uno a uno los diferentes aminoácidos en un polipéptido o proteína. (fig.5).

Hasta aquí hemos visto como son los mecanismos por los cuales una célula puede reproducirse, cuál es el mecanismo por virtud del cual la información genética puede transmitirse sin que vaya a sufrir cambio alguno, cómo una célula por medio de su información genética puede sintetizar las proteínas incluidas en sus diferentes cromosomas. Sin embargo, los organismos multicelulares se hallan formados por un gran número de células, cada una de ellas provista del mismo complemento de genes; no obstante las proteínas producidas por estas diferentes clases de células son muy diversas y van a ser producidas en determinadas ocasiones y cada una de estas células, a pesar de tener toda la información genética capaz de producir cualesquiera tipo de proteínas, se va, por decirlo así a especializar en la producción de un tipo determinado de proteínas y a realizar una determinada función celular, quedando así establecido que en las células va a ver un tipo de genes activos y otros inactivos, que no siempre la actividad va a ser continua, sino por el contrario periódica y/o interrumpida.

Los genes comunmente descritos son los que forman moldes para el RNAm y por ellos son la causa de la estructura de los polipeptidos, denominándose genes estructurales. El hecho de que todos ellos no actúen de modo continuo supone la existencia de mecanismos reguladores que controlarían la acción de los genes; de acuerdo con Jacob y Monod, se ha demostrado que la iniciación de la actividad de esa secuencia de genes depende de una región situada en una de las extremidades del grupo. Este gen que determina la iniciación de la formación de polipéptidos por los otros genes del grupo y que forma parte del complejo, se denomina un operador; este junto con los genes estructurales a los que controla, constituye un operón. El operador solo actúa sobre los genes miembros de su propio operon y no ejerce ninguna acción sobre los genes del cromosoma homólogo. El operador es a su vez controlado por una sustancia represor

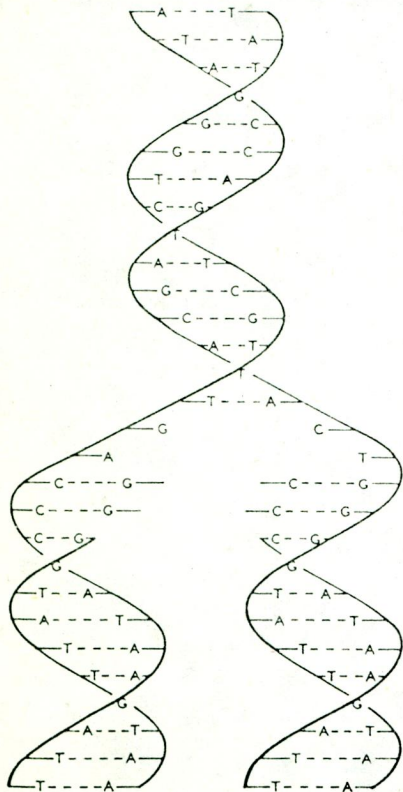
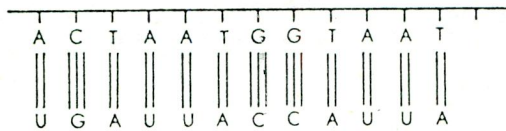


Fig. 3-4. Replicación del ADN. Obsérvese cómo la molécula original (arriba) se desenrolla, y sus mitades se separan. Las nuevas medias moléculas de ADN son formadas por sus mitades antiguas y como resultado del apareamiento $A = T$, y $C \equiv G$. Se producen así dos moléculas completas, idéntica cada una a la molécula original. (Según Sutton: *Genes, Enzymes and Inherited Diseases*, Holt, Rinehart y Winston Inc., New York 1961.)

TRANSCRIPCIÓN

Un cordón de ADN
(molde maestro)

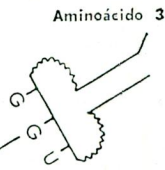
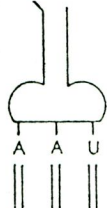


Copia mRNA

TRADUCCIÓN

Moléculas de sARN con
aminoácidos fijados en ellas

Aminoácido 1 Aminoácido 2



Molde mRNA

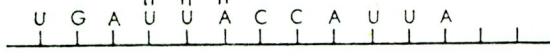


Fig. 3-9. Una interpretación de la biosíntesis de las proteínas. Obsérvese que un cordón de ADN es transcrito en un cordón complementario de mRNA. Este molde se emplea entonces para alinear, de acuerdo con la secuencia correcta, moléculas de sARN con aminoácidos fijados en ellas. Los aminoácidos se unen entonces por medio de enlaces peptídicos, para formar polipéptidos. (Según Hartman y Suskind: *Gene Action*, Prentice-Hall, 1965.)

ra que inhibe el gen operador que inicia la síntesis de proteína. El gen regulador por consiguiente actúa de modo negativo, impidiendo la acción del gen operador, pero a su vez puede ser inhibido; cuando esto ocurre el operador es desreprimido y queda libre para actuar y permitir que prosiga o se inicie la síntesis de proteína. Las mutaciones del gen operador afectan a todo el operon. (fig.6).

Ya habiendo considerado la estructura celular, los mecanismos de su crecimiento y reproducción es claro entender que el fenómeno de la carcinogénesis es algo que ocurre muy seguramente en la estructura celular, que las partes afectadas de esta microestructura puede ser el DNA, el RNA y las proteínas constituyentes que de acuerdo con observación y experimentación son atacados desde el punto de vista carcinogénico por tres grandes grupos de agentes:

I-. AGENTES BIOLÓGICOS

Se conocen más de 150 tipos de virus que producen transformaciones neoplásicas en animales, hecho que se ha podido corroborar experimentalmente en animales unicelulares y en animales superiores. Los tipos de virus que producen esta transformación neoplásica son tanto virus RNA como DNA. (fig.6,7).

II-. AGENTES FÍSICOS (RADIACIONES)

La actividad carcinogénica ha sido documentada por radiaciones del espectro electromagnético y por radiación corpuscular. De las radiaciones electromagnéticas solamente las radiaciones ultravioleta y las radiaciones ionizantes (rayos gamma y rayos X) se conoce que poseen propiedades carcinogénicas; mientras que radiaciones corpusculares (partículas alfa, beta, protones y neutrones), los cuales son también ionizantes, se han encontrado ser carcinogénicos en todos los casos investigados.

III-. AGENTES QUÍMICOS

Hasta el momento se ha podido demostrar en animales y en el hombre, que hay sustancias químicas con poder carcinogénico las cuales en base a su modo de acción se han dividido en tres grupos:

A) CARCINOGENOS QUE ACTUAN DIRECTAMENTE:

Estas sustancias poseen estructura química que los habilita para reaccionar directamente e irreversiblemente, por medio de una región electrofílica con un constituyente de la célula; resultando una alteración molecular que puede llegar a producir alteración o transformación neoplásica. Ejemplo de este grupo son los agentes alquilantes.

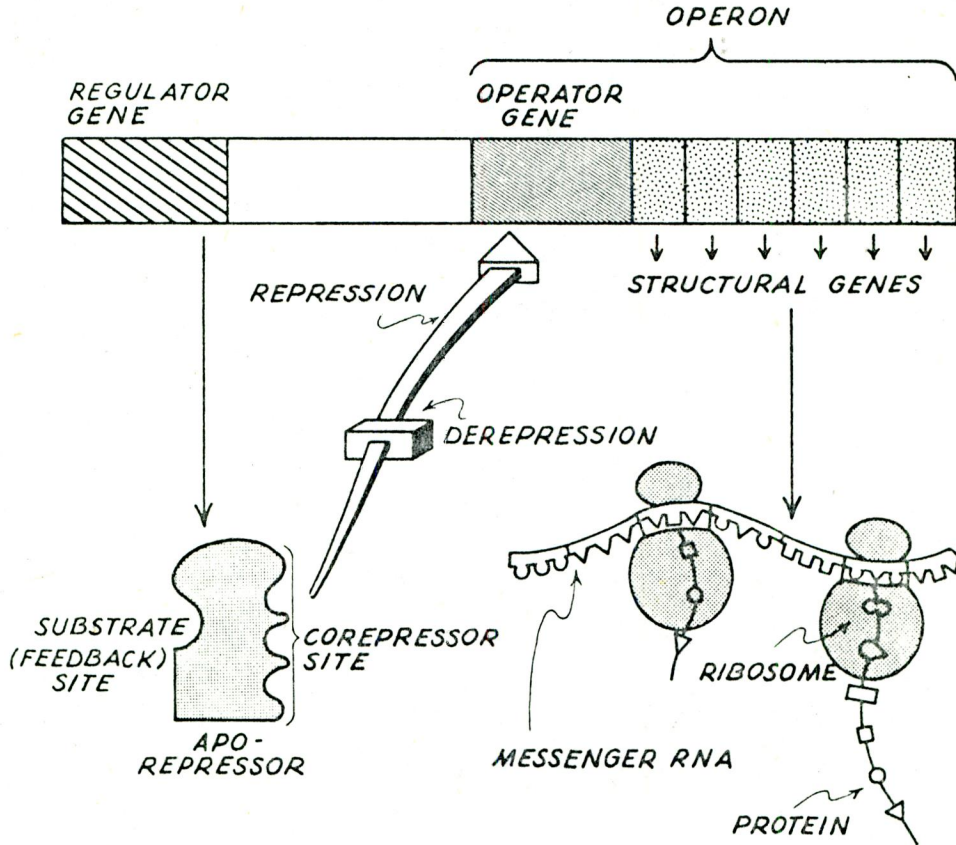


Fig. 5-6. The Operon Concept

Table 17-5. Oncogenic DNA viruses

Virus	Host	Tumor
Papovaviruses		
Papilloma	Human, cow, dog, rabbit	Squamous cell papilloma
Polyoma	Mouse, hamster	Sarcoma, carcinoma
Vacuolating agent (SV40)	Hamster	Sarcoma, osteosarcoma, lymphoma
Adenoviruses		
Herpesviruses		
Lucké	Frog	Renal adenocarcinoma
Marek's disease	Chicken	Neurolymphomatosis
<i>Sylvilagus</i>	Rabbit	Lymphoma
<i>Saimiri</i>	Squirrel monkey	Lymphoma
<i>Ateles</i>	Spider monkey	Lymphoma
Simplex, type II	Human	(?) Carcinoma of uterine cervix
Epstein-Barr (EBV)	Human	(?) Burkitt's lymphoma
(?) Nasopharyngeal carcinoma		
Poxviruses		
Fibroma-myxoma	Rabbit, squirrel, deer	Fibroma, myxoma
Yaba	Monkey	Fibroma
Molluscum contagiosum	Human	Squamous cell papilloma

Table 17-6. Oncogenic RNA viruses

Virus	Host	Tumor
Myeloblastosis	Chicken	Myeloblastic leukemia
Lymphomatosis	Chicken	Lymphoblastic leukemia
Erythroblastosis	Chicken	Erythroblastic leukemia
Rous sarcoma	Chicken	Sarcoma
Gross	Mouse	T cell leukemia, lymphoma
Abelson	Mouse	B cell leukemia, lymphoma
Graffi	Mouse	Myeloid leukemia
Friend, Rauscher	Mouse	Erythroid leukemia
Kaplan, Rich	Mouse	Reticulum cell sarcoma
Harvey, Moloney	Mouse	Sarcoma
Bittner	Mouse	Mammary adenocarcinoma
Leukemia, lymphoma	Cat	Leukemia, lymphoma
Sarcoma	Cat	Sarcoma

B) PROCARCINOGENOS:

Sustancias que no son carcinógenas en sí mismas, ellas llegan a ser activas solamente después de conversión metabólica, usualmente por un mecanismo oxidativo mixto microsomal en el organismo huésped. Ejemplo de este grupo son los hidrocarburos policíclicos.

C) PROMOTORES DE CARCINOGENESIS:

Son agentes que no teniendo la capacidad carcinogénica intrínseca, ni de ser convertidos en agentes carcinógenos, son capaces sin embargo de acrecentar el efecto de estos agentes. Son ejemplo de este grupo el aceite de croton y fenoles.

Además de los agentes expuestos anteriormente hay factores intrínsecos o propios del huésped que en alguna forma van a influir para que éste desarrolle una neoplasia, ellos son:

1. Herencia: Se considera que la herencia juega papel importante en el desarrollo de tumores, esto teniendo en cuenta la incidencia familiar en el retinoblastoma, la adenomatosis poliendocrina, la poliposis múltiple familiar, la neurofibromatosis, el xeroderma pigmentoso, el carcinoma medular del tiroides etc.

2. Edad: Es de considerar ya que determinado grupo de tumores aparecen o corresponden por lo general a un grupo de edad. Se ha correlacionado el mayor número de neoplasias con la edad avanzada.

3. Sexo: Se anota por la observación que excluyendo el cáncer de la mama, todos los cánceres que ocurren en ambos sexos tienden a ser más frecuentes en los varones.

4. Factores inmunológicos: Juegan un papel importante en la aparición de tumores espontáneos en el hombre y en tumores inducidos experimentalmente en animales. Llama la atención la deficiencia de las células T en pacientes con linfoma Hodking o no Hodking, en pacientes con mieloma múltiple se encuentra deficiencia de las células inmunitarias B, pacientes con leucemia linfocítica crónica pueden tener tanto deficiencia de células T como de células B.

5. Factores raciales y geográficos: Lo anterior en base a que por ejemplo el cáncer de mama es poco común en mujeres japonesas mientras que es muy frecuente en las mujeres norteamericanas. El carcinoma de pene es raro en Europa siendo muy común en Uganda (10% de todos los cánceres) El cáncer de estómago es más frecuente en los japoneses que viven en Honolulu que en la población en general.

El mecanismo exacto por el cual los múltiples y complejos factores producen los cambios en el metabolismo y estructuras celulares como resultantes en la transformación neoplásica son desconocidos. El cáncer es una enfermedad celular y apropiado el postulado de que una o más muta-

ciones celulares somáticas son inducidas, resultando un irreversible cambio molecular en los constituyentes celulares especialmente en el DNA. Varios tipos de anormalidades moleculares pueden ser sugeridos y tal vez varios pueden ser involucrados en variedad de combinaciones en los tumores respectivos; el desarrollo de tumores es el resultado del interjuego de muchos factores causales, alguno de ellos pueden actuar como agentes iniciadores y luego desaparecer; ^{fig. 8a} otros (o quizás el mismo agente) puede servir como un factor secundario promocional a largo plazo. Los factores pueden no siempre actuar sobre las células pero pueden traer consigo otros que actúan sobre otros tejidos del huésped. Aun no se conoce el modo de origen de las neoplasia, varios modelos pueden ser propuestos en bases teóricas, sugiriendo diferentes posibilidades y necesidades por la acción de múltiples agentes en la producción del cáncer. Que juegan papel importante los agentes causales el tiempo, la dosis total del agente causal. Que el cáncer se desarrolla a partir de una sola célula o, se desarrolla a partir de un campo de células no es excluyente ya que hay tipos de cáncer que constituyen clones derivados de una sola célula transformada y otros que pueden nacer de un campo de células afectadas simultáneamente. El mismo desconocimiento exacto del origen del cáncer ha dado lugar a que desde hace muchos años se propongan formas especulativas que traten de explicar su génesis, de ahí que hayan aparecido las siguientes teorías:

A-TEORIA DE LA IRRITACION CRONICA

Basada en la observación de Pott, la cual refiere que la neoplasia sería el efecto de una irritación crónica, cayó en desuso ya que no explicaba la patogénesis de los otros tipos de cáncer diferentes a la piel y no era lo suficientemente convincente con respecto a esta.

B-TEORIA PARASITARIA

Nació a partir de observaciones particulares que encontraron o han logrado aislar algún microorganismo en cierto tipo de tumores. La primera observación fue que un nematodo (espiroptera neoplastico) produjo tumor en la mucosa del estómago de ratas; posteriormente se concluyó que la dieta de la rata tenía deficiencia de vitamina A y contenía además un hidrocarburo carcinógeno. Otro ejemplo es que el 50-60% de la población rural de los egipcios sufre infección por esquistozoma hematobium, lo que se ha tratado de relacionar con la alta incidencia de esta población con el cáncer de vejiga.

C-TEORIA DE RESTOS EMBRIONARIOS

Fue la primera teoría seria que trataba de explicar la patogénesis

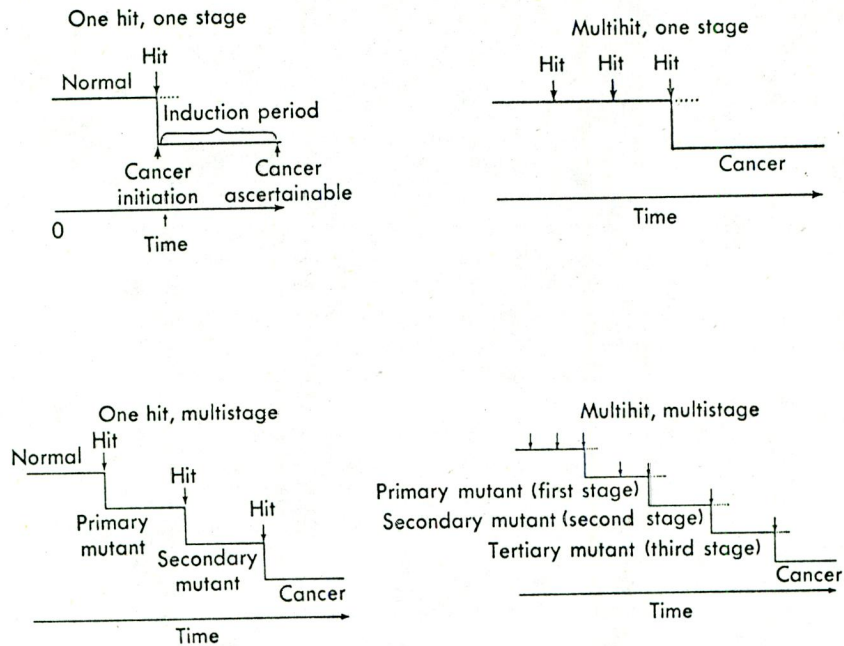


Fig. 17-38. Possible models of cancer induction. (From Barron, B. A., and Richart, R. M.: J. Natl. Cancer Inst. 41:1343-1353, 1968.)

del cáncer independiente de la etiología. Se basa en la observación del alto índice de crecimiento y el elevado número de mitosis con bajo nivel de diferenciación que posee el tejido embrionario y que son hallazgos comunes en el crecimiento tumoral. Esto conllevó la idea de que la neoplasia era una manifestación anormal de una función embrionaria en el adulto y que todos los tumores derivan de tejidos embrionarios persistentes (restos embrionarios en órganos maduros). No se puede negar que hay cierto tipo de tumores como el cordoma, tumor de Willm y ciertos tipos de teratomas en adultos, en los cuales hay tejido embrionario, o en los cuales el tejido de origen es embrionario más no es suficiente para explicar todo tipo de tumores como de origen embrionario. Los hallazgos clínico patológicos que contradicen la teoría son:

- 1- Muchos restos embrionarios en adultos no evolucionan a tumor y pueden permanecer como remanentes durante toda la vida.
- 2- Muchos de los tumores que aparentemente tienen origen embrionario muestran un grado bajo de malignidad y poseen características que los diferencian de la mayoría de los tumores malignos.
- 3- Hay muchos cánceres humanos desarrollados en órganos en los cuales los restos embrionarios son raros.
- 4- Mientras que el crecimiento embrionario y tumoral tienen características comunes (ciertas) hay notables diferencias respecto a la eficiencia del control del crecimiento, diferenciación y organización.

D-TEORIA DE LA ALTERACION DEL EQUILIBRIO TISULAR O AUTONOMIA CELULAR:

Se basa en que en los tejidos normales el crecimiento celular está regulado por varios factores como la presión mecánica que se ejerce entre las células por continuidad y entre estas y su estroma de tejido conjuntivo. Bajo condiciones normales esta "tensión tisular" lleva a un estado de equilibrio. Dicho estado es defectuoso e irrecobable en el crecimiento tumoral en el cual impera un desequilibrio permanente.

Aunque actualmente se ha comprobado en cultivo de tejidos que existe una pérdida del equilibrio de crecimiento, esta teoría no explica la génesis de las alteraciones celulares que hacen perder dicho equilibrio.

E-TEORIA DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS:

Basada en la consideración de que las neoplasias eran una expresión de vigor y rata excesiva de crecimiento; se trató de explicar dicho vigor en terminos biológicos, buscando una explicación metabólica de dónde las células tumorales adquirirían esa excesiva fuente de energía, los carbohidratos, los cuales sufrían alteración en su metabolismo y eran fruto por parte de las células tumorales de un mejor aprovechamiento

y capacidad de desintegración (aerobio y anaerobio).

F-TEORIAS VIRALES TEMPRANAS:

En base a la teoría parasitaria y ante las repetidas fallas se pensó en un microorganismo hipotético y subvisible al microscopio de la luz, capaz de producir dichas alteraciones neoplásicas. Posteriormente y con el descubrimiento de 1.911 del virus del tumor aviario que producía sarcomas, hecho por Rous, se pensó nuevamente en la teoría viral en la cual en un principio se dijo, y en base a que cada tipo de tumor individual tenía sus propias características morfológicas y patrones de conducta, había un número infinito de virus oncogénicos y que cada tipo de tumor era causado por un tipo de virus oncogénico para todos los tumores y que dicho virus requería para producir los diferentes tipos de tumores, de un factor proteínico éste sí específico para cada tipo de tumor.

PRINCIPIOS DE LAS TEORIAS MODERNAS DE CAUSAS DE TUMOR- FUNDAMENTOS

No obstante las anteriores teorías, cualquier teoría moderna acerca de las causas de tumor debe satisfacer actualmente una serie de principios básicos derivados de la acumulación de conocimientos, de las propiedades, de la transformación de las células neoplásicas y su progenie y la más reciente información adquirida acerca de la inducción tumoral artificial. De acuerdo con lo anterior se hablará acerca de las teorías contemporáneas y sus principios fundamentales.

PRINCIPIOS

I- El primer paso en la transformación neoplásica es un fenómeno local presumiblemente afectando una célula simple. La masa tumoral resultante representa una clona derivada de la célula inicialmente alterada. Puesto que las nuevas propiedades neoplásicas adquiridas son transmitidas a las células hijas en la división celular, el cambio neoplásico es en efecto un proceso irreversible.

II- Cada especie de células en el cuerpo es capaz de sufrir transformación neoplásica, dando origen a las muy diferentes especies de tumores y cada especie de tumor puede engendrar verdaderos tipos; esta especificidad funcional y estructural aplicada a los varios tipos de tumor de acuerdo a sus tejidos de origen nos dice que cada tumor individual exhibe su propia morfología y patrón de comportamiento. Confirmación decisiva de esta especificidad individual ha sido recientemente obtenida por la demostración que cuando muchos tumores son inducidos por el mismo carcinógeno químico, en el mismo animal, afectando el mismo tejido, cada tumor produce un antígeno tumoral separado (esto no es aparentem

te aplicado a los virus-tumores inducidos los cuales tienen un antígeno común dependiendo del virus particular).

III-Tumores pueden ser inducidos de novo en tejidos previamente normales por agentes físicos (rayos x), sustancias químicas y/o sus metabolitos y por ciertos virus. (Tumores pueden originarse espontáneamente, pero no siempre es posible determinar cuando son estos inducidos espontáneamente en origen o resultando de la acción de insospechado carcinógeno en el medio ambiente o de un virus latente). Multiplicidad de agentes incitantes, y la posibilidad de desarrollo de tumores verdaderamente espontáneos debe de alguna manera ser eco para tender hacia cualquier teoría unificada de la causa tumoral.

IV- Aparte de los dos estados iniciación-promoción del proceso hay futuros cambios de una naturaleza irreversible que pueden ocurrir en la historia de la vida de un tumor tales como: a) La transformación de un tumor benigno a uno maligno. b) La pérdida de la dependencia hormonal, en un tumor el cual fue inicialmente hormono dependiente. c) La posibilidad de que un virus oncogénico específico desaparezca eventualmente del tumor inducido por el virus. e) El desarrollo de poliploidia en un tumor que fue originalmente diploidia. f) Pérdida de respuesta a ciertos agentes quimioterapéuticos a los cuales el tumor tuvo respuesta inicialmente. No todos estos cambios se desarrollan necesariamente en cada tumor; algunos de ellos ocurren tardíamente en el proceso de evolución por ejemplo después de trasplantes repetidos (es conveniente considerar el iniciación-promoción como propiedades hacia la propia o de la propia carcinogénesis y mirar sobre los otros cambios como post carcinogénicos en el proceso evolutivo). En resumen, el tumor se desarrolla en múltiples pasos graduales.

V- Sin embargo el cáncer es generalmente mirado como una enfermedad muy común, esto es solamente cierto por el número de personas afectado en la población. Cuando se considera más realísticamente en relación al número de células en riesgo, en respuesta a la acción carcinogénica, la transformación neoplásica es un fenómeno muy raro.

VI- Mientras no haya una definición satisfactoria de neoplasia, uno puede o debe eludir la noción simplificada de tasa de crecimiento excesivo como caracterización adecuada del comportamiento del tumor. No es de mucha ayuda el estrés autonómico como los cambios esenciales de neoplasia ya que el tumor de hecho, responde a muchos de los mecanismos homeostáticos del cuerpo. Quizas se haya llegado a la pre

sente a una definición de neoplasia " como un estado en el cual el mecanismo de control de crecimiento normal del tejido afectado está permanentemente alterado, permitiendo crecimiento progresivo por ejemplo sin encontrar un equilibrio en el crecimiento. En el caso de un tumor maligno uno puede ser más específico, y referirse a dos propiedades adicionales llamadas invasión del tejido adyacente y la capacidad de producir metastasis en otros lugares del cuerpo".

Los principios anteriores se refieren adelante como un compendio así:

I-Irreversibilidad del cambio neoplásico

II-Diversidad de tipos de tumor

III-Multiplicidad de agentes incitantes

IV- Proceso de pasos múltiples y progresivos

V- Rareza del evento

VI- Naturaleza patológica del cambio.

TEORIAS CONTEMPORANEAS DE CAUSA DE TUMOR:

A) TEORIA QUE CORRELACIONA LA ACCION DE VIRUS DNA ONCOGENICO CON LA DE CARCINOGENOS QUIMICOS Y FISICOS

Esta teoria esquematicamente mostrada en la figura 8 postula que las propiedades neoplásicas nuevamnete adquiridas están determinadas por un cambio en el genoma de una célula la cual podría originarse por:

a-Transmisión hereditaria

b-Como una mutación genética espontánea

c-Como una mutación somática inducida (carcinógenos físicos y químicos supuestamente actuando como mutágenos)

d-Por incorporación de partes del DNA oncogénico viral hacia el genoma celular

Esta teoría podría satisfacer cinco de las seis bases principales de neoplasia referidos anteriormente (I,II,III,V,VI) pero podría requerir otros factores para explicar el IV. (En terminología genética - ello podría explicar los cambios genotípicos pero requeriría otros factores para explicar la expresión fenotípica del cambio).

En el esquema anterior se implican o sacan algunos colorarios a saber:

1- Alguna clase de correlación existiría entre la capacidad de un agente para producir mutación genética en organismos bajos y acción carcinogenica en organismos más altos.

2- Mientras el proceso inicial de transformación neoplásica podría ser rápido (instantaneamente en el caso de un cambio mutacional y posiblemente involucrando un ciclo mitótico, y de incorporación del DNA viral dentro del genoma , en el caso de oncogénesis viral), la expresión fenotípica (promoviendo la acción) actuaría lentamente para dar

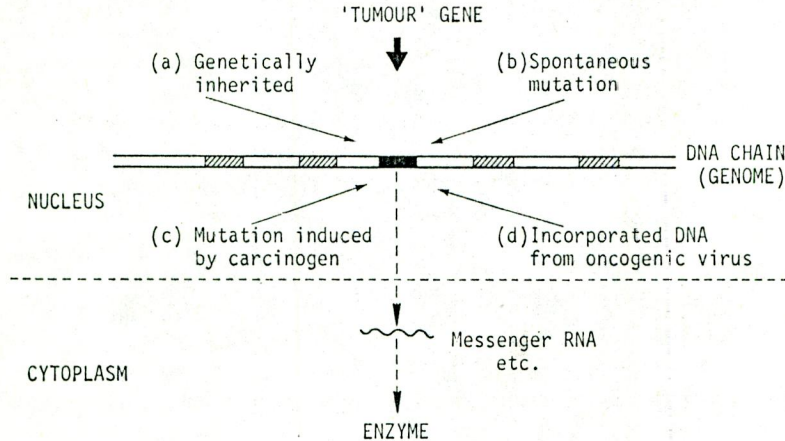


Fig. 5. 1. Scheme 1: Mechanism of tumour induction through a change in the DNA composition in the cell nucleus.

5.3.1 *A theory to correlate the action of oncogenic DNA viruses with that of physical and chemical carcinogenesis*

un largo período latente de carcinogénesis.

3- Tumores múltiples de puntos independientes de origen, ocurrirían más comunmente por virus que por acción carcinogénica, ya que solamente una pequeña proporción de mutaciones físicas o químicas son semejantes a las producidas por la neoplasia.

4-La transformación neoplásica podría ser producida in vitro por acción física, química o viral.

Finalmente la espectación sobre la base del presente esquema y pudiendo hacerse la transformación neoplásica in vitro, ha sido completamente sustentada con virus (Vogt y Dulbecco 1.960- Sachs y Medina 1.961), con X irradiación (Boreck y Sachs 1.967) y con carcinógenos químicos (Berwald y Sachs 1.965-Shen y Heildelberg 1.961).

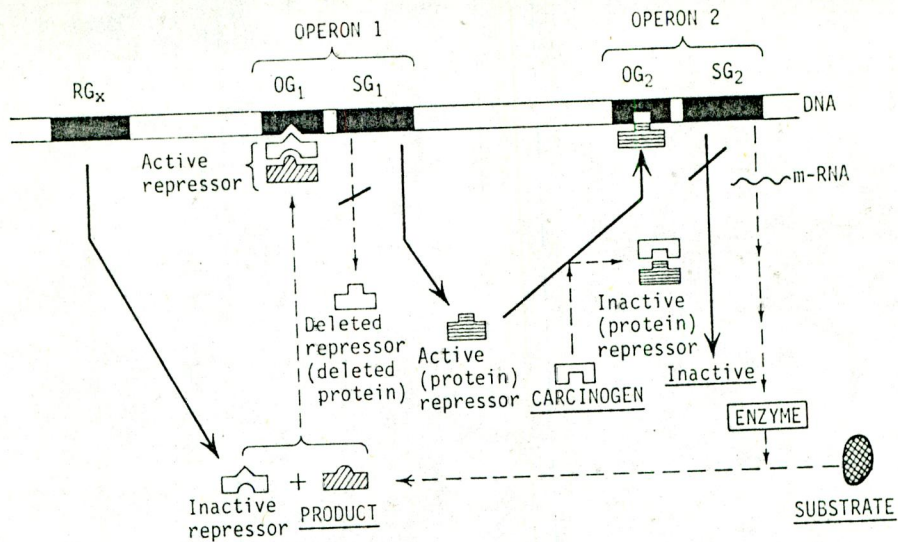
En conclusión el esquema presentado aquí serviría como la base para una relativamente simple teoría total abarcadora de causa tumoral satisfaciendo más de los requerimientos dichos anteriormente y relacionados con el comportamiento neoplásico. Para el hecho de la existencia de virus RNA no es suficiente este patrón.

B) ESQUEMA TEORICO BASADO SOBRE EL DESORDEN DEL MECANISMO DE CONTROL DE LA TRANSCRIPCION GENETICA

El termino "irreversible" en conexión con la conducta de una célula viviente, es generalmente usado en un consenso más pragmático que absoluto, como se refiere por ejemplo al desarrollo ontogénico de los varios organos de un organo fertilizado, o la diferenciación de las células madres del organismo adulto dentro del músculo, hueso, células sanguíneas, epitelio de la piel etc. en efecto, no hay ningún cambio en la información genética comprometido aquí, o segregación de genes, dado que todas las células maduras poseen el complemento completo de los genes presentes en el huevo fertilizado. Así la diferenciación depende de la acción de ciertos genes específicos.

De acuerdo con la teoría de Jacob y Monod (1.961) la diferenciación es regulada a nivel del material genético por conexión o desconexión de genes específicos en respuesta a cualquier estímulo exógeno (inductor) o un producto final de una vía biosintética intracelular. La sugestión de que la neoplasia podría resultar de un desorden patológico en el mecanismo de control. Tal es la base de la teoría y las causas de tumor propuesta por Pitot y Heildelberger (1.963), Fig.9.

Esta adaptación especulativa de un modelo, originalmente designado para el control genético normal, para considerar la conducta neoplásica, -



RG = Regulator gene
 OG = Operator gene
 SG = Structural gene

———— = normal gene activity
 - - - - = gene activity in presence of carcinogen

Fig. 5.3. Scheme 3: Mechanism of tumour induction through derangement of the control mechanism of genetic transcription.

sirvió como una posible manera de explicar el fenómeno de la supresión proteica durante la carcinogénesis química (Miller y Miller 1.953). De acuerdo con la referencia es aceptado en biología que un agente debe combinar o reaccionar con uno de los componentes de la célula viviente en orden a producir un efecto patológico. Fue así que el estudio del metabolismo de carcinogénesis in vivo tuvo dos objetivos: a- Determinar si los carcinogenicos conocidos actuaban como tales o tenían primero que ser metabolizados hacia algún compuesto reactivo y específico. 2- Descubrir cuales fueron los componentes del cuerpo con los cuales los carcinógenos o sus metabolitos reaccionaban químicamente. De los metabolitos identificados de los carcinogenos químicos, la mayoría probaron ser producto de detoxicación, no teniendo presumiblemente ninguna relevancia en la acción carcinogénica de los compuestos originales. Cuando los ensayos fueron hechos para minuciocear los sitios químicos de acción de los carcinogenos y/o sus metabolitos en los tejidos, se obtuvieron dos diferentes grupos de resultados. Los carcinógenos químicos y altamente reactivos (por ejemplo los agentes alquilantes) podían combinarse in vivo con todos los tipos de constituyentes celulares y tisulares incluyendo proteínas y acidos nucleicos. Los carcinógenos menos reactivos (compuestos aminoazo, hidrocarburos aromáticos policíclicos), hubo evidencia de: 1- Unión con proteínas distintas electrofóreticamente confinadas a aquellos organos en los cuales los agentes actúan carcinogénicamente y 2- Unión con acidos nucleicos. Después de la administración continuada y por largo tiempo de los carcinógenos, la capacidad por la ligazón hacia las proteínas no fue observada. Lo que fue interpretado que la proteína particular puede ser suprimida por la célula y que la detención de la proteína es por ende un paso esencial en la transformación neoplásico es decir, en el proceso neoplásico.

De acuerdo con la teoría original de Jacob y Monod la síntesis de las proteínas en la vida celular (todas efecto de las manifestaciones específicas de actividad celular) normalmente dependen de un circuito genético intrínseco involucrando:

1- Genes estructurales que codifican RNAm (transcripción) el cual dirige la síntesis de proteínas específicas en el citoplasma (traducción o traducción).

2- Un operador el cual en estado de derrepresión permite la transcripción de los genes estructurales pero en la condición represada, los previene .

3-Un gen regulador cuyo producto por combinación con el operador causa más tarde la represión.

Para explicar la inducción tumoral por carcinógenos químicos sobre la base de delección de proteínas, Pitot y Heildelber 1.963, propusieron un esquema en el cual el producto de un gen estructural se asumía que tenía una proteína activa represora capaz de interactuar con el operador de un diferente operon previniendo entonces la transcripción posterior. Fig 10.

En este esquema el carcinógeno o metabolito activo se combina con la proteína represora del operon 1 y causa su inactivación, conduciendo a la derrepresión de OG2 y la transcripción subsecuente de sus genes estructurales. El producto enzimático final (E) de la reacción de catálisis tardía cuyo producto (P) se combina con el represor inactivo hacia OG1, causando su inactivación. Tan pronto como P está presente, el operon 1 permanece represado, su producto llega a ser borrado de la célula y el operon 2 continúa la codificación de la enzima E. Este esquema asume que E es la responsable para la perpetuación del crecimiento de la célula, tanto que su ausencia en la célula normal restringe su crecimiento. Sobre la división celular, algunos de las E son pasadas a cada célula hija explicando ahora el crecimiento ilimitado que puede ser perpetuado de una generación a la próxima sin postular un cambio permanente en el material genético. Este esquema también trata de explicar como una célula tumoral puede revertir hacia atrás, a una normal: a- Por inactivación de la enzima E o b- por remoción del sustrato sobre el cual la enzima actúa; o c- por reactivación del operon 1 .

Las críticas a los esquemas descritos pueden resumirse:

1- Puesto que la derrepresión solamente permite el funcionamiento de genes inactivos, la aplicación del modelo de Jacob y Monod para la causa tumoral implicaría que los cambios patológicos en la neoplasia son simples propiedades fisiológicas despertadas. Pero esto explicaría difícilmente las propiedades patológicas nuevamente adquiridas tales como invasión destructiva del tejido adyacente por un tumor maligno o la mayoría de las otras propiedades de la malignidad.

2- Puesto que la derrepresión normalmente dota a una célula (con previa activación) con forma adicionales de actividad- expresada por la célula y el tejido por un alto nivel de diferenciación- es difícil explicar por que en el caso de las neoplasias el patrón general es el de un bajo nivel de diferenciación.

3- No obstante si el esquema explicara hipotéticamente como operan los

carcinógenos químicos no podría cubrir realmente con los carcinógenos físicos, mientras que los virus carcinógenos no podrían ser explicados excepto por explicación muy artificial.

C) ESQUEMA INMUNOGENICO DE CAUSA TUMORAL

La aplicación inmunológica al problema de la causa tumoral podría ser fácil de presentarse si el sujeto simplemente tuviese como base la premisa de que hay una reacción de anticuerpo persistente mucho después de que el estímulo (antigénico) ha dejado de actuar; este sistema podría hipotéticamente servir como modelo para explicar la irreversibilidad del proceso neoplásico. El razonamiento fundamental de la teoría inmunológica como causa tumoral puede resumirse como sigue:

Dos especies de antígenos relativos a la neoplasia han sido recientemente descubiertos: a-"antígenos tumorales específicos", distintivos para cada tumor individual con poca o ninguna reacción cruzada, la cual podría ser detectada en tumores inducidos químicamente. b-"antígenos tumorales asociados", en origen viral los cuales podrían ser detectados en tumores inducidos por virus y fueron específicos para los virus oncogénicos particulares y no para los tumores por sí. DE acuerdo con Prehm (1.964) esto fue indicativo de dos mecanismos independientes produciendo el mismo resultado final- el uno involucrando un nuevo genotipo, originado de un cambio endógeno en la célula transformada, y el mecanismo referido como "instruccional", el otro involucrando un cambio en el contenido informacional de las clonas anormales, por la introducción de virus extraños, y el mecanismo referido como "selección clonal".

Recordando su modo de acción, los carcinógenos químicos podrían hipotéticamente ejercer "presión selectiva" en uno de los dos caminos: a-el antígeno tumoral específico inducido facilitando el crecimiento de células tumorales preexistentes "durmientes" por interferencia con una respuesta inmune, o b- el carcinógeno químico por virtud de su gran toxicidad hacia células normales más que a células tumorales, o produciendo interferencia con los factores de control celular, facilitando la selección hacia el desarrollo de una masa tumoral creciente. Prehn favoreció más tarde el modelo de stress particular sobre el valor umbral del postulado de factores de control celular como determinantes críticos (a través de sus publicaciones él expresó algunas dudas acerca de la validez de la teoría).

La evidencia de la literatura en soporte de su teoría incluyó:

1- El desarrollo de antígenos tumorales específicos en tumores inducidos químicamente.

2- La habilidad de carcinógenos químicamente para deprimir la respuesta inmune de un animal.

3- La gran toxicidad de carcinógenos químicos por células normales - más que por células tumorales.

4- La habilidad de carcinógenos químicos para ligar in vivo con proteínas-supuestamente deprimiendo los factores de control celular.

Un nuevo ángulo a la teoría inmunológica de carcinogénesis - generalmente referido por el término "inmunosupervivencia"- postula que la mayoría de las células tumorales inducidas por carcinógenos químicos o físicos o virus oncogénicos, son destruidos en el cuerpo por los antígenos tumorales específicos, y que solamente aquellas células tumorales las cuales escapan a tales causas de inmunosupervivencia causan el desarrollo de tumores de crecimiento progresivo (Good y Finstad 1.969). La teoría requiere sin embargo, ciertas condiciones básicas por lo cual hay de hecho pocas o cualquier evidencia capaz de soportarla (Prehn 1.971).

D) TEORIAS VIRALES RNA

La acción de los virus oncogénicos puede ser considerada de los siguientes modos:(Fig.11)

1- La teoría "clásica" en que el virus RNA es una especie de RNA patológico, de origen extrínseco el cual llega a ser trasladado hacia enzimas específicamente codificadas (patológica) la cual entonces es responsable del comportamiento neoplásico.

2-La posibilidad basada en la capacidad de un virus para inducir, por transcripción invertida, la formación de un provirus DNA complementario en la célula infectada, llegando a ser incorporada más tarde en el genoma celular.

3- La posibilidad, algunas veces referida como teoría oncogena, que los virus oncogénicos en la forma de partículas C incompletas están presentes en la mayoría de las células, si bien llevando la información genética a la neoplasia, son por si mismo ineficaces, requiriendo alguna forma de "activación" para expresar sus propiedades oncogénicas.

E) NUEVOS CONCEPTOS BASADOS EN CAMBIOS DE LA MEMBRANA BASAL

Durante largo tiempo ha sido sospechado que algunas de las propiedades de malignidad pueden estar asociadas con fenómenos de la superficie celular. De acuerdo a una teoría (Coman 1.44-1960), la pobre adhesividad de las células, resultaba de una deficiencia de calcio en la membrana celular superficial, fue responsable de la capacidad de las células - para invadir los tejidos adyacentes. Más que la adhesividad fue el descubrimiento de "pérdida de contacto de inhibición" de células malignas

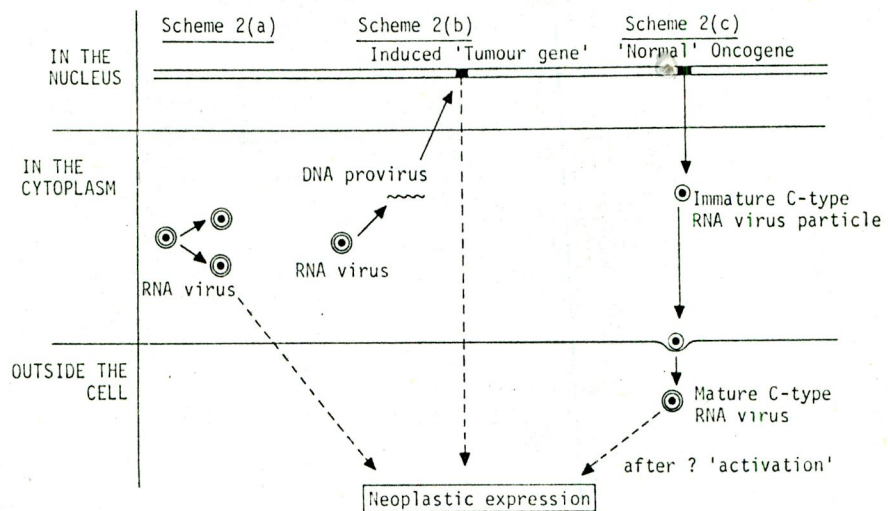


Fig. 5.2. Scheme 2 (3 variants): Mechanism of tumour induction by RNA viruses.

5.3.2.1 The 'classical' concept: oncogenic RNA viruses as pathological m-RNA of extrinsic origin

creciendo en cultivo de tejidos. Con esto fue posible determinar un cam bio claramente reconocible en el comportamiento celular resultando de - alteraciones inducidas artificialmente en la membrana superficial. Se tiene que muchas observaciones señalan la posibilidad de que en último análisis el cáncer sea una enfermedad de membrana. Al recordar que las características de la célula cancerosa son una disminución de adhesividad, casi siempre aumento de las cargas negativas repulsivas de superficie, pérdida de inhibición de contacto, nuevos antígenos unidos a la membrana y trastornos de los complejos de unión intercelular (Aber combrie y Ambrose 1.962; Curtis 1.967; Macnutt y col. 1.971). Lovestein 1.969 ha supuesto que en la transformación cancerosa existe un trastor no de la información a través de uniones celulares y entre células, y que la desaparición de esta señal es la base de la pérdida de control de crecimiento. La índole de la señal intercelular no está muy clara pero pudiera ser de tipo electroquímico generada por iones unidos a la membrana (calcio como se dijo anteriormente). Las alteraciones de la membrana pudieran no limitarse simplemente a la superficie celular si- no también afectar todas las membranas de los organitos, y explicar mu chas de las anomalías bioquímicas observadas en células transformadas y cancerosas. Como es bien sabido, las membranas son redes constituidas por lípidos, proteínas y lipoproteínas. Se han sintetizado según el có digo genético de la célula. Por lo tanto, es tentador suponer que al- guna alteración genética o epigenética en la célula altere la síntesis de la membrana y confiera a la célula atributos anormales paracterísti cos de la transformación neoplásica. Fig. 12.

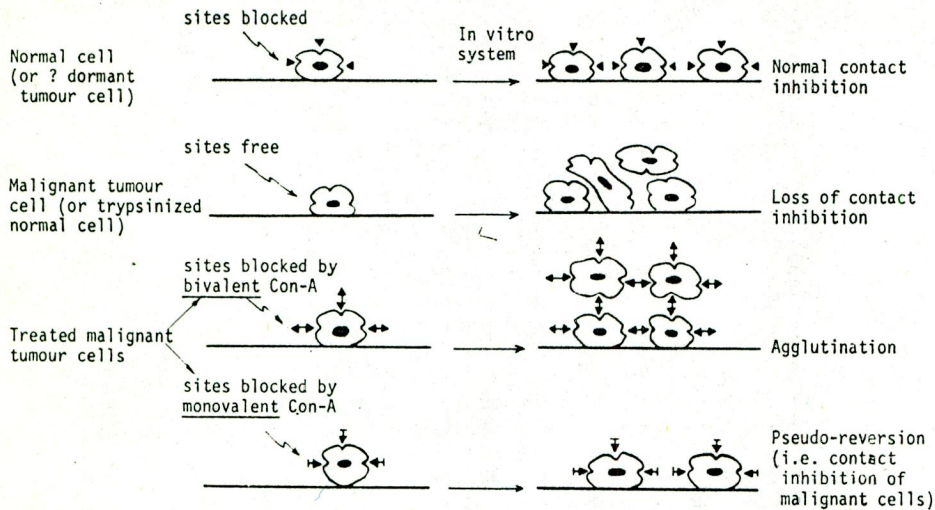


Fig. 5.4. Scheme illustrating possible mechanism of malignancy (invasion).

BIBLIOGRAFIA

- 1- FREDERICK F. BECKER, Editor. Cancer a comprehensive treatise I
Etiology: Chemical and Physical carcinogenesis. 1.975.
- 2- I. BERENBLUM. Carcinogenesis as a biological problem. 1.974.
- 3- E.GRUNDMANN. Special Topics in carcinogenesis. 1.974.
- 4- PIETRO BUCALOSSI, UMBERTO VERONESI, NATALE CASCINELLI Editors.
Chemical and viral oncogenesis Volume 2. 1.974
- 5- HAROLD A. HARPER. Physiological chemistry. 1.967
- 6- J.S.THOMPSON y M.W. THOMPSON. Genetica medica. 1.968
- 7- WYNDER-RAUSCHER. Etiologia del cáncer. Seminarios de oncología
1.977.
- 8- STANLEY L.ROBBINS. Patología estructural y funcional.1.975.
- 9- W.A.D. ANDERSON y JOHN M.KISSANE Edited by. Pathology. 1.977
- 10- H.HUGH FUDENBERG, DANIEL P. STITES, JOSEPH L CALDWELL y J.
VIVIAN WELLS. Inmunología clínica. 1.978.
- 11- I.BERENBLUM Editor. Carcinogenicity Testing.1.969.
- 12- P.SHUBIK, D.B.CLAYSON y B.TERRACINI Editores. The Quantificaton
of Environmental Carcinogens.1.970.

I / 295 / 1980

- Carcinogenesis Ver Neoplasmas
- Química
- farmacología
- Virus
- Radiación
- Inmunología

Instituto Nacional de Cancerología



INC002603