



Escuela Nacional de Estudios Profesionales

IZTACALA U. N. A. M.

**GENETICA DE LAS LESIONES NEOPLASICAS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**GIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

**YOLANDA JUAREZ PULIDO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pags.
PROLOGO	1
INTRODUCCION	4
I CITOLOGIA	9
Organelos	11
Inclusiones	19
Mitosis	23
Ciclo celular	26
II QUIMICA Y MECANISMOS DE LA GENETICA	28
Historia	29
Acidos nucleicos	32
Gen	35
Multiplicación del material hereditario	37
Código genético	40
Decifrado de la clave genética	43
Transmisión de la información genética	45
Regulación de la síntesis de proteínas	50
III DIFERENCIACION CELULAR	58
Características de la diferenciación celular	60
Procariotes y eucariotes	65
Herencia de la diferenciación celular	70
Mantenimiento de la diferenciación celular y tisular	72
Patología de la diferenciación celular	75
Transformación celular	80
IV GENERALIDADES DE LAS LESIONES NEOPLASICAS	87
Concepto de cáncer	87
Etiología	88
Patogénia	110
Clasificación de acuerdo al comportamiento biológico	120
Composición y estructura	123
Crecimiento	126
Autonomía celular	132
Fisiología	134
Bioquímica	134
Metástasis	134
Modelo clásico	137

V RELACION DE GENETICA Y CANCER	144
Mutaciones genéticas	145
Herencia	152
Virus	156
Alteraciones en el control del organismo	164
VI SISTEMA INMUNITARIO	169
VII DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CANCER ORAL	175
Historia clínica	178
Lesiones primarias	179
Factores predisponentes	181
Signos y síntomas	183
Diagnóstico citológico e histopatológico	184
COMENTARIOS	192
CONCLUSIONES	195
GLOSARIO	197
BIBLIOGRAFIA	210

## Prologo

La genética en nuestro medio sigue siendo por muchas razones, insuficiente y las generaciones médicas que se les ofrecen cátedras sobre genética humana, tienen conocimientos superficiales sobre el tema. Es por ello, que deseando despertar la motivación de mis compañeros hacia esta ciencia, les doy un panorama en el que trato una parte de lo que constituye la genética.

He querido elaborar este tema, por el hecho de ver que es necesario tener los conocimientos básicos sobre la ciencia de la herencia que es la genética, puesto que tiene relación con la medicina, y es, éste campo en donde nos desenvolvemos.

Se inicia ésta tesis con citología, siendo la intención el reforzar los conocimientos acerca de éste tema para poder llegar a tener una mejor comprensión del comportamiento que se lleva a cabo en una célula alterada, en este caso una célula cancerosa.

Se relaciona la genética y el cáncer; queriendo demostrar la dependencia que tiene una de la otra, planteando datos que no dejan de ser tentadores para pensar que las causas que se exponen para justificarlos son lógicas.

Se asocian estos dos campos porque considero que la genética y su relación con las lesiones neoplásicas

sicas son materia rica para elaborar estudios; así por ejemplo uno de estos hallazgos que considero de los -- más importantes en los últimos años es, la aportación que ha dado la genética contemporánea en la metodolo-- gía que permite observar el proceso de transformación de una célula normal a una célula cancerosa, mediante la incorporación de material genético de los virus al material genético celular. Por lo tanto aún hay mucho por investigar sobre este campo, claro que en nuestro medio no existe la tecnología adecuada para poder profundizar como se quisiera e iniciar estudios sobre las contribuciones que la genética brinda para ayudar al conocimiento del cáncer

En esta tesis es la intención el hacer un análisis y dar a comprender el problema actual del cáncer que plantea una evidencia bastante grande de que existe gran cantidad de virus que pueden producir cáncer, y que hay cánceres humanos en los que está implicado un virus, y se está trabajando sobre esto para poder aislar y controlar el virus; y así habría menos dificultad en la búsqueda de un tratamiento eficaz en contra de él.

Teorías sobre el origen del cáncer como la que lo explica por acción sobre las células de sustancias químicas irritantes; la que atribuye el cáncer a los virus; la teoría genética, o la teoría hormonal dan -- una explicación muy particular, siendo probable que -- sea única la causa del cáncer, y que en ella desempe--

ñen una función muy importante los virus. Existe la posibilidad de que, en un momento dado, el material genético del virus se haya incorporado al material genético celular transformando su metabolismo y por lo tanto su estructura y función, prosiguiendo esta información alterada a toda su descendencia celular. La transmisión de las características de malignidad de una generación celular a las subsecuentes sugiere que en el proceso está involucrado el material genético.

Reafirmando mi decisión por la cual quise elaborar este trabajo es querer propagar a nivel médico las posibilidades y aplicaciones que nos ofrece la genética en el campo de la medicina, en este caso lo hago en relación con las lesiones neoplásicas, esperando llegar al objetivo de mi trabajo.

## Introducción

El cáncer es un complejo de enfermedades y los diversos tipos tienen diferentes relaciones causales. - Una lista reciente con la clasificación de más de cien clases de cáncer humano involucra a varios tejidos en diferentes formas. Sin embargo, todas las variedades -- presentan características de distribución, o metástasis que ocurren en el cuerpo de la víctima. A pesar de la - multiplicidad de los factores conocidos que indican cam bios cancerosos en las células, las alteraciones químicas básicas en las células pueden ser comparables. Los numerosos factores inductores pueden tener relevancia - solamente en el momento de la inyección de tumores.

Se han desarrollado históricamente dos teorías - para relacionar el origen del cáncer basadas en principios biológicos fundamentales: 1) la teoría de la muta ción somática y 2) la teoría del virus; que no se exclu yen mutuamente y ambas tienen implicaciones genéticas y moleculares. Las investigaciones sobre los virus bacterianos demuestran que pueden inducir cambios cromosómicos y muchos actúan como portadores de material genético de una célula a otra. También se ha demostrado que - los virus incluyen en un proceso básico en el problema del cáncer, el de la división celular. Estas dos teo -- rías pueden reunirse para la dilucidación de la mecánica del origen del cáncer.



Básicamente la teoría de la mutación fué presentada por Vries en 1901. La sugestión de que el cáncer - podía ser causado por mutación en las células somáticas apareció inmediatamente y estas ideas han persistido - desde ése tiempo. En 1914, Boveri publicó un artículo - titulado "El origen de los tumores malignos" en el cual relacionó al "complejo cromatínico" con el origen del - cáncer. Poco se sabía entonces acerca de los carcinóge- nos (substancias que causan el cáncer) y el cáncer fué- considerado como una enfermedad "espontánea". Boveri -- postuló que la "mitosis errónea" en una célula somática podía provocar que los cromosomas de la progenie celu- lar fuesen anormales o "mutilados". No pudo demostrar - la irregularidad cromosómica, pero observó un anillo de cromatina alrededor del interior de la membrana nuclear en las células cancerosas. Estas características conti- núan siendo sumamente útiles para la diagn<sup>o</sup>s<sup>i</sup>s microscó- pica del cáncer.

En los siguientes 15 años, la teoría de la muta- ción somática tuvo pocos seguidores. En 1927, Müller de- mostró que los rayos X inducen mutaciones, y al año si- guiente, K.H. Bauer sugirió que los agentes mutagénicos son también carcinógenos al producir mutaciones en las- células somáticas. En 1929, Bauer modificó la teoría de Boveri, descartando a los cromosomas mutados o mutila- dos en favor de una mutación "invisible" (mutación de - punto) a nivel molecular. Muchos investigadores más re- cientes, particularmente C. D. Darlington (1964), elabo

raron la teoría de la mutación somática para explicar el origen del cáncer.

Ahora es evidente que los cambios neoplásicos son acompañados por alteraciones extensas de DNA celular. La mayoría de los agentes mutagénicos son también carcinógenos y la mayor parte ejercen su efecto sobre el DNA o los materiales intracelulares que son incorporados en el DNA. La inducción de tumores puede ser el resultado de modificaciones de genes directamente influenciados por las divisiones celulares anormales o por independizarse del control genético del núcleo sobre el citoplasma.

Ciertamente, los mismos materiales y mecanismos conocidos que gobiernan a la herencia están involucrados en la inducción del cáncer. Actualmente la teoría de la mutación somática es considerada por muchos investigadores como la explicación más probable del cambio radical en el esquema de crecimiento de una célula somática que puede preceder al cáncer. El cambio en sí mismo puede ser indicado por cualquiera de muchos factores tales como radiaciones ionizantes, rayos ultravioleta, sustancias carcinogénicas, intervención de un virus o cualquier otro mecanismo de disparo indefinido.

La teoría del virus fué primero propuesta en 1903 por un francés, Amadee Borrel, y el apoyo fuerte lo recibió desde hace unos cuantos años. Con el desarrollo reciente de técnicas y nuevos puntos de vista, los-

virus se han asociado definitivamente con varios tipos de tumores animales. Aún así, los virus son probablemente los agentes únicos involucrados en esos casos y quizá no son los agentes primarios en muchos de ellos.

El origen viral de algunas clases de cáncer se ha demostrado en animales experimentales y se sospecha frecuentemente o en realidad se demuestra en un tipo humano (linfoma) en Africa. El Dr. Wendel Stanley, que ganó el Premio Nobel por su trabajo sobre la cristalización del virus de mosaico del tabaco, está convencido del origen viral del cáncer. Mucha evidencia indirecta apoya este punto de vista. A los virus se les encuentra en todas partes en la naturaleza, aún en muchos lugares en que se podrían relacionar con crecimiento anormal. Los virus conocidos son más resistentes que las bacterias y pueden soportar el tratamiento usual con cloro en agua que se bebe, la congelación y otras medidas comunes que se utilizan para el control bacteriano.

Un virus-episoma puede servir como portador de material genético de una célula bacteriana a otra. Los virus son agentes causales de algunos tipos de cáncer así como de otros crecimientos anormales. Se ha encontrado que afectan la división celular y pueden tener así influencia directa e indirecta sobre la regulación celular.

En el II Simposium Internacional sobre el cáncer, celebrado en Barcelona, en julio de 1973, Melvin -

Calvin presentó una ponencia sobre oncogénesis química y vírica que aclara conceptos sobre la carcinogénesis; estos estudios permiten comprender mejor el fenómeno de la cancerización y, al mismo tiempo señalan la posibilidad de un tratamiento químico del cáncer mediante el uso de inhibidores enzimáticos específicos.

En el mismo Simposium, Willy trató de definir la función oncogénica de una serie de virus, partiendo del mecanismo determinante que los herpes virus parecen tener en el cáncer genital. Fiers presentó un modelo de gen que ofrece nuevas posibilidades a la interpretación del código genético, y Baltimore anunció el descubrimiento de una enzima capaz de transformar el ácido ribonucleico de los virus en ácidos desoxirribonucleico, lo cual ha venido a reforzar la hipótesis de que los virus pueden ser causas determinantes del cáncer en virtud de su acción sobre los ácidos nucleicos de la célula.

no un huevo, la mayoría tienen diferente forma. Las células pueden tener forma de columna, cubo, disco, pirámide, prisma, huso, estrella y otras. En cada caso, la forma de las células está determinada por las funciones para las que sirve.

Las células no solo varían de forma sino también de tamaño. Las células humanas miden en promedio 10 a 25  $\mu$  (micras). Estas no pueden crecer indefinidamente, hay un límite superior definido; se cree que el límite es gobernado por el volumen y la superficie de las células.

El protoplasma de una célula comprende tres clases de materiales: organelos, inclusiones y substancia amorfa.

## I CITOLOGIA

El cuerpo humano en el adulto se compone de más de 50 000 millones de células. Cincuenta millones de -- ellas mueren cada segundo y son reemplazadas en igual -- número. Las células que son semejantes en estructura y -- que cooperan para llevar a cabo una o más funciones son conocidas en forma colectiva como tejidos.

Se reconocen cuatro tipos de tejidos: tejidos -- epiteliales, cubiertas de superficies o células de re-- vestimiento interno; tejidos conectivos, que sostienen, unen o envuelven tejidos; tejidos musculares, que se -- contraen, y tejidos nerviosos, que son excitables o es-- timulantes. Los tejidos pueden organizarse en órganos.

Todas las células se componen de una materia vi -- viente llamada protoplasma. Este es una combinación de -- coloides y cristaloides, viscosa, casi transparente, -- que puede llevar a cabo actividades como movimiento, -- respuesta a estímulos externos, metabolismo y reproduc-- ción.

El exámen de toda célula revelará dos partes -- obvias del protoplasma celular; el núcleo y el citoplas -- ma. Si se compara la célula a un huevo, la yema repre-- sentaría el núcleo, la clara, el citoplasma y la delga-- da membrana bajo el cascarón, la membrana limitante o -- membrana plasmática. Aunque muchas células, especialmen-- te las que están libres o aisladas, son esferoidales co

mo un huevo, la mayoría tienen diferente forma. Las células pueden tener forma de columna, cubo, disco, pirámide, prisma, huso, estrella y otras. En cada caso, la forma de las células está determinada por las funciones para las que sirve.

Las células no solo varían de forma sino también de tamaño. Las células humanas miden en promedio 10 a 25  $\mu$  (micras). Estas no pueden crecer indefinidamente, hay un límite superior definido; se cree que el límite es gobernado por el volumen y la superficie de las células.

El protoplasma de una célula comprende tres clases de materiales: organelos, inclusiones y substancia amorfa.

## Organelos

Los organelos (organoides) son "organitos" de las células y exactamente como corazón, hígado, pulmones y otras estructuras semejantes en nuestro cuerpo -- son esenciales para la vida, así son los organelos componentes vitales de la célula.

**Membrana plasmática.** El límite externo de una célula se llama membrana plasmática o plasmalema, tiene un grosor aproximado de 90 Å, o .009 Å. El microscopio electrónico revela que el plasmalema tiene tres capas constituyentes de la membrana unitaria. Las capas densas externa e interna está compuesta de proteínas y la media de grasa (lípidos). La membrana celular es semipermeable, y controla osmóticamente los cambios entre la célula y el medio que la rodea. Normalmente la membrana forma un límite ininterrumpido para la célula. A veces hay rupturas locales debidas a lesiones.

**Núcleo.** El organelo más prominente de la célula es el núcleo. Es un componente esencial de ella y se encuentra en todas las células activas excepto en el glóbulo rojo maduro. La forma del núcleo está en armonía con la forma de la célula, por lo tanto el núcleo puede ser esférico, en células redondas; ovalado, en células-cuboides o columnares o tener forma de cigarro puro, en células de fibras musculares lisas; la forma del núcleo puede cambiar cuando se altera la forma de la célula.



El cuerpo redondo que se tñe de color obscuro-localizado en el centro del núcleo se llama nucleolo. -- El nucleolo esta compuesto en su mayor parte por ácido-ribonucleico (RNA). Esta estructura es especialmente -- prominente en células juvenes. La mayoría de los cientí-ficos esta de acuerdo en que el nucleolo toma parte en-la producción de proteínas, así como en el metabolismo-del ácido nucléico. La cromatina y el nucleolo están -- suspendidos en la substancia fundamental, llamada cario-linfa.

El protoplasma del núcleo, está limitado por -- una membrana elástica, la membrana nuclear; que es a -- proximadamente 10 veces más ancha que la membrana celu-lar. Consiste de dos hojas, cada una mide  $75 \text{ \AA}$  de ancho están separadas por un espacio de aproximadamente 400 a 700  $\text{ \AA}$ . La membrana nuclear no es continua, está inte--rrumpida a intervalos para formar aberturas redondeadas llamadas poros nucleares, no se sabe si estos propor--cionan vías para el transporte de substancias entre el-núcleo y el citoplasma.

A veces, la hoja externa de la membrana nuclear se vuelve continua con la membrana de uno de los organe-los citoplásmicos que toma parte en la síntesis de pro-teínas, este organelo se llama retículo endoplásmico.

Centríolos. Los centriolos o diplosomas, están-localizados cerca del núcleo, en un área especializada-del citoplasma llamada centrosoma, o centro celular. --

Los centriolos de las células epiteliales secretoras pueden estar asociados a porciones del aparato de Golgi, en otros tipos de células, los centriolos pueden estar - alejados del aparato de Golgi. En tales casos, pueden encontrarse bajo la membrana limitante de la superficie libre.

Con el microscopio de luz, los centriolos aparecen como dos cuerpos teñidos intensamente, al estudiarlos con el microscopio electrónico, el centriolo se ve hueco y tubular. Mide aproximadamente 150  $m\mu$  de diámetro y 400  $m\mu$  de largo.

En el corte transversal, se nota que la pared está hecha de una sustancia densa en la que se localizan grupos de tres túbulos colocados longitudinalmente. Mientras que no se conoce(n) todavía exactamente en forma -- completa la(s) función(es) del organelo, muchos científicos creen que está(n) relacionado(s) con la actividad mitótica, el movimiento de los cilios o flagelos y el movimiento del citoplasma dentro de la célula (ciclosis).

**Mitocondrias.** La energía es esencial para el funcionamiento celular, de hecho se necesita energía para muchas actividades que ocurren en todas las partes de la célula durante su vida. La energía se deriva principalmente de las mitocondrias, organelos que se encuentran en la mayor parte de las regiones de todas las células.

Forma, tamaño y complejidad estructural de las mitocondrias, varía de célula a célula, éstas caracterís

ticas están relacionadas con las demandas metabólicas de la célula. A este respecto, funcionan en áreas de oxidación y almacenamiento o en otras en donde son necesarias fuentes de gran energía. La forma común es de redonda a ovalada, pero pueden ser irregulares en su contorno. La longitud suele ser de varias micras, aunque en células muy activas como las de epitelio de secreción puede llegar a 10 $\mu$ .

Al ver la mitocondria con el microscopio electrónico se ve que consiste de dos membranas separadas por un espacio de aproximadamente la misma anchura que las membranas. La membrana externa es relativamente lisa, pero la membrana interna se proyecta en pliegues o salientes internas, llamadas crestas. Las crestas, pueden estar colocadas en forma horizontal, oblicua, longitudinal o circular. La primera es la orientación más frecuente, el número de las crestas, así como la distancia a que pueden extenderse en cada dirección, es muy variable. En células muy activas las crestas están agrupadas en forma densa, los espacios de las crestas están llenos de sustancias que puede ser uniformemente granular o contener algunos gránulos grandes y oscuros. Algunos científicos creen que son partículas de calcio.

Aparato de Golgi. El nombre de Golgi se le da a un grupo de organelos que poseen formas intrincadas y diversas. A menudo se localizan cerca del núcleo y raramente más allá del cuerpo celular (masa celular principal).

Todos los elementos del aparato de Golgi se componen de membranas apareadas en forma simple y separadas por un espacio de 150 Å de ancho. Las formas de los componentes son muy variadas; su forma más común es la de placas o laminitas orientadas paralelamente, puede haber pequeñas esferillas o contorno irregular en los extremos de las placas, estas se desprenden y pasan al citoplasma. En otras ocasiones, particularmente en los epitelios secretorios activos las placas se dilatan y forman estructuras concavas llamadas cisternas.

Se han propuesto numerosas funciones para el aparato de Golgi, pero pocas se han confirmado. Se duda poco de que ayuda a formar secreciones que contienen proteínas y carbohidratos. Algunos biólogos creen que la proteína se forma en los ribosomas y se envía por los túbulos del retículo endoplásmico al aparato de Golgi con el que se continúa. En los componentes del aparato de Golgi se concentra el producto y se envuelve en forma de gránulos de secreción.

Reticulo endoplásmico. Este organelo consiste de diminutos túbulos llenos de líquido y limitados por una membrana llamados conductillos, cisternas o vesículas. En células muy activas productoras de proteínas, los conductillos forman una red muy extensa o retículo. El retículo endoplásmico está compuesto básicamente por dos estructuras: conductos (túbulos) y gránulos. Cuando estos últimos están libres se les llama ribosomas o polisomas. Si se ad

nieren a la membrana externa de los túbulos forman túbulos de superficie rugosa del retículo endoplásmico. Los túbulos a los que les faltan ribosomas son conocidos como retículo endoplásmico de superficie lisa.

Los ribosomas son ricos en ácido ribonucleico, de ahí el término granulos de RNA. El número de los componentes de este organelo aumenta durante la síntesis de proteínas. En períodos inactivos, el retículo endoplásmico puede reducirse a unos cuantos sistemas tubulares ramificados con grandes espacios entre sí. Los elementos del retículo pueden localizarse en cualquier parte de la célula. En algunos casos los componentes del retículo pueden continuarse con la hoja externa de la membrana nuclear, en otros -- pueden continuarse con la membrana limitante de la célula.

Lisosomas. Estos organelos son cuerpos limitados por una membrana simple. Aunque son irregulares en su contorno, son generalmente redondos u ovalados. Los lisosomas contienen enzimas digestivas poderosas que ayudan a la célula a destruir partículas extrañas incluidas en el citoplasma. Estos organelos pueden también evitar que las células secretoras produzcan demasiado disipando algunas de las secreciones. La muerte de ciertas células se acompaña de liberación de enzimas lisosómicas al citoplasma, lo cual produce autodestrucción (autólisis).

Microsomas. No todos los organelos se encuentran en toda célula. Algunos microsomas, por ejemplo, son carac

terísticos de riñón e hígado. A pesar de que son más pequeños, tienen la forma de algunas mitocondrias. Su estructura es diferente en tanto que solo tienen una membrana; ya que no hay membrana interna, no hay crestas. El centro del microsoma puede contener material cristalino, puede también descubrirse enzimas, pero sus funciones no han sido determinadas.

**Microtúbulos.** Son organelos pequeños, rectos y tubulares, a menudo de distintas longitudes, pueden localizarse en cualquier parte de la célula. En las células en división tienen una orientación definida y forman el sistema del huso. Sus funciones no se han definido en forma precisa; se sospecha que constituyen una estructura de sostén interna que ayuda a la célula a mantener su forma. En otros casos, se cree que ayudan a las células a cambiar forma o a moverse, se ha propuesto esta última función porque se ha observado que los microtúbulos pueden tener propiedades de contracción.

**Filamentos.** Son estructuras diminutas con aspecto de hilos de diferentes longitudes y circunferencias, que se encuentran en una diversidad de células. Las estructuras con aspecto de hilos de las células epiteliales se llaman tonofilamentos; de los fibroblastos, fibrillas citoplasmicas; de las células nerviosas, neurofilamentos y de las células musculares, miofilamentos.

Los tonofilamentos se encuentran en la mayor parte de las células epiteliales maduras y en desarrollo. Fue

den localizarse en cualquier parte de la célula, ya sea aislados o en haces. Son más prominentes y numerosas en zonas de adhesión (desmosomas) de las células. En regiones en -- que el epitelio está sujeto a presión, fricción y otras -- fuerzas, las capas superiores del epitelio pueden queratinizarse, en tales casos se cree que los tonofilamentos toman parte en la formación de una materia resistente parecida a la piel llamada queratina. En epitelios no queratinizados, se cree que los tonofilamentos proporcionan resistencia interna. Los filamentos citoplásmicos de los nervios y sus células de sostén sirven también, probablemente como estructuras de refuerzo. Los filamentos citoplásmicos (miofilamentos) de las células musculares están organizados en grupos de fibrillas (miofibrillas) que son los elementos que se contraen.

## Inclusiones

Las inclusiones están compuestas de sustancias como carbohidratos, proteínas, pigmentos, cristaloides, grasas, gas y otros metabolitos o material extraño que pueden estar presentes en forma transitoria o formar parte del conjunto de inclusiones normales de la célula, -- por lo tanto ni son vivientes ni están siempre presentes en la célula. Las inclusiones se demuestran como gránulos de secreción, lípidos (grasa), glucógeno y partículas cristalinas.

Inclusiones y organelos forman una suspensión coloidal en el enquilema. Enquilema, hialoplasma citolinfática, sustancia amorfa de la célula o sustancia citoplásmica, es simplemente ese material informe en el que los organelos y las inclusiones están suspendidos.

Gránulos de secreción. Productos glandulares que han sido formados por los ribosomas y dirigidos al aparato de Golgi para continuar su elaboración. Otros productos se sintetizan también en el aparato de Golgi. En muchos casos el material que va a secretarse es envuelto por el aparato de Golgi en forma de gránulos o vesículas limitados por una membrana y pasado al citoplasma.

El diámetro y la densidad de los gránulos de secreción de un grupo son variables. Las unidades más pequeñas están muy cerca del aparato de Golgi; las más grandes están cerca de la superficie secretora. La mayor parte de los gránulos son esferoides a excepción de los-



que están muy llenas, entonces se deforman. La liberación del gránulo de secreción desde la célula se lleva a cabo por rotura y fusión simultáneas de la membrana limitante de la célula en el punto de contacto entre esta y el gránulo de secreción, este método incluye la incorporación de la membrana del gránulo a la de la célula, de modo que la continuidad de esta última nunca se pierde. Ya que las células de una glándula no están todas en la misma fase de secreción el tamaño, la forma y la densidad de los gránulos difieren de célula a célula.

**Pigmentos.** Los que más se observan con frecuencia en el citoplasma de las células humanas son lipofucsina, melanina y hemoglobina. La lipofucsina es un gránulo de color amarillo o bronceado, que se encuentra en ciertas fibras musculares y nerviosas.

Los gránulos tienen forma irregular y varían de tamaño. La membrana que constituye su límite externo se adhiere firmemente al material que encierra.

La melanina es también un pigmento amarillo o pardo. Los gránulos de melanina se producen en células conocidas como melanocitos y a partir de estas células toman su camino a otras, como las de la piel y del iris del ojo. Los gránulos de melanina completamente formados son de ovalados a redondos y tienen aspecto muy denso al examinarlos con el microscopio electrónico.

La hemoglobina es el pigmento que se encuentra en el glóbulo rojo, está distribuido uniformemente en el gló

bulo sano y es su único componente.

**Lípidos.** La grasa (lípidos) es una inclusión que no se encuentra limitada por una membrana. Puede estar presente en la mayor parte de los diversos tipos de células. En las células que han sido bien preservadas y preparadas, las partículas de grasa se ven redondas y de textura homogénea. Las partículas de lípidos en tamaño son variables, ya que pueden coalescer con las adyacentes y acumularse. Las gotas de grasa a menudo están asociadas íntimamente a mitocondrias y se cree que funcionan como fuente de energía.

**Glucógeno.** Las partículas de glucógeno tienen forma irregular y pueden encontrarse individualmente o acumuladas en grupos de diferentes formas y tamaños. El gránulo de glucógeno puede tener una anchura de 150 a 300 Å. Cuando se les encuentra en grupos, pueden formar rosetas y se las llama partículas alfa. Las partículas independientes son llamadas partículas beta.

Los colorantes que contienen plomo intensifican el color del glucógeno, haciéndolo más conspicuo. Esta inclusión puede confundirse con los ribosomas libres y, a pesar de que hay diferencias de tamaño, la identificación positiva se determina de modo negativo; es decir la enzima ribonucleasa digiere ribosomas dejando tras sí glucógeno. En forma semejante, la amilasa digiere glucógeno, de modo que los polisomas se conservan.

**Partículas cristalinas.** Estas inclusiones se han observado con el microscopio de luz en diversidad de células. A aumentos obtenidos con el microscopio electrónico los cuerpos cristalinos se han descubierto asociados a muchos organelos (núcleos, retículo endoplásmico, mitocondrias, aparato de Golgi, lisosomas), y a inclusiones (gránulos de secreción), se han visto también libres en el citoplasma. No se han identificado la naturaleza exacta ni el papel del material cristalino. Muchos científicos creen que son proteínas. Las estructuras que se encuentran más a menudo son las que contienen hierro, probablemente tomado de la hemoglobina.

## Mitosis

Las células del cuerpo (células somáticas) aumentan de número o son reemplazadas si se lesionan o se gastan, por la división de células adultas. La división celular ocurre en todas las épocas de la vida desde la concepción hasta la muerte. La célula que se divide es llamada célula madre; las que resultan de la división son conocidas como células hijas; este proceso de división se llama mitosis. Incluye la división del núcleo (cariorinesis) y del citoplasma con los organelos y las inclusiones (citocinesis). La fase más importante de este proceso distribuye el material nuclear en partes iguales a las dos células hijas en forma de cromosomas. Este proceso ocurre en cuatro etapas: profase, metafase, anafase y telofase.

La profase, la primera etapa, es el período durante el cual el material cromático del núcleo se organiza en cordones largos, delgados y retorcidos. Mas tarde se vuelven cortos y gruesos; llevan los cromosomas. En el hombre se han identificado 23 pares diferentes. Cada cromosoma está hecho de dos mitades longitudinales llamadas cromátidas. Durante esta etapa la membrana nuclear y los nucléolos se vuelven cada vez menos prominentes hasta que finalmente desaparecen. Los centríolos si no se han dividido todavía lo hacen entonces y empiezan a emigrar hacia extremos opuestos de la célula (polos). Los microtúbulos aumentan de número y acaban orientados como husos entre los centríolos y con rayos astrales alrededor de ellos.

En la metafase los cromosomas se alinean a lo largo en el centro de la célula (placa ecuatorial) donde se separan longitudinalmente de modo que corresponde una cromátide de cada cromosoma a cada mitad de la célula.

La anafase es el período en el que las cromátides se mueven hacia sus respectivos polos. Por lo tanto, 46 - cromátides emigran hacia un extremo de la célula y 46 hacia el opuesto.

La telofase es la etapa en la que los cambios sufridos en la profase por cromatina y cromosomas se invierten. Es decir, las cromátides pasan ahora de ser estructuras cortas y gruesas a cordones largos y finalmente a material cromatínico. Los nucleólos reaparecen, así como la membrana nuclear. Por lo tanto, el núcleo es restaurado a su estado original. El huso y los sistemas astrales se desorganizan.

La citocinesis es la etapa final e incluye la formación de una membrana celular en la región de la placa ecuatorial. La formación del plasmalema en este sitio divide al citoplasma, los organelos y las inclusiones en dos partes. Esto completa la actividad mitótica. Las dos células hijas empiezan ahora a crecer y duplican las cromátides complementarias de modo que cuando alcanzan la madurez cada cromosoma está hecho de dos cromátides.

Por la exposición de la actividad mitótica, puede verse que las células hijas tienen el mismo número de cromosomas.

mosomas que la célula madre. De las células "en reposo" que no están en actividad mitótica, se dice que están - en interfase.

## Ciclo celular

Si bien la mitosis es la manifestación visible de la división celular, existen otros procesos que no son fácilmente visibles al microscopio y que desempeñan un papel fundamental en la multiplicación celular. Nos referimos principalmente a la fase durante la cual ocurre la duplicación del DNA, que sabemos que es el componente fundamental de los cromosomas.

Este proceso sólo puede ser bien estudiado después de la introducción de precursores radiactivos y utilización de métodos bioquímicos y radioautográficos. Se comprobó entonces que la duplicación del DNA ocurre en la llamada interfase, momento durante el cual no se observan fenómenos visibles de la división celular. Esta alternancia de mitosis e interfase ocurre en todos los tejidos cuyas células son renovadas, recibe el nombre de ciclo celular. El estudio detallado del ciclo celular nos muestra que está dividido en dos partes o etapas principales: la mitosis, que se subdivide en las cuatro fases ya descritas, y la interfase. Esta se subdivide a su vez en tres subfases llamadas  $G_1$ , S,  $G_2$ .

La fase  $G_1$  es generalmente aquella en la cual las células que acaban de dividirse y que no sufren nueva mitosis permanecen hasta iniciar otro ciclo mitótico. En consecuencia su duración es variable. En esta fase ocurre la síntesis del RNA, de las proteínas y la recuperación del volumen normal de la célula que fué reduci

da a la mitad en la mitosis. En los tejidos de renovación rápida, cuyas células están constantemente en reproducción y degeneración, la fase  $G_1$  es corta. Así ocurre, por ejemplo, en el epitelio que reviste el intestino delgado, que en el hombre se renueva cada período de 2 días. Otros tejidos presentan una renovación celular más lenta como en el caso de la epidermis (20 días) o del testículo (70 días). Finalmente, hay tejidos cuyas células se reproducen raramente, como en el músculo, o no se reproducen como las neuronas del tejido nervioso.

Durante la interfase, además de la síntesis de DNA, ocurre otros procesos importantes tales como: 1) producción y almacenamiento de energía que puede ser usada durante la mitosis; 2) reproducción de los centriolos; 3) síntesis de macromoléculas que formarán los microtúbulos durante la mitosis.

Por lo tanto se puede decir que la duración de la fase  $G_1$  (o presintética) es variable, ya que depende de la frecuencia con que las células de un tejido se dividen. La fase S, durante la cual puede ocurrir la síntesis de DNA, dura aproximadamente 8 horas. La fase  $G_2$ , más la mitosis, oscila entre 2 y media a 3 horas.



## II QUIMICA Y MECANISMOS DE LA GENETICA

La especificidad estructural, funcional y biológica de una célula, en cualquier momento de su historia natural, está dada por el conjunto de moléculas proteínicas, enzimáticas o estructurales, presentes en esa célula en ese momento. Por lo tanto, el proceso indispensable por el cual los organismos adquieren sus características es la síntesis de proteínas específicas. Entre las realizaciones fundamentales de la biología molecular en los últimos tiempos, en lo referente al complejo de biosíntesis de proteínas, se encuentra la demostración de que diferentes moléculas de ácidos nucleicos desempeñan un papel fundamental en este proceso.

Esta hipótesis se derivó de la demostración de que la única molécula capaz de introducir nueva información genética en microorganismos durante el proceso llamado de transformación, es el ácido desoxirribonucleico (ADN).

Desde entonces, todo el complejo proceso de la biosíntesis de proteínas ha quedado inseparablemente ligado a los estudios de ácido nucleico y la manera como ellos almacenan, transfieren y regulan la información genética.

## Historia

La explicación más antigua de cómo era cedida - la información genética de padres a hijo fué hecha por Hipócrates quien consideró que los caracteres hereditarios residían en cada una de las partes del individuo - como pequeños corpúsculos, los cuales de alguna manera podrían ser cedidos a los órganos genitales en el momento de la reproducción para ser transferidos a los organismos hijos y de esta manera transferir la información genética a estos últimos.

Sin embargo, poco después Aristóteles contradujo la teoría de Hipócrates y afirmó además que la generación espontánea era posible; que de rocas, de polvo, de arcilla, de suciedad, de lodo, era posible originar formas vivientes tan complejas como ratones, ratas y -- aún hombres. La fuerza intelectual de Aristóteles predominó durante 20 siglos, esterilizando el sentimiento -- biológico y dando origen a creencias tan absurdas como la posibilidad de que algunos embarazos normales pudieran producir animales de especies diferentes a los padres, o bien a la posibilidad de apareamiento entre especies diferentes dando lugar a la generación de monstruos.

Fué Darwin, el gran pensador inglés, quien volvió la genética a cauces más o menos normales, haciendo una reenumeración de la teoría hipocrática, afirmó que cada una de las células de un organismo poseía un peque

No granillo de información, las gémulas, las cuales en el individuo adulto, pasarían a la circulación y se acumularían en los órganos sexuales. En el momento de la fecundación, todas éstas gémulas unidas pasarían al huevo originando un individuo de gran semejanza con los padres que lo procrearon.

Sin embargo, la hipótesis de las gémulas no era satisfactoria y fué fácilmente sustituida por la del homúnculo. Esta se basó en la observación de un investigador, con buena imaginación y muy mal microscopio, quien supuso la existencia dentro de cada espermatozoide de un pequeño hombrecillo ya perfectamente constituido, cuyo crecimiento se iniciaba después de la fecundación y no tenía más que crecer para adquirir todas las características de un individuo adulto.

Cuando la presencia del homúnculo pasó del espermatozoide al óvulo, se dió origen a la idea de que todos los individuos humanos que habían existían o iban a existir, habían sido preformados en el momento de la creación por Dios en los ovarios de Eva.

La genética volvió a la ruta científica con los experimentos de Mendel, y a pesar del gran período de tiempo durante el cual sus descubrimientos permanecieron ignorados, puede afirmarse que desde entonces la evolución del pensamiento genético ha sido prácticamente tumultosa y ha concluído con el establecimiento de que la cesión de la información genética comprende tres

procesos fundamentales:

- La replicación del material genético
- La transcripción de la información genética
- La traducción de la información genética para dar lugar a la síntesis de proteínas específicas.

## Acidos Nucléicos

El concepto de que la información genética es transferida por moléculas de ácido nucleico, en vez de por moléculas de proteínas surgió gradualmente.

A pesar de los rápidos progresos logrados recientemente en nuestro conocimiento de muchas facetas de la genética bioquímica, nuestra comprensión de la organización molecular de los cromosomas, especialmente de los complejos cromosomas de plantas y animales superiores, es todavía muy incompleta.

Existen dos tipos de ácidos nucleicos: ácido desoxirribonucleico o DNA, presente en el núcleo y ácido ribonucleico o RNA presente en el núcleo y el citoplasma.

El papel fundamental en la determinación de la estructura específica de las proteínas que constituyen una célula, es desempeñado por el ADN. La molécula de ADN es una molécula lineal, extraordinariamente larga, que consiste en dos cadenas poliméricas enrollada una a la otra en una doble espiral; los monómeros que constituyen estas cadenas están formadas por cuatro tipos de desoxirribonucleótidos: d-adenina, d-guanina, d-citidina y d-timidina; dos purinas (adenina y guanina) y dos pirimidinas (citosina y timina), un azúcar de cinco carbonos, desoxirribosa y grupos fosfatos.

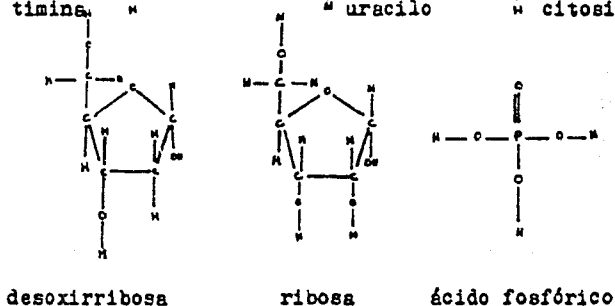
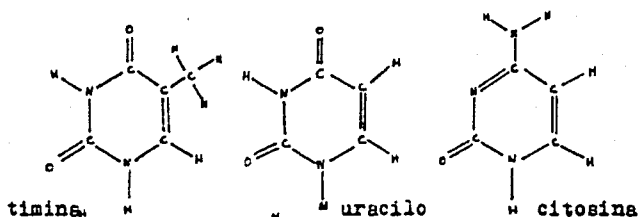
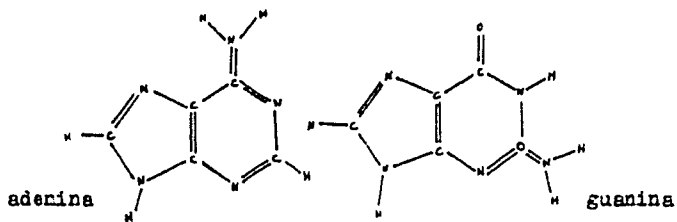
Las bases puricas o pirimidicas están ligadas al azúcar por un enlace glicosídico y el azúcar está li

gado al fosfato por un enlace éster.

La constitución química del RNA es ligeramente diferente a la del DNA. En lugar de un anillo de desoxirribosa posee otro de ribosa, y la timina es sustituida por una base nitrogenada algo distinta: el uracilo. Sin embargo, aunque puede transmitir información hereditaria, como en el caso de algunos virus con RNA, su función en las bacterias y resto de los organismos es la de actuar de intermediario entre el informante (DNA) y el material producido como resultado de esta información (proteínas).

La secuencia de estas unidades monoméricas a lo largo de la cadena, es única y específica para cada molécula de DNA y para cada región de ella.

Una molécula de DNA puede determinar la síntesis de un gran número de proteínas químicas y funcionalmente diferentes.



En la composición del DNA forman parte cuatro bases nitrogenadas: adenina y guanina (bases púricas), y timina y citosina (bases pirimidicas), mas un grupo ortofosfato (ácido fosfórico) y la desoxirribosa, que forman las cadenas que ligan las bases. En el RNA, la timina es sustituida por el uracilo, y la desoxirribosa, por la ribosa.

## Gen

Fragmentos específicos diferentes, más o menos largos, de la molécula de ADN, son responsables del almacenamiento de la información necesaria para la síntesis de polipéptidos diferentes. Tal región de la molécula de ADN, capaz de determinar la secuencia de aminoácidos -- constituyentes de una molécula protéica, o mejor dicho -- de un polipéptido, es considerada ahora como equivalente al concepto de *gene*.

Gen, es la unidad de herencia, unidad que puede experimentar mutación en el fenotipo del organismo.

Los términos cistrón, mutón y recón se utilizan para las definiciones de los diferentes aspectos de la función genética.

Cistrón es la unidad genética de función bioquímica. Dos genes son diferentes en sentido bioquímico y pertenecen a diferentes cistrones si llevan a la producción de enzimas distintas. El cistrón puede ser una estructura muy compleja que alberga muchas subunidades indistinguibles mediante pruebas genéticas. Se define como aquella parte del cromosoma en cuyo interior los mutantes recesivos forman un fenotipo mutante en combinaciones en dos en posición trans', pero en posición cis''. -- Así pues el término cistrón alude a la unidad más pequeña de material genético que debe estar indemne para la conservación de la normalidad.

Cuando ambos alelos mutantes se encuentran en la misma tira cromosómica.



'' Cuando los alelos o genes se localizan en miembros -- opuestos del par de cromosomas homólogos.

El cistrón puede ser subdividido mediante prue-- bas genéticas apropiadas en unidades finales de recombi-- nación, llamadas recones.

El recón se define como "el elemento más pequeño en una disposición dimensional, intercambiable, pero no-- divisible por recombinación". Se trata en consecuencia - del segmento más pequeño de un cromosoma indivisible por recombinación y que puede ser tan diminuto como un par - nucleótido aislado.

El mutón se define como "la porción más pequeña de un cromosoma, la cual al ser alterada, da lugar a una forma mutante del organismo". Hay ejemplos claros de mutaciones de un solo par de bases de nucleótido que origi-- nan la forma mutante de un organismo y por lo tanto el - mutón puede ser tan pequeño como un solo par de bases, - el cistrón constituye una unidad mucho más grande que -- contiene quizá miles de pares de nucleótido.

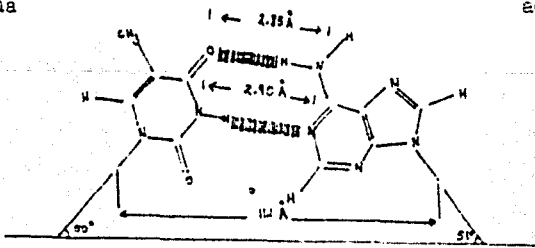
Podría definirse el gen como aquella parte de ma-- terial hereditario que especifica la ordenación sucesiva de aminoácidos de una proteína específica. También ca -- bría mencionar que "un gen es la sección de ADN involu-- crada en la determinación del orden sucesivo de aminoaci-- dos de una cadena aislada de policéptidos". Esta defini-- ción es difícil de aplicar en muchos casos, pero es sin-- duda la mejor desde el punto de vista teórico.

### Multiplicación del material hereditario

Uno de los problemas fundamentales de la genética molecular es la explicación del fenómeno de replicación genética, de manera que la división celular concluya en dos células cuya información genética. El entendimiento del mecanismo molecular, por el cual la información genética puede ser replicada de manera exacta, se inició con la propuesta de Watson y Crick de un modelo acerca de la estructura supramolecular del ADN. El principio radical de esta hipótesis es llamado principio de complementariedad, el cual se ejemplifica en la imagen siguiente.

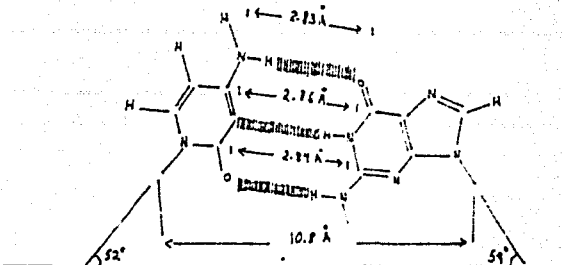
timina

adenina

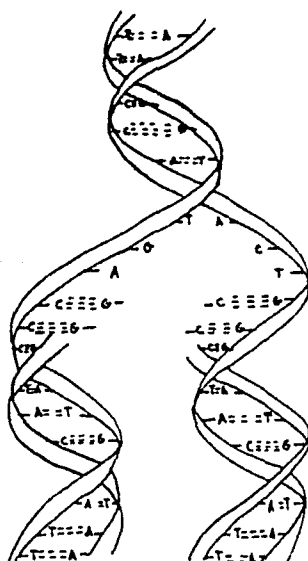
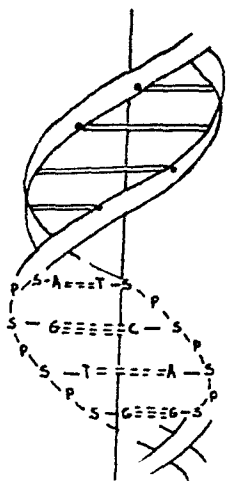


citocina

guanina



Como se ha mencionado, la molécula de ADN consiste en dos cadenas de polinucleótidos enredadas una sobre la otra como una doble espiral. Para que tal estructura sea posible, es requerimiento esencial que los polinucleótidos aparejados sean estéricamente complementarios, es decir que se suplementen uno al otro por sus estructuras tridimensionales. Los únicos pares que pueden formarse y que son mutuamente suplementarios, son A-T y G-C. - Consecuentemente, de acuerdo al principio de complementaridad, si nosotros tenemos una secuencia dada de nucleótidos en una de las cadenas de la molécula del ADN, entonces la secuencia de nucleótidos de la segunda cadena estará siempre opuesta a la timidina en la segunda cadena, mientras que la guanina en la primera cadena estará opuesta a la citidina en la segunda y viceversa.



Esta estructura de la doble hélice de ADN, permite un entendimiento fácil del mecanismo de reduplicación exacta de esta macromolécula, las dos cadenas<sup>o</sup> de la molécula inicial de ADN empiezan a separarse por uno de sus extremos, y una segunda cadena empieza a ser sintetizada sobre cada uno de los hilillos de la cadena original. Esta síntesis se hace por una enzima específica, la ADN polimerasa, dependiente de ADN y utilizando los desoxirribonucleótidos, trifosfatos indispensables y presentes en el medio. El proceso de separación de las dos cadenas de la molécula original de ADN continúa, y simultáneamente progresa la síntesis de la dos cadenas suplementarias, -- para la formación final de dos dobles hélices de ADN -- exactamente iguales a la molécula original; es decir la capacidad de reduplicar el ADN es una propiedad intrínseca de esta molécula y no está dada por ninguna estructura accesoria.

## Código Genético

El proceso de cesión de la información genética-almacenada en la secuencia de bases del ADN, para ser finalmente utilizada para la síntesis de proteínas específicas, es de más difícil explicación. El problema inicialmente emerge del hecho de que las proteínas consisten de aminoácidos mientras que los ácidos nucleicos consisten de nucleótidos, monómeros de una naturaleza química totalmente diferente. Sin embargo, la secuencia de nucleótidos de los ácidos nucleicos determina con absoluta especificidad la secuencia de aminoácidos de una cadena proteica. Además debe recordarse que las proteínas están compuestas de 20 diferentes clases de aminoácidos, mientras que sólo existen cuatro clases de nucleótidos en el ADN. El problema consiste en determinar de qué manera la secuencia lineal de cuatro clases de elementos, nucleótidos, determina la secuencia lineal específica de 20 clases de elementos de una naturaleza química completamente diferente, como son los aminoácidos. Este es el problema fundamental llamado código genético.

Ha sido propuesto varios modelos de código genéticos, pero el aceptado actualmente es un código universal en el cual cada aminoácido es codificado por la secuencia de tres nucleótidos específicos. El número de diferentes combinaciones posibles de los cuatro nucleótidos, tomados en grupos de tres, es igual a 64; por lo tanto, el número posible de tripletas es suficiente y

són exagerado para la codificación de los veinte amino--  
ácidos habituales en las proteínas.

Los sesenta y cuatro triquetes de bases (codones)  
de la clave genética se ilustran en la imagen siguiente.

segunda letra

		U	C	A	G			
U	UUU	} fenil- alanina	UCU	} tirosina	UGU	} cisteina	U	
	UUC		UCC		UGC		C	
	UUA	} leucina	UCA	} sin sentido	UGA	sin sentido	A	
	UUG		UCG		UGG	triptófano	G	
C	CUU	} leucina	CCU	CAU	} misti- dina	CGU	U	
	CUC		CCC	CAC		CGC	} arginina	C
	CUA		CCA	CAA	} glutami- na	CGA		A
	CUG		CCG	CAG		CGG		G
A	AUU	} iso- leucina	ACU	} asparra- gina	AGU	} serina	U	
	AUC		ACC		AAC		AGC	C
	AUA		ACA	AAA	} lisina	AGA	} arginina	A
	AUG metionina	ACG	AAG	AGG		G		
G	GUU	} alanina	GCU	GAU	} ácido aspár- tico	GGU	U	
	GUC		GCC	GAC		GGC	} glicina	C
	GUA		GCA	GAA	} ácido glutá- mico	GGA		A
	GUG		GCG	GAG		GGG		G

primera  
letra

tercera  
letra

### Decifrado de la clave genética

Uno de los avances más grandes de la biología de los años recientes ha sido el desciframiento experimental del código genético; es decir, el establecimiento de la composición y secuencia de las tripletas de nucleótidos que codifican para cada uno de los 20 aminoácidos señalados. El dibujo anterior ilustra una de las maneras de establecer el código genético, la cual contiene 64 tripletas posibles, así como el aminoácido que codifican. Puede observarse que hay 61 codones con sentido: es decir, representan algún tipo de aminoácido, mientras que hay tres tripletas o codones (UAG, UAA y UGA), que aparentemente no tienen sentido; o sea que no codifican para ninguno de los aminoácidos conocidos. Como se puede ver el código es altamente degenerado: la mayor parte de los aminoácidos pueden ser codificados por más de un solo codón o triplete de nucleótidos.

Resumiendo la evidencia experimental de un gran número de investigadores, se llega a establecer las siguientes características fundamentales del código genético:

- Cada palabra está codificada por la secuencia invariable de tres nucleótidos de las 64 tripletas posibles; 61 establecen la posición de aminoácidos específicos, mientras las tres restantes aparentemente sirven para determinar el lugar donde la lectura del mensaje genético debe interrumpirse.



- El mensaje debe leerse siempre secuencialmente, iniciándose la lectura desde un punto fijo, y leyéndose cada tripleta de nucleótidos individualmente sin ninguna sobreposición. El punto de iniciación determina que el mensaje sea leído correctamente, sin ambigüedad.

- El código es degenerado, es decir varias tripletas de nucleótidos pueden codificar para dos o más -- aminoácidos diferentes, puesto, que sería modificada la secuencia específica de aminoácidos en las proteínas.

- No existe hasta ahora, ninguna evidencia clara que identifique el lugar o lugares donde debe iniciarse la lectura de un mensaje.

- El código es universal. Las mismas tripletas -- codifican los mismos aminoácidos en todos los seres vivos conocidos desde los virus al hombre.

## Transmisión de información genética

Uno de los aspectos más importantes de la biosíntesis de proteínas, es el problema de la transferencia de información del ADN a las partículas encargadas de la síntesis de proteínas: los ribosomas.

Desde 1941 se reconoce que no es el ADN mismo el que participa de manera inmediata en la cesión de la información genética, sino que existe una molécula intermedia de estructura muy semejante: ácido ribonucleico RNA. La jerarquización establecida por Crick de que el ADN dirige la síntesis del ARN y el ARN dirige la síntesis de proteínas, es uno de los principios fundamentales de la biología molecular sin embargo hace falta saber -- que la molécula intermedia no es cualquier tipo de ARN, sino un tipo especial, el cual constituye solamente una pequeña fracción del ARN celular y que ha sido llamado mensajero (mRNA).

El ARN mensajero es sintetizado siguiendo el mismo principio de complementariedad, citado anteriormente para la replicación de la molécula del ADN. La cadena de mensajero sintetizado copia la secuencia de nucleótidos de una de las dos cadenas del ADN, mecanismo que ha sido llamado transcripción, puesto que se transcribe el mensaje del ADN en el mensaje de ARN, utilizando un alfabeto semejante, el constituido por la secuencia de ribonucleótidos que constituye el ARN mensajero.

La naturaleza del proceso de transcripción requiere además la presencia de una enzima específica, la-

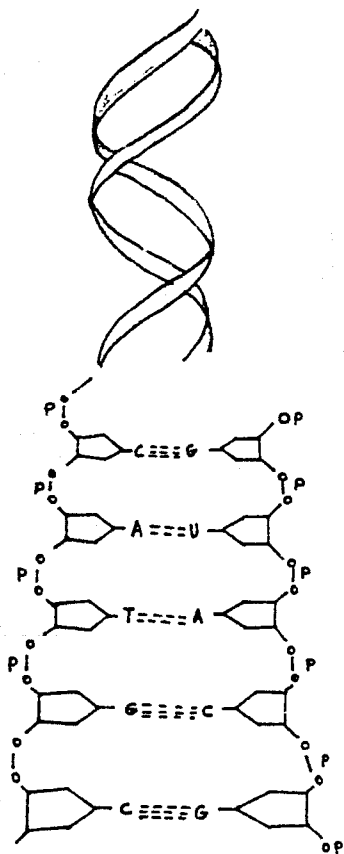


Diagrama ilustrativo de la transcripción de DNA para formar RNA, proceso catalizado por polimerasa RNA - dependiente de DNA. Las dos tiras de DNA se representan separadas, y la izquierda que va del 5' fosfato al 3' OH está siendo copiada.

ARN polimerasa dependiente del ADN. Esta molécula posee una organización compleja que le permite moverse activamente a lo largo de la molécula de ADN, sintetizando simultáneamente una cadena de ARN complementario. La molécula de ADN, que en este caso sirve como molde, no es alterada irreversiblemente, permaneciendo en su estado original y siempre lista para permitir la transcripción de un número ilimitado de copias del ARN mensajero.

El ARN mensajero debe ser transferido de su lugar de origen al lugar en el cual se realiza la síntesis de proteínas. Esto inicia el fenómeno llamado traducción, durante el cual la información codificada en la secuencia de bases de ARN mensajero, deberá ser traducida en la secuencia de aminoácidos que constituirán las proteínas específicas requeridas para el funcionamiento celular.

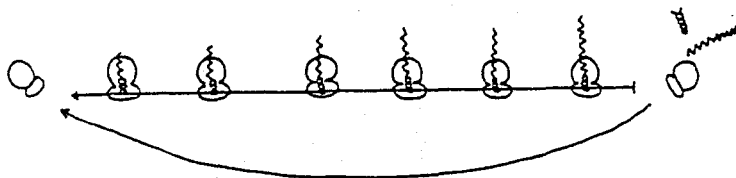
El proceso de traducción se inicia con la preparación de los aminoácidos que van a ser utilizados para la síntesis; esta preparación comprende fundamentalmente la provisión de energía requerida para el proceso sintético y el establecimiento de un mecanismo, mediante el cual los aminoácidos reconozcan la tripleta del código genético que les corresponde. Estos dos problemas se resuelven a través de la formación de compuestos de aminoácidos con moléculas especiales de ARN, el llamado ARN de transferencia (ARNt).

Inicialmente se produce una activación del aminoácido por una reacción, en la que interviene una molécula

la de ATP catalizada por una enzima, llamada enzima activadora o aminoacil ARNt sintetasa, y después el aminoá - cido activado se combina con el extremo de una cadena de ARNt, proceso catalizado por la misma enzima activadora. El aumento en el contenido energético del aminoácido ac - tivado, se conserva en este caso al formarse el enlace - químico entre el aminoácido y el extremo del ARN de trans - ferencia; la cantidad de energía libre, producida por la ruptura de este enlace, es suficiente para la formación - subsecuente del enlace peptídico entre los aminoácidos, - durante el proceso de síntesis de proteínas en el riboso - ma.

El segundo problema se resuelve simultáneamente de una manera tan adecuada que permite además darle una - extraordinaria especificidad al proceso total. Cada uno - de los 20 tipos de aminoácidos tiene su propia enzima ac - tivadora especial, de manera que hay por lo menos 20 ti - pos diferentes de enzimas, cada uno de las cuales es es - trictamente específica para un solo aminoácido; además - cada una de estas enzimas puede ceder el aminoácido; -- además cada una de estas enzimas puede ceder el amino -- ácido activado solamente al ARNt que lleva la información requerida, para fijarlo en el lugar definido del mensaje ro. De esta manera, la existencia de este conjunto espe - cífico de enzimas, que reconocen por un lado la naturale - za del aminoácido y por el otro la secuencia nucleotídi - ca del ARNt adecuado, constituye un mecanismo indispensable para la traducción específica del ARN mensajero. De-

esta manera, equipados ya con el mensaje genético constituido por el ARN mensajero, y con el mecanismo para traducirlo constituido por los aminoácidos activados, fijos a los ARN de transferencia específicos, debemos iniciar el estudio del mecanismo intrínseco de la síntesis de proteínas.



○ - ribosoma

~ - cadena de polipéptidos en desarrollo

— - mRNA

☐ - s RNA

Supuesto mecanismo por virtud del cual es sintetizada la cadena de polipéptidos. Se cree que cada ribosoma "cabalga" a lo largo del RNA mensajero en la cual lee y descifra el mensaje genético. Son adicionados aminoácidos en desarrollo dictados por el apareamiento de las bases específicas del codón de RNAM y en el anticodón de RNAt.

## Regulación de la síntesis de proteínas

El ribosoma es el aparato sobre el cual realiza la síntesis de proteínas. El ribosoma funcionando consiste en dos partículas asociadas laxamente, una más grande que la otra. Solamente el ribosoma completo, formado por las dos subpartículas, puede servir para que se realice el proceso de traducción, el sistema de síntesis de proteínas. Ninguna de las partículas ribosomales puede reemplazar individualmente al ribosoma completo en este proceso.

El RNA mensajero se asocia inicialmente con el ribosoma, o lo programa. Solamente una sección relativamente corta del mensajero, se encuentra fijo sobre el ribosoma mismo. Sin embargo, es esta sección precisamente la que puede interaccionar con las moléculas de ARN de transferencia, para traducir el mensaje. En este caso, otra vez el papel principal es desempeñado por el principio de complementariedad. Si la parte del mensajero situada en el lugar adecuado del ribosoma, posee una tripleta específica, digamos UGG (codón), entonces una cadena de ARNt que lleve la tripleta complementaria UGA en la región del anticodón, y unido al mensajero, puesto que cada molécula de ARNt está cargada con el aminoácido específico, en este caso triptófano, se puede concluir que la tripleta UGG del ARN mensajero determina la posición en el ribosoma, de acuerdo al principio de complementariedad, precisamente de una molécula de triptófano.

El mecanismo en sí de la síntesis de proteínas - comprende por lo menos tres etapas fundamentales:

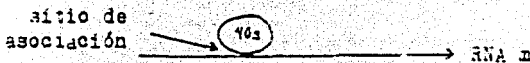
- La asociación inicial del ribosoma con el mecanismo de traducción.

- La traducción misma, o sea la polimerización - de los residuos de aminoácidos en una cadena polipeptídica y...

- El mecanismo terminal de la traducción, mediante el cual la cadena polipeptídica se libera del ribosoma y constituye una proteína específica.

Cada uno de estos estadios comprende varios procesos fundamentales: la iniciación puede dividirse en las siguientes etapas:

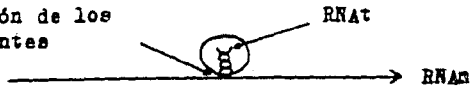
1. Una subpartícula ribosomal pequeña (40s), se asocia de manera poco firme con el extremo 5' del mRNA. Este proceso es estimulado por un factor protéico llamado factor de iniciación.





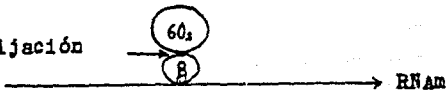
2. La asociación del formilmetionil ARNt (ARNt - iniciador) con el codón del extremo terminal del mensaje ro, estabiliza la unión de estos tres componentes. La fijación del ARNt iniciador requiere la presencia de dos factores enzimáticos llamados factores iniciadores F1 y F2 y también de la hidrólisis de una molécula de GTP, la cual proporciona la energía requerida para la fijación.

estabilización de los tres componentes



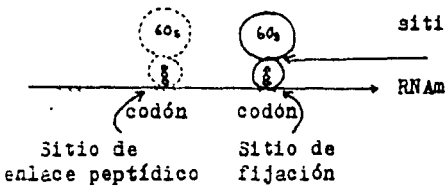
3. La subpartícula grande del ribosoma (60s) se asocia con el complejo anterior y constituye el ribosoma completo. Durante este proceso, el ARNt iniciador se fija sobre una parte de la subunidad grande del ribosoma, llamada sitio de fijación del aminoacil-ARNt

sitio de fijación



4. La subunidad 60S lleva con ella un factor proteico que produce el deslizamiento del ribosoma sobre el ARNm por una longitud igual a un codón, o sea a una triplete de nucleótidos. Este deslizamiento mueve al ARNt - iniciador del sitio de fijación al llamado sitio de formación del enlace peptídico. La energía requerida por este proceso está dada por la hidrólisis de una molécula de GTP50 como resultado de translocación del ARNt y del mensajero. Debido al deslizamiento del ribosoma, el sitio de fijación del aminoacil ARNt queda vacante y es capaz de aceptar el siguiente ARNt el cual debe llevar la triplete complementaria al nuevo codón del mensajero. -- Con esto se termina el proceso de iniciación de la traducción del mensaje genético.

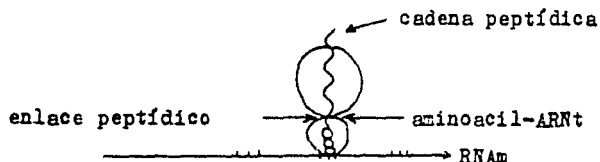
Al pasar el RNAt al sitio de enlace peptídico el sitio de fijación del aminoacil ARNt queda vacante para el RNAt nuevo.



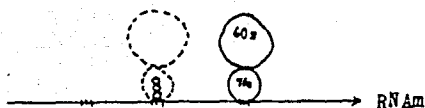
El mecanismo de crecimiento de la cadena polipeptídica constituye lo que se llama el ciclo de traducción. Este ciclo se inicia con dos aminoácidos ARNt fijos sobre la partícula 60S del ribosoma, uno en el sitio de --

formación del enlace peptídico, y el otro en el sitio de fijación del aminoacil ARNt, los cuales a la vez, ocupan dos codones adyacentes de la cadena del ARN mensajero.

1. **Formación del enlace peptídico:** la cadena peptídica fija en el extremo del ARNt, situado en el sitio de formación del enlace peptídico, es transferida a partir de su extremo carboxil-terminal al grupo amino del aminoacil ARNt, que ocupa el sitio de fijación en el ribosoma: es decir se forma un enlace peptídico entre el extremo C-terminal de la cadena peptídica y el grupo amino-terminal del aminoacil-ARNt. Este mecanismo se realiza por la intervención de la enzima peptidil-sintetasa.



2. **Translocación:** la molécula de peptidil-ARNt formada en el paso anterior, es desplazada del sitio de fijación del aminoacil-ARNt al sitio de formación del enlace peptídico. Esta translocación involucra el movimiento del ribosoma sobre el mensajero, de manera que un nuevo codón del template ocupe el lugar adecuado para ser traducido.

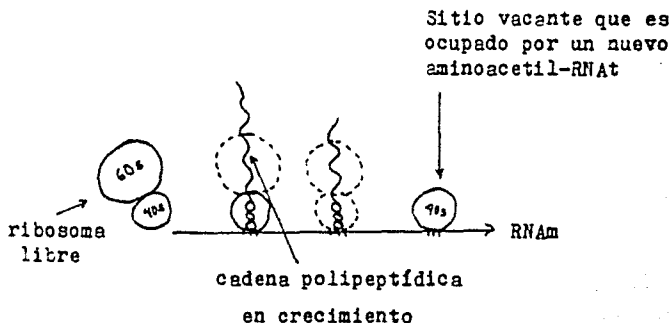


3. Fijación: el sitio vacante en el ribosoma es ocupado por un nuevo aminoacil-ARNt complementario al nuevo codón expuesto, de manera que se completa y se realiza nuevamente el ciclo. Como resultado de un ciclo completo se realizan los siguientes hechos:

- Síntesis de un nuevo enlace peptídico que alarga la cadena polipeptídica en un aminoácido.

- El mensajero es deslizado en una tripleta sobre el ribosoma, de manera que un nuevo codón puede ser leído.

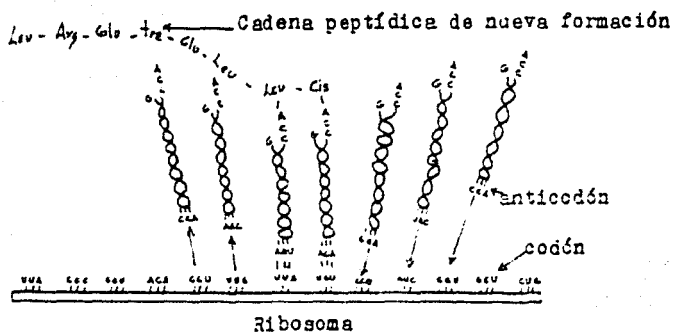
- El ARNt que ha cedido su información es liberado del ribosoma.



El mecanismo de terminación de la lectura es, tal vez, el menos comprendido de los tres. Sin embargo, se sabe que hay tripletas especiales que codifican para la terminación del mensaje, tales tripletas son UAA, UAG y UGA.

En todos los casos, cada una de estas tripletas, terminan la lectura del mensaje y dan la señal para que la cadena polipeptídica formada se libere del ARNt y del ribosoma.

Se sabe que la cadena polipeptídica una vez liberada del ribosoma y del ARNt, es capaz de adquirir por sí misma sus estructuras secundaria y terciaria, sin la participación de ningún otro proceso catalítico.



Esquema del mecanismo postulado de la síntesis en los ribosomas, que ilustra la relación entre el código de tripleto de la espiral de DNA, al código de tripleto complementario del RNA mensajero y el código de tripleto complementario (anticodón) del RNA de transferencia. Se representan moléculas de RNA<sub>t</sub> cargadas con aminoácidos específicos procedentes de la derecha que sitúan en lugar adecuado sobre RNA<sub>m</sub> en el ribosoma transfiriendo el aminoácido a la cadena peptídica y entonces (izquierda) dejando el ribosoma para volver a ser cargado con aminoácidos por reacciones ulteriores. La cadena peptídica en desarrollo permanece adherida a el ribosoma original.

### III DIFERENCIACION CELULAR

El desarrollo de un organismo multicelular resulta de la suma de dos procesos íntimamente relacionados entre sí pero distinguibles, no sólo en teoría sino también operacionalmente, que son el crecimiento y la diferenciación celular.

Mientras el crecimiento representa el aumento en la masa protoplasmática, que forma la maquinaria metabólica y las estructuras que constituyen parte de ella y simultáneamente le proporcionan orientación especial, la diferenciación celular contribuye a multiplicar el repertorio funcional de esa maquinaria; en otras palabras, la amplitud en la diversidad de los mecanismos de adaptación y en la versatilidad bioquímica, estructural y fisiológica de un organismo son consecuencias del proceso de diferenciación celular.

Conviene distinguir dos variedades de diferenciación en organismos multicelulares; la primera se caracteriza por el desarrollo de células fenotípicamente diferentes a partir de un precursor común, lo que se conoce como diferenciación celular; la segunda se refiere al agrupamiento de células y sus productos para constituir tejidos y órganos distintos, lo que se denomina morfogénesis o diferenciación tisular. Generalmente se considera que la morfogénesis obedece a mecanismos de regulación externos-

a la célula o grupos celulares que se están integrando para formar un órgano determinado, mientras que la diferenciación celular es el resultado de procesos intracelulares sujetos a control interno; sin embargo, es muy posible que los principios generales de ambos tipos de mecanismos sean muy semejantes.

Una tercera variedad de diferenciación celular es la que se presenta en organismos unicelulares que cumplen un ciclo biológico con metamorfosis, como *Paramecium*; aún en estos casos los mecanismos íntimos de la diferenciación celular son probablemente los mismos.



## Características de la diferenciación celular

Aunque el término diferenciación se usa con diversas acepciones por distintos autores, la mayoría está de acuerdo en que el proceso tiene las siguientes características.

1) La adquisición de un cambio metabólico peculiar, una macromolécula estructural o catalítica, o un aspecto morfológico que son específicos de un tipo celular-adulto conocido y no existen (o se encuentran a niveles inespecíficos) en las mismas células o en sus precursores antes de su aparición en un momento determinado. En otras palabras, las células diferenciadas se distinguen por la síntesis de proteínas específicas.

2) En la mayoría de los casos, la diferenciación es fenotípica y la célula conserva el complemento genético característico de su especie; esto equivale a postular que el fenotipo expresado resulta de la actividad selectiva de los genes correspondientes y que el resto del genoma permanece inactivo.

3) La diferenciación puede considerarse como un proceso progresivo de restricción de las potencialidades-funcionales de cada célula, que se inicia desde las primeras divisiones del huevo fecundado; cuando la limitación en la potencialidad celular todavía no se manifiesta fenotípicamente se conoce como diferenciación "oculta", de --

"línea celular" o "determinación", lo que simplemente --- quiere decir que las condiciones no son óptimas para la - expresión de un cambio que ya existe, o bien que los métodos utilizados para revelarlo son insuficientes.

4) La determinación celular no se limita a restringir al azar las potencialidades funcionales, sino que implica la selección del área del genoma que confieren diversos grados de especificidad a la célula para reaccionar -- frente a estímulos del medio ambiente. Esta propiedad se - conoce como competencia y es la responsable de que ciertos grupos celulares respondan a influencias hormonales y de - otros tipos, mientras otras células vecinas permanecen -- constantes.

5) Las fluctuaciones reversibles dentro de los límites establecidos por la determinación celular se conocen como modulaciones, que es simplemente otro término para referirse a las variaciones en la expresión fenotípica de un estado de diferenciación. Un buen ejemplo es la pérdida -- del pigmento (melanina) por células pigmentadas mantenidas en cultivo de tejido durante muchas generaciones, y su reaparición ulterior al modificar las condiciones del cultivo; esta modulación se debe a varios factores, entre ellos dilución del pigmento y de los compuestos que lo sintetizan por crecimiento celular, degradación de la tirosinasa- y disminución casi absoluta de su síntesis. Lo importantees que la modulación puede ocurrir por mecanismos no directos

tamente relacionados con la regulación de la actividad genica.

6) La diferenciación celular es estable y se transmite a través de la división (mitosis o meiosis) a las células descendientes. Esto no quiere decir que el proceso sea irreversible: en animales inferiores existen numerosos ejemplos de reversibilidad de células diferenciadas, sobre todo durante la regeneración de extremidades o del cristalino; además las características que parecen ser muy estables en un tipo celular determinado son fácilmente reversibles en otras células. El concepto actual de diferenciado no requiere irreversibilidad, aunque es un hecho que ciertas células diferenciadas se encuentran ya en un callejón sin salida, como los eritrocitos o las células fibrosas del cristalino, que han perdido el núcleo, o como las neuronas adultas, que posiblemente se encuentran en una etapa terminal de diferenciación. Los mejores ejemplos de reversibilidad se encuentran en la patología, donde las células expresan muchas de sus capacidades como respuesta a estímulos anormales.

7) Se ha dicho que la expresión completa del estado de diferenciación es incompatible con la multiplicación celular, en vista de que la célula necesita su maquinaria de síntesis de proteínas para hacer otra célula durante la mitosis, y no puede utilizarla en la síntesis de las proteínas específicas que caracterizan el estado diferenciado; por ejemplo, las células tiroideas pueden usar-

sus proteínas para hacer otra célula tiroidea o para hacer tiroxina, pero no pueden hacer las dos cosas al mismo tiempo. Sin embargo, existen varios sistemas experimentales en los que se ha medido simultáneamente la síntesis de DNA y la presencia de un producto "específico", como mucopolisacárido sulfatado en células cartilagosas, colágena en fibroblastos, etc., durante la fase de crecimiento logarítmico; en estos experimentos se ha encontrado que las células continúan sintetizando los productos que caracterizan su diferenciación al mismo tiempo que se dividen. Los datos sugieren que el fenómeno no es de "todo o nada" sino que la célula puede modular la expresión fenotípica de sus funciones según las circunstancias en que se encuentre, no sólo del medio ambiente sino también de la fase del ciclo celular.

En vista de lo anterior, es posible ensayar una definición operacional de diferenciación celular.

" La diferenciación celular es la emergencia de células fenotípicamente distintas a partir de un precursor genotípico común, como resultado de la expresión selectiva de la actividad de los genes correspondientes; el fenotipo diferenciado es estable y se transmite en forma hereditaria, varía dentro de ciertos límites en respuesta a condiciones ambientales y persiste aún durante la multiplicación celular."

En esta definición el concepto central es que la diferenciación celular resulta de la expresión selectiva-

de una parte del genoma, con represión al resto del complemento génico, que es el mismo en todas o la mayoría de las células del organismo multicelular. Por lo tanto se trata de un proceso de regulación de la expresión de la actividad genética, un campo en el que se han registrado impresionantes avances en la última década.

Sin embargo, la mayor parte del comportamiento -- nuevo se refiere a procariotes, y aunque al principio se pensó que los organismos unicelulares simples podrían servir de modelos válidos para los eucariotes y, especialmente, para organismos multicelulares, en la actualidad ya se sabe que la regulación de la actividad genética es diferente en ambos, cuando menos de manera cuantitativa.

## Procariotes y eucariotes

A estas alturas tenemos ya una cierta idea sobre la naturaleza del DNA y el modo en que la información genética contenida en él, es transformada en estructuras visibles del organismo. También hemos visto que el lenguaje genético es universal. Sin embargo, la diversidad de formas vivas es enorme, lo cual indica que aunque la naturaleza molecular del material genético es constante, la cantidad y el tipo de información contenida son muy diversos de unos seres a otros.

Los seres vivos más sencillos (si pueden ser considerados como tales) son los virus. Según se ha visto, - están constituidos por una molécula de ácido nucleico protegida por una o varias cubiertas de naturaleza fundamentalmente protéica. Esta simplicidad estructural hace que la reproducción del virus sólo pueda efectuarse en el interior de una célula huésped utilizando la maquinaria de sintesis de proteínas que esta posee.

Un siguiente nivel de complejidad morfológica es el de los organismos unicelulares, tales como las bacte-rias, protozoos, levaduras, etc. Estos son ya organismos autónomos cada uno posee toda la maquinaria genética necesaria para su propia reproducción, pero aún no existe en ellos una clara especialización funcional: desde organismos tan simples como las bacterias, hasta otros que son -

tan complejos como las vorticelas que viven en las aguas de los estanques.

El tercer nivel de complejidad es el de los organismos pluricelulares. En la posición inferior deberíamos situar a las formas vivas que sólo son colonias de células que vivan juntas, sin haber aún ninguna especialización: todas las células siguen realizándolo todo. A continuación siguen los organismos pluricelulares, que son simples agrupaciones de células para constituirse en organizaciones diferenciadas en tejidos, cada uno con una función distinta. Es decir, aunque cada célula posee la información genética necesaria para realizar todas las funciones del organismo (puesto que todas las células proceden de una célula inicial, el huevo o cigoto), tan sólo se traduce una parte de dicha información, la correspondiente a las funciones del tejido de que dicha célula forma parte.

El mecanismo de esta diferenciación celular se constituye así en el problema fundamental de la genética de los organismos superiores. Se comprende que en tales organismos la regulación de la manifestación genética se rija por mecanismos mucho más complejos y los presentes en bacterias, aunque, no obstante la base funcional quizá sea similar.

Cualquier modelo satisfactorio del proceso de un desarrollo explicará como pueden actuar recíprocamente los factores genéticos y no genéticos para controlar la-

diferenciación de células y tejidos. ¿Por qué las células del margen exterior del cambium se diferencian en -- floema, mientras que células genéticamente idénticas del margen exterior del cambium se diferencian en xilema?.

Los biólogos han especulado que la diferencia -- ción podría ocurrir: 1) por cierta clase de segregación de material genético durante la mitosis, 2) por el establecimiento de gradientes químicos dentro del embrión en desarrollo, 3) por mutaciones somáticas, 4) por la acción de organizadores químicos, o 5) por la inducción de enzimas específicas.

Podría explicarse la diferenciación celular si el material genético fuera fragmentado durante la división celular de modo que las células hijas recibieran de hecho diferentes tipos de información genética. Hay algunos casos claros de divisiones nucleares diferenciales como las de *Ascaris* y *Sciara*, no parece ser este el mecanismo general de diferenciación. En conjunto no se ganan ni se pierden genes durante el proceso de desarrollo.

Es válido el concepto general de que el proceso de mitosis garantiza la distribución exacta de los genes en cada célula del organismo. Así pues, las discrepan -- cias en enzimas y otras proteínas observadas en diferentes células pueden originarse en diferencias de actividad de la misma serie de genes en distintas células. Tejidos de adulto como el hígado pueden mostrar notables diferencias en sus actividades enzimáticas, diferencias que po-



drían ser resultado de adaptaciones comparables a las vistas en bacterias. Pero los cambios adaptativos en las enzimas son temporales y reversibles, mientras que la diferenciación es un proceso permanente, esencialmente -- irreversible.

Como ya sabemos, todas las células del organismo proceden de una sola célula inicial, el huevo o cigoto.- Este a su vez resulta de la unión de una célula masculina y otra femenina. En la especie humana, la célula masculina aporta 23 cromosomas, al igual que la célula femenina, de manera que el cigoto humano posee 23 parejas de cromosomas. El cigoto se divide repetidas veces y produce muchas células similares. En el embrión, las células comienzan a diferenciarse para formar los diversos tejidos y órganos que aparecen en el organismo adulto. Ahora bien, puesto que en la división celular se conserva la dotación cromosómica practicamente todas las células del organismo adulto cualquiera que sea el tejido en el que se hallen situadas, tienen 46 cromosomas, igual que el cigoto inicial. Es decir todas las células del organismo poseen la misma información genética.

Sin embargo, está claro que esa información no se manifiesta por igual en todo el organismo. Algunas células se especializan en la transmisión de impulsos nerviosos, otras se encargan del transporte de oxígeno en la sangre, otras constituyen los huesos, etc. Decimos -- que, aunque el genotipo (o conjunto de información genética de las mismas) es idéntico en todas ellas, el feno-

tipo (o manifestación externa de la información) varía - de unas a otras. Desde este punto de vista, la diferenciación celular es debida en último término, al distinto ambiente a que están sometidas las células de diferentes zonas del embrión, primero, y del adulto, después.

En la actualidad no es posible describir los factores concretos que se esconden tras la palabra "ambiente". Pero sí podemos decir que este "ambiente" desencadena, en la célula, unos mecanismos reguladores que determinan que unos genes sean activos y otros no. En éste -- sentido, en los núcleos celulares de todos los organismos eucariotes existen unas proteínas, denominadas histonas, asociadas al ADN que parecen actuar determinante- mente en la actividad o inactividad génica.

## Herencia de la diferenciación celular

Otra característica de la diferenciación celular es que el fenotipo es hereditario. De acuerdo con los conocimientos actuales de genética el fenotipo está determinado por el genotipo pero se modifica por su interacción con el medio ambiente; por lo tanto, en condiciones semejantes los individuos con genotipo idéntico mostrarán un fenotipo idéntico. Esta generalización se contradice por la existencia de células diferenciadas en un organismo multicelular, donde los elementos tienen el mismo genotipo pero sus fenotipos son muy distintos, pese a que se encuentran sometidos a condiciones ambientales muy semejantes; el hecho implica que la herencia incluye no sólo la transmisión de los genomas idénticos a las células descendientes, sino también todos los mecanismos de regulación y control que determinan la expresión de la actividad genética específica para cada tipo de célula diferenciada.

Una explicación posible para ciertos aspectos de la herencia del fenotipo de células diferenciadas es la participación de factores citoplásmicos; la existencia de estos factores ha sido demostrada por diversos experimentos, pero los más convincentes son los de trasplante de núcleos de células diferenciadas a huevos homólogos con núcleo inactivado y la formación de híbridos celulares o heterocariotes. En ambos tipos de experimentos el núcleo transplantado responde a señales provenientes del cito --

plasma y adopta el comportamiento que se espera del tipo-celular caracterizado por el citoplasma en que se encuentra. Como en la división de las células somáticas diferenciadas el citoplasma se divide en partes más o menos iguales entre las células hijas (citoquinesis), no resulta inconsistente aceptar que estas conservan el fenotipo de la célula progenitora gracias a que el citoplasma continúa imponiendo al núcleo el patrón específico de regulación de la expresión de la actividad genética que caracteriza su diferenciación celular.

### Mantenimiento de la diferenciación celular y tisular

En el organismo multicelular se reconocen dos tipos de diferenciación: la que ocurre en células individuales, y la que corresponde a grupos de células de diferenciación semejante y material intercelular que, en conjunto, dan origen a los distintos tejidos. La diferenciación celular como la tisular obedecen a los mismos mecanismos biológicos generales, conviene mantener los dos tipos separados no sólo porque en su conservación intervienen procesos cualitativamente distintos, sino también porque dan origen a diferentes alteraciones patológicas.

La diferenciación celular se mantiene durante la vida de la célula individual gracias a la operación de -- los dos tipos de mecanismos ya resumidos: uno, responsable de la determinación, bloquea de manera estable y permanente grandes sectores del genoma que codifican funciones específicas de otros tipos celulares; el otro mecanismo influye en la expresión de la actividad del genoma libre, dando origen a las variaciones funcionales de la célula dentro de su tipo diferenciado, que es lo que se conoce como modulación. Cuando la célula diferenciada se divide las células hijas heredan el patrón específico de actividad genética, que incluye tanto el sector reprimido -- como el libre del genoma.

En cambio, la diferenciación tisular se mantiene por un mecanismo que incluye renovación a partir de célu-

las que todavía no poseen todas las propiedades que caracterizan a las células completamente diferenciadas, pero que ya están comprometidas a ese camino específico de diferenciación (células determinadas). Estas células se conocen como "estaminales", de reserva, primitivas o poco diferenciadas; en algunos tejidos donde la renovación tisular es muy activa se identifican con facilidad, como -- los epitelios de revestimiento (células basales de la epidermis) o las glandulares, especialmente del tubo digestivo (células de las criptas) o del endometrio (células de la parte basal de las glándulas).

El mecanismo de renovación del tejido diferenciado incluye la proliferación de las células de reserva y su migración hasta los sitios donde se desempeña la función especializada, lo que ocurre simultáneamente con su diferenciación; ésta se conserva todo el tiempo que corresponde a ese tejido y posteriormente la célula es eliminada y su sitio ocupado por otra, que se encuentra en la -- etapa previa del ciclo. Este mecanismo para la sustitución de células diferenciadas caducas es el único que opera en el organismo multicelular normal; en ningún caso es la célula completamente diferenciada la que se divide para dar origen a otras dos igualmente diferenciadas. Cuando no existen células de reserva el tejido diferenciado -- no se renueva, como ocurre con las neuronas adultas del sistema nervioso central, las células en cono y en bastón de la retina, las células miocárdicas, las células musculares estriadas, etcétera.

Este mecanismo de mantenimiento de la diferenciación tisular se basa en estudios sobre los patrones de renovación de diferentes tejidos cuyas células han sido mar cadas con precursores radiactivos del DNA; por lo tanto, - las células que incorporan el precursor son las que están sintetizando DNA (fase S del ciclo celular) y son las que se identifican como "estaminales" o de reserva. La identificación no es morfológica sino funcional, aunque en algunos casos la localización topográfica de la célula tam - bién sirve para establecer su naturaleza. Por ejemplo, en el epitelio intestinal de roedores (ileon de rata de tres semanas de edad) la multiplicación de las células de re-serva sigue un ritmo cíclico regular con una duración de síntesis de DNA de 6 horas y un tiempo de generación de - las células de 10 a 11 horas; la vida media de las célu-las completamente diferenciada no puede ser mayor que el tiempo de generación pues entonces el espesor de la muco-sa intestinal aumentaría progresivamente. Microscópicamente se encuentra que del 40 al 50 por ciento de las célu -las de las criptas intestinales incorporan el precursor - del DNA

## Patología de la diferenciación celular

La diferenciación celular es una de las condiciones necesarias para la existencia de organismos multicelulares, a los que provee con su versatilidad morfológica y funcional. Por lo tanto, podría esperarse que existiera una rica patología basada en alteraciones de los mecanismos de diferenciación pero a juzgar por el interés que se le presta en los libros de texto de más uso -- en la actualidad, su participación en la patología es -- más bien modesta.

Uno de los principales problemas es la falta de definiciones precisas sobre lo que representa la diferenciación; es fácil formular una cuya amplitud permita incluir a la mayor parte de la patología dentro de su contenido. Aquí surge de nuevo el dilema de distinguir entre la biología de la diferenciación celular y la de las células diferenciadas: por ejemplo, muchos fenómenos patológicos que afectan a la célula hepática no ocurren en otras células en gran parte porque la diferenciación ha determinado que el hepatocito sea susceptible y los y -- los demás elementos no.

Un esquema aceptable se deriva de considerar dos tipos generales de alteraciones en la diferenciación: a) los que afectan el proceso de la diferenciación a nivel celular, o sean los distintos mecanismos que regulan la expresión de la actividad genética específica, que es la responsable del tipo celular diferenciado. Deben distin-



guirse estos mecanismos de los que regulan todas las demás actividades de la célula y que no son específicos de su diferenciación, como serían la respiración, la glucólisis, la mitosis, etc.; es obvio que la manera más sencilla de distinguirlos es por la naturaleza de las funciones que regulan y no por sus propios componentes, -- que muy probablemente son semejantes o idénticos en ambos casos. b) El otro tipo de alteraciones en la diferenciación incluye el proceso de mantenimiento de la diferenciación tisular, o sea la renovación de las células diferenciadas de acuerdo con el tipo específico que le corresponde a cada tejido.

Los dos tipos de alteraciones en el proceso de la diferenciación celular caracterizados arriba constituyen dos maneras de examinar el mismo fenómeno; en ambos la patología se refiere a la transformación del fenotipo a partir de elementos con idéntico genoma, pero en el -- primer grupo el problema se considera al nivel de organización celular mientras que en el segundo la situación -- se examina al nivel de los tejidos. Por lo tanto, aunque los mecanismos alterados seguramente son los mismos, darán lugar a manifestaciones diferentes de acuerdo con el nivel al que se expresen.

**Alteraciones en la diferenciación celular.** Existen tres formas de alteración en la diferenciación celular:

1) Cuando en lugar de un elemento diferenciado - lo que se observa es una célula poco diferenciada o indiferenciada. Esta condición puede deberse a cualquiera de los dos mecanismos siguientes: a) la célula se detiene - en el proceso de la diferenciación y no alcanza el fenotipo completo que le corresponde normalmente; b) la célula completa su diferenciación normal pero por efecto de algún agente patológico pierde parte o todo el fenotipo característico, adoptando función y morfología inespecíficas o semejantes a elementos poco diferenciados. En ambos casos el fenómeno se conoce como anaplasia (literalmente el término significa falta de forma, ya que se deriva de la voz griega plassein, que quiere decir forma).

2) La segunda forma general de alteración es la diferenciación celular es cuando el fenotipo no corresponde al normal en el sitio topográfico donde se encuentra; en general este fenotipo está bien diferenciado, - aunque ocasionalmente también puede mostrar diferenciación incompleta. El término que se emplea para esta forma de alteración es metaplasia, que significa cambio de forma; la mayor parte de las metaplasias ocurren a nivel tisular.

3) Finalmente, la tercera forma patológica de diferenciación celular es la que ocurre cuando se altera -

la maduración normal de un tejido; en este caso, algunas células de fenotipo diferenciado o indiferenciado se encuentran en sitios que no les corresponden. Este tipo de anomalía se conoce como displasia y está limitada a epitelios de revestimiento.

Conviene aclarar ciertos aspectos relacionados con las tres formas generales de alteración en la diferenciación interrumpida o de desdiferenciación de células con fenotipo adulto normal; mientras en organismos inferiores los ejemplos de desdiferenciación e incluso rediferenciación siguiendo un fenotipo distinto son numerosos, en mamíferos sólo existen dos circunstancias de desdiferenciación documentadas en forma satisfactoria; la primera ocurre en células de mamíferos conservadas en cultivo in vitro, aunque en la actualidad este fenómeno es evitable para varios tipos celulares a través de la manipulación adecuada del microambiente en que se encuentran; la segunda forma de desdiferenciación celular conocida en mamíferos se presenta durante la regeneración del músculo estriado, en que las fibras musculares normalmente multinucleadas dan origen a elementos mononucleados con aspecto de "macrofagos", pero como algunos de ellos conservan estriaciones citoplásmicas, se cree que esta desdiferenciación probablemente representa un caso de modulación dentro de la línea celular mioblástica.

Otra aclaración pertinente se refiere al concepto de metaplasia, cuya interpretación superficial sugiere la transformación de un tejido adulto en otro de tipo diferente pero también adulto; sin embargo, el fenómeno no representa transformación de células diferenciadas de un fenotipo en células diferenciadas de otro fenotipo, - sea directa o a través de desdiferenciación y rediferenciación. La transformación es de un tejido en otro y se lleva a cabo por la diferenciación de células de reserva o indiferenciadas por un camino que no es el normal para el sitio topográfico en que se encuentran. Finalmente, - el concepto de displasia se refiere casi exclusivamente a la alteración en la maduración de epitelio, sobre todo mucosas como la vaginal o la bronquial, y su conocimiento ha progresado rápidamente desde la introducción de la citología exfoliativa; en este caso el trastorno en la - diferenciación es doble, ya que por un lado existen células con fenotipo alterado, y por el otro se encuentran - desplazadas en relación con su sitio normal dentro del - epitelio.

En vista de lo anterior parece útil aceptar que la patología de la diferenciación celular en mamíferos - se resume en anaplasia o diferenciación incompleta (excepcionalmente, desdiferenciación), metaplasia o diferenciación completa pero topográficamente desplazada, y displasia o diferenciación anormal en los epitelios.

## Transformación celular

Para comprender la naturaleza del cambio de una célula normal en neoplásica es necesario desarrollar modelos experimentales que permitan su estudio objetivo por medio de las poderosas técnicas de la biología molecular.

El fenómeno conocido como transformación celular se refiere a la adquisición, por parte de células previamente normales y conservadas en cultivo, de ciertas propiedades que se correlacionan con la capacidad para formar tumores cuando se introducen en animales experimentales apropiados. Es interesante que esta correlación no siempre es posible, o sea que algunas líneas celulares puedan revelar varias de las propiedades características de la transformación in vitro, pero son incapaces de dar origen a neoplasias cuando se inyectan en huéspedes experimentales; este dato se ha interpretado de dos maneras diferentes: por un lado, se considera que la transformación celular no es un cambio instantáneo, en que todas las células adquieren simultáneamente las propiedades completas de las células neoplásicas, sino más bien una modificación lenta y acumulativa de diversas capacidades en grupos cada vez mayores de células, hasta alcanzar la concentración crítica de elementos suficientemente alterados para expresar su potencialidad neoplásica formando tumores cuando se transplantan en animales; por otro lado, se señala que la transformación celular puede o no incluir -

propiedades neoplásicas, por lo que en relación con el cáncer sólo interesa el estudio de aquellas formas que sean demostradamente tumorigénicas.

Muchas de las diferencias entre células transformadas y células normales se refieren a la mayor facilidad de las células transformadas para aprovechar los factores que estimulan el crecimiento y que se encuentran en el me dio de cultivo. Sin embargo, probablemente otras características tienen un significado diferente; por ejemplo, la adquisición de un potencial casi ilimitado de multiplicación por las células transformadas, en contraste con las células normales, que según la especie de donde provengan muestran potenciales variados pero siempre finitos para multiplicarse.

Un ejemplo bien conocido es el de los fibroblastos diploides humanos, que se mantienen en crecimiento ac tivo durante 10±10 generaciones y después entran en una fase de declinación caracterizada por alargamiento del tiempo de duplicación y finalmente por muerte de las células; aunque en circunstancias especiales las células pueden mantenerse vivas por un tiempo prolongado, la sínte sis neta de protefna se detiene casi por completo. En can bio, los fibroblastos humanos diploides transformados con tinúan en multiplicación activa por muchas generaciones más; en ciertos cultivos puede aparecer una fase de decli nación o "crisis", pero si la densidad celular se mantiene elevada surgen clones que se mantienen o hasta aumentan

su velocidad de multiplicación.

Muchas de las células transformadas terminan por revelar aneuploidias de diferentes tipos, aunque este cambio es generalmente posterior a otras manifestaciones de transformación y no parece estar relacionado directamente con su mecanismo; esto es cierto para todos los tipos conocidos de transformación e independiente del agente o agentes responsables del proceso. En cambio, la adquisición de nuevos antígenos es la regla en la célula transformada y depende en gran parte de la etiología de la transformación; los antígenos se identifican por métodos serológicos o por inmunofluorescencia, o bien por el rechazo de transplantes de tumores en huéspedes inmunológicamente competentes.

La capacidad para inducir tumores en huéspedes apropiados (tumorigenicidad) es la prueba definitiva de que la transformación celular es de carácter neoplásico. Sin embargo, la demostración puede requerir un número crítico de células, un tiempo mínimo de cultivo de las células transformadas antes de que revelen (o adquieran) su potencialidad para crecer in vitro y formar un tumor, y la selección de un huésped adecuado. Es también importante establecer que son las células transplantadas las que han proliferado para dar origen al tumor, y no que han funcionado como simples portadores del agente etiológico, casi siempre viral, que ha inducido la transformación ce-

lular in vitro. Existen numerosos ejemplos de transformación celular que cumplen con todos estos requisitos; un ejemplo son las células de embrión de hamster transformadas por el virus del polioma, que no revelan tumorigenicidad cuando ha pasado poco tiempo de su transformación o cuando se usan dosis menores de  $10^6 - 10^7$  células. En cambio, si se dejan transcurrir varias semanas es posible de mostrar tumorigenicidad aún con dosis menores de  $10^3$  células, inoculadas en hamsters de 3 semanas de edad.

La transformación celular puede ocurrir espontáneamente en cultivos de células, o bien puede inducirse por medio de sustancias químicas, de radiaciones ionizantes, o de virus. Las únicas diferencias detectables entre los diversos tipos de transformaciones mencionados son antigénicas y se refieren a sustancias producidas por las células siguiendo las instrucciones del genoma viral; en vista de su relación con la etiología viral de las neoplasias.

La transformación celular neoplásica "espontánea" in vitro ocurre con frecuencia muy variable según la especie de origen de las células cultivadas es la regla con fibroblastos de rata, conejo, puerco, hamster chino y -- otros más, desde el origen mismo del explante, mientras que la mayoría de las líneas celulares obtenidas del ratón se transforman al cabo de 30 subcultivos; en cambio, si se usan fibroblastos de hamster sirio sólo algunas líneas celulares muestran el fenómeno al cabo de 15 subcul-



tivos, y las células de hamster armenio, de gallina y del hombre no se transforman espontáneamente. Tiene interés - que si se agrega albúmina bovina al medio de cultivo, la transformación espontánea de fibroblastos de hamster sirio es la regla y desde el principio del explante, mientras que los fibroblastos humanos sólo prolongan su potencial de multiplicación pero no muestran transformación espontánea; en cambio cuando se agrega 10 por ciento de suero de ternera fetal (en vez de 10 por ciento de suero de caballo) el medio de cultivo de fibroblastos murinos la transformación celular se retrasa o se evita por completo.

Algunos autores han inducido transformación neoplásica in vitro por medio de sustancias químicas cancerígenas, del tipo del dimetilbenzantraceno o del metilcolantreno; un estudio de este tipo se llevó a cabo con líneas celulares derivadas de cultivos de órganos de próstata de ratón de cepa CH<sub>3</sub>. Estas células son aneuploides, muestran intensa inhibición por contacto y no producen tumores en dosis de 10<sup>6</sup> células inoculadas en ratones CH<sub>3</sub> radiados; las células fueron tratadas por 1 a 6 días con metilcolantreno y después cultivadas por 2-3 semanas en medio sin el agente carcinogénico. El resultado fué la aparición de clonas celulares transformadas, sin inhibición por contacto y con intensa basofilia citoplásmica, que cuando se inocularon en ratones isogénicos radiados dieron origen a numerosos tumores. Aunque existen resultados contradictorios, ya se ha demostrado que las radiaciones-

ionizantes (rayos X) también son capaces de inducir transformación neoplásica en células en cultivo; un estudio de este tipo se hizo con células de embrión de hamster que recibieron 300 r y al cabo de 1 a 3 meses mostraron transformación morfológica con crecimiento progresivo; la tumorigenicidad se probó en hamsters de 2-6 semanas de edad, que recibieron inoculaciones de  $6.5 \times 10^6$  células irradiadas y conservadas en cultivo por 2 a 8 meses. El resultado fué que todos los animales usados desarrollaron tumores que alcanzaron un diámetro máximo de 1 cm. y después involucionaron en 10-30 días; en estos estudios se observó que las células en cultivo deben dividirse inmediatamente después de la radiación para que se exprese el fenómeno de la transformación neoplásica.

Se ha sugerido que todos los tipos de transformación celular in vitro (espontánea, por sustancias cancerígenas, por radiación) son en última instancia de etiología viral, y que lo único que los distintos agentes estarían haciendo sería estimular o permitir la expresión del virus, que podría venir en el tejido original, o bien adquirirse en el medio de cultivo o hasta del mismo investigador. Los primeros estudios directos de esta posibilidad, buscando a los virus por medio de fusión celular y de otros procedimientos, incluyendo la identificación de los antígenos virales producidos por las células transformadas, sugieren que los virus (partículas tipo C) están siempre presentes y que las células los adquieren por transmisión "vertical".

**Algunas diferencias entre células normales  
y células transformadas**

	<u>Normales</u>	<u>Transformadas</u>
Eficiencia para formar clonas	Requieren inócu los grandes ( $10^5$ - $10^6$ /ml o - $10^4$ - $10^5$ /cm <sup>2</sup> )	Requieren inóculos menores (50-100 células/cm <sup>2</sup> )
Requerimiento de suero para multiplicación celular.	Normal	Disminuido
Inhibición por contacto - de movimiento - de multiplicación	Presente Presente	Ausente Ausente
Potencial de multiplicación	Limitado	Ilimitado
Crecimiento en gel de agua	Negativo	Positivo
Crecimiento en presencia de sustancias cancerígenas.	Negativo	Positivo
Cambios metabólicos:		
Producción de ácido láctico.	Normal	Aumentada
Mucopolisacáridos ácidos	Normales	Aumentados
Complemento cromosómico	Euploide	Aneuploide
Antígenos nuevos	Ausentes	Presentes
Tumorigenicidad	Ausente	Presente

#### IV GENERALIDADES DE LAS LESIONES NEOPLASICAS

##### Concepto de Cáncer

Los tumores malignos suelen reconocerse fácilmente tanto en los animales como en el hombre. Sin embargo, resulta extraordinariamente difícil, dar una definición de lo que es un tumor maligno, pues la mayoría de propiedades individuales de los tumores son compartidas al menos por algún tejido no tumoral y los diferentes tumores comparten propiedades marcadamente diferentes.

Sin embargo existen varias definiciones de tumor maligno y la que más se acerca a lo real es la dada por Willis: "neoplasia es una masa anormal de tejido, cuyo crecimiento excede y no se coordina con el de los tejidos normales, que persiste de la misma manera excesiva aún cuando cese el estímulo que le dió origen".

Afortunadamente la mayoría de nosotros sabemos lo que implica el término cáncer, debido a que es más apto para ser descrito que para ser definido. Además es importante considerar las características biológicas de los tumores que nos sirven de base para interpretar las experiencias clínicas.

## Etiología

Numerosas son las teorías que se han enunciado para explicar la formación de los tumores, pero ninguna hasta el momento actual ha podido resistir a las críticas — que se le han formulado. Como la causa primordial sigue — aún desconocida, no pasan de ser más que meras hipótesis — que deben aceptarse con un carácter de necesidad, y si — las mostramos es para indicar cuáles son las tendencias — que prevalecen hoy sobre la naturaleza del cáncer.

Habiéndose establecido categóricamente que los tumores son enfermedades de las células, o sea se originan — y están compuestos totalmente por células propias del organismo, es indudable que todas las teorías que quieran — explicar con verosimilitud su patogenia deben acatarse dentro de éste hecho.

Es sabido que la célula cancerosa y la célula normal son diferentes, pero que toda célula cancerosa procede de una célula normal; lo que falta explicar y que constituye la esencia del problema, es a que factores se deben las modificaciones que sufre la célula normal y que — determinan la adquisición de caracteres nuevos, que confieren a las células tumorales la autonomía y la inextinguible fertilidad que las caracteriza. En este sentido — las distintas teorías se dividen en dos grandes grupos, — según le concedan mayor importancia a los factores intracelulares o a la acción de factores exógenos.

La etiología del cáncer, o sea el estudio de las condiciones que favorecen y determinan la aparición del cáncer, ha hecho grandes progresos gracias al perfeccionamiento de los métodos de investigación y, sobre todo, a su estudio experimental.

Se sabe hoy que el cáncer no responde a una causa única sino a múltiples factores, multiplicidad etiológica que ha sido puesta bien en evidencia por la experimentación. Como en toda enfermedad, en el origen de los tumores se puede distinguir: condiciones etiológicas generales o sea las causas ocasionales o determinantes y el mecanismo de acción de estas causas, es decir, la patogenia del proceso mórbido.

Por lo tanto, mientras los estudios etiológicos de las neoplasias tienen una sola meta, que es establecer la lista de los agentes responsables de la transformación celular irreversible y hereditaria, caracterizada por proliferación ilimitada y autónoma, el problema de la patogenia es doble: por un lado debe aclarar la naturaleza íntima del cambio celular producido, y por el otro debe establecer los mecanismos que permiten (o impiden) la expresión de este comportamiento alterado en forma de una neoplasia.

#### Factores extrínsecos

Desde un punto de vista general estos factores se clasifican en físicos, químicos y biológicos, aunque en -

ocasiones no es posible decidir todavía si un agente biológico actúa a través de mecanismos físicos o químicos, o si una sustancia química tiene efectos puramente físicos sobre las células.

1) Agentes físicos. Desde hace tiempo se han establecido correlaciones válidas entre la exposición a la luz solar y a radiaciones ultravioleta y la aparición de neoplasias. Los tumores de la piel son más frecuentes en las personas que se exponen mucho al sol, como marineros y campesinos; estos tumores se presentan en los sitios descubiertos, como la cara y el dorso de las manos; son más frecuentes en personas de piel clara que en las de piel oscura, y ocurren en número mucho mayor en albinos que en sujetos de pigmentación normal.

Experimentalmente se ha visto que la aplicación de la luz solar a un gran número de animales induce la aparición de tumores epiteliales, sobre todo en las orejas de las ratas. Cuando se exponen otros animales, como el ratón, a la luz de un arco de mercurio, los tumores no son epiteliales sino conjuntivos, lo que se explica porque siendo el espesor del epitelio mucho menor en esos animales que en el hombre se facilita la penetración de la luz ultravioleta a las capas más profundas, donde ejerce su efecto en el tipo conjuntivo. La longitud de onda de las radiaciones ultravioletas con efectos cancerígenos es de 2 600 a 3 000 Å.

Las radiaciones ionizantes son poderosos agentes-carcinógenos, lo que se conoce desde hace tiempo: el primer caso de un tumor maligno debido al efecto de los rayos X se publicó 7 años después del descubrimiento de este tipo de radiaciones. Experimentalmente se ha observado que las radiaciones en todo el cuerpo de algunas especies animales eleva la frecuencia de ciertos tumores como linfoma y leucemias, tumores del ovario y adenoma pulmonares; la radiación de áreas localizadas induce la aparición de tumores de la piel, del colon, del pulmón, etc. Cuando el material radiactivo se absorbe, como en el caso del radio, se producen sarcomas óseos en ratas y ratones, aunque en estos animales la dosis efectiva es 150 veces mayor que en el hombre.

El uso de dióxido de torio como sustancia radioopaca, que también es un emisor de radiaciones  $\beta$  de vida-media muy prolongada, tuvo como resultado la aparición --tardía de tumores malignos hepáticos y óseos en algunos --sujetos humanos; otra tragedia similar se presentó debido al uso de radio y otras sustancias radiactivas en la pintura luminosa que se aplicaba a las carátulas de relojes, en vista de que los obreros chupaban la punta de sus pinceles para afinarlos. La consecuencia fué la aparición al cabo de varios años de varias complicaciones, entre ellas tumores malignos del esqueleto. La leucemia es por lo menos 8 veces más frecuente en los radiólogos que en la población general, lo que se asocia con dosis de radiación-



Pequeñas y repetidas durante largo tiempo. El carcinoma del tiroides es mucho más frecuente en niños que reciben radiaciones en la cara anterior del cuello, con el propósito de inducir la involución del timo, una práctica que afortunadamente ya ha caído en desuso. Entre los supervivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki, la leucemia es por lo menos 10 veces más frecuente -- que en la población general, y esta influencia es notoria en las personas que se encontraban dentro de un radio de 2 000 metros del epicentro de la explosión. Es posible inducir transformación celular neoplásica in vitro por medio de radiación con rayos X de células normales conservadas en cultivo.

2) Agentes químicos. El número de sustancias químicas capaces de producir tumores, tanto en animales experimentales como en el hombre, es muy elevado. Muchas de estas sustancias se encuentran en el medio ambiente, a veces como compuestos orgánicos naturales o como productos de procesos industriales, otras veces como componentes del humo del cigarro, o bien como aditivos alimenticios o pesticidas; un grupo importante lo constituyen los agentes carcinogénicos de origen biológico, casi siempre alcaloides vegetales.

El estudio de la carcinogénesis química se inició con la observación de Pott, hecha en 1775, de la asociación entre el polvo de carbón y el carcinoma de escroto -

en los limpiadores de chimeneas; en los siguientes 198 -- años los datos acumulados han producido información de -- gran valor epidemiológico, cuya utilización racional en-- cierra la promesa de poder prevenir algunos de los tumo-- res más frecuentes en el hombre. También parece cercano - el esclarecimiento del mecanismo íntimo del efecto carci-- nogénico de muchas sustancias químicas; quizá, a través - de él, la comprensión de la naturaleza de la transforma-- ción neoplásica.

Entre los agentes químicos carcinogénicos más - sobresalientes identificados en los últimos años como con-- taminantes del medio ambiente están el humo del tabaco y- las aflatoxinas. Los extensos estudios epidemiológicos -- realizados en distintos países del mundo han establecido- de manera definitiva que el hábito de fumar cigarros se - relaciona causalmente con la existencia y el fenomenal au-- mento en la frecuencia de ciertos tipos bien definidos de carcinoma pulmonar: el epidermoide y el indiferenciado. - Además, también existen datos que apoyan una relación se- mejante con otros tumores, como carcinomas de la cavidad- oral, de la laringe, de la vejiga urinaria y del esófago; los datos no excluyen la existencia y posible acción de - otros agentes cancerígenos, pero demuestran, hasta donde- la investigación epidemiológica puede hacerlo, que el há- bito de fumar cigarrillos desempeña un importante papel - etiológico. Experimentalmente se ha demostrado por lo me- nos en cuatro especies animales diferentes (ratón, rata -

conejo y hamster) que la aplicación crónica de condensados de humo de tabaco es carcinogénica en piel, tejido celular subcutáneo, hilio pulmonar, tráquea y bronquios, y cuello uterino; además, se han aislado por lo menos 12 — sustancias carcinogénicas de los condensados, entre ellas antracenos, fenantrenos, fluorenos y otros hidrocarburos aromáticos, así como otras sustancias más que pueden funcionar como promotoras. Aunque el mecanismo íntimo de la carcinogénesis por humo de tabaco se desconoce (igual que las otras formas de carcinogénesis), en la actualidad se sabe lo suficiente para detener el ascenso en frecuencia del carcinoma broncogénico y muy probablemente para inducir una disminución hasta alcanzar cifras semejantes a — las de principios de este siglo, antes de que empezara el aumento en el consumo de cigarros. Pero dada la naturaleza humana, es probable que la solución sea el desarrollo de cigarros no cancerígenos.

El descubrimiento de la potente acción carcinogénica de las aflatoxinas se debió a 2 epizootias que ocurrieron independientemente en 1961. En Inglaterra, la ingestión de alimento preparado con cacahuete causó la muerte de miles de gallinas, patos y pavos, mientras que al mismo tiempo se desencadenó una epidemia de hepatomas en los criaderos de truchas del noroeste de los Estados Unidos de América, que también se debió al cacahuete en el alimento. Al poco tiempo se estableció que el contaminante era un hongo, Aspergillus flavus, que produce por lo —

menos cuatro variedades diferentes de alcaloides, las aflatoxinas. Comparadas con otros agentes capaces de producir tumores hepáticos, las aflatoxinas son con mucho las sustancias más activas: 0.001 g. es capaz de inducir carcinoma del hígado en  $1 \times 10^6$  truchas.

Uno de los hallazgos más importantes, en el campo de la carcinogénesis química es la falta de correlación -- entre la estructura molecular de los agentes carcinogénicos y su capacidad para inducir neoplasias; en efecto, -- sustancias de la naturaleza más variada, o simples, de alto o de bajo peso molecular, orgánicas o inorgánicas revelan su potencialidad carcinogénica siempre y cuando se -- usen las especies animales susceptibles y se sigan los esquemas de aplicación apropiados, que pueden ser igualmente diversos.

También tiene interés señalar que muchos de los -- agentes carcinogénicos sintéticos, como los hidrocarburos policíclicos o las aminas y amidas aromáticas, y todos -- los alcaloides carcinogénicos conocidos hasta hoy, como -- senecio, crotalina, aflatoxina B y otros, no son sustancias capaces de producir tumores en su estado natural, si no que requieren ser modificados metabólicamente para adquirir tal actividad. La modificación es casi siempre una N-hidroxilación y con frecuencia se lleva a cabo en el hígado por las enzimas hidroxilantes del retículo endoplásmico liso. En cambio, los agentes alquilantes son sustancias carcinogénicas en su estado químico original, y lo -- mismo ocurre con los metales en su forma iónica.

## Algunos agentes carcinogénicos químicos.

---

### 1. Sintéticos

7,12 dimetol benzantraceno  
N-metil-4-aminoazobenzeno  
Etionina  
Tetracloruro de carbono  
2-metil aminofenoceno  
Dimetil nitrosamina  
4-nitro quinolina-1-óxido  
Etil carbamato (uretano)

No son sustancias carcinogénicas sino precarcinogénicas; para ejercer su acción requieren ser transformadas en el organismo por medio de N hidroxilación, que las hace compuestos electrofílicos.

### 2. Naturales

Alcaloides de pirrolizidina (senecio, crotalaria, heliotropo).  
Cicasina  
Aflatoxina B<sub>1</sub>  
Safacole

### 3. Agentes alquilantes

Mostaza de uracilo  
N-estearoil-etilen inina  
1,4-dimetanosulfonoxibutano  
1-etilenoxi-3,4-epoxiciclohexano  
ε-propiolactona  
Propanesultona

Son sustancias carcinogénicas en su forma química original, que no requieren transformación metabólica.

### 4. Metales

Becilio  
Cadmio  
Cobre  
Cobalto  
Níquel  
Plomo

En su forma iónica son reactivos electrofílicos.

3) Agentes biológicos. En la actualidad se conocen más de 150 virus capaces de producir neoplasias en muy diversas especies animales. Aunque hasta hoy (1979) todavía no se ha establecido de manera concluyente la etiología viral de ningún tumor humano, es casi seguro que muchos - de ellos son producidos por virus y que pronto se contará con las pruebas necesarias para demostrarlo; la razón es que resulta inconcebible que el hombre sea la única excepción a la regla que incluye a tantas otras especies animales. Por otro lado, la idea de que todos los tumores humanos se deben a virus resulta inaceptable, en vista de los numerosos agentes etiológicos ya descritos. Pero aun si - no se lograra demostrar que los virus son responsables de la aparición de ciertas neoplasias en el hombre, de todos modos representan instrumentos útiles para explorar la naturaleza de la transformación neoplásica. Los virus oncogénicos poseen de 5 a 50 genes pero no todos participan - en la inducción de los tumores; el análisis de las funciones específicas de los genes responsables de las propiedades neoplásicas de las células transformadas puede contribuir a la mejor comprensión de los mecanismos reguladores del crecimiento celular y quizá en el diseño de métodos - adecuados para prevenir y curar algunos tumores en el -- hombre.

Los virus oncogénicos se consideran en dos grupos según la naturaleza del ácido nucleico que constituye su genoma: los virus DNA y los de RNA. Los virus oncogénicos

de DNA se han asociado con una variedad mayor de neoplasias experimentalmente inducidas en distintas especies -- animales que los de RNA, son más heterogéneos y de mayor tamaño; en cambio, los virus de RNA son responsables de muchos tumores espontáneos, especialmente en aves y roedores, son muy semejantes entre sí y de tamaño más pequeño que los virus de DNA.

Los virus oncogénicos de DNA también se conocen como virus papova en vista de que incluyen virus de papiloma, de polioma y vacuolizantes de células de mono. Los virus de papiloma humano tienen un diámetro de 55 nm., la cápside es simétrica y en forma de icosaedro con 78 capsómeras. El contenido de DNA del virus es de 12 por ciento de la partícula y está dispuesto en forma de doble círculo, con un peso molecular de  $6 \times 10^6$  daltons. Este virus produce verrugas comunes y los papilomas laríngeos en el hombre, pero no se sabe mucho acerca del mecanismo de la oncogénesis.

En cambio, los dos virus representantes del grupo polioma, el así llamado y el SV40 han sido más estudiados gracias a que crecen muy bien en cultivos de células. El virus SV40 se aisló originalmente de células renales de monos rhesus y cuando se inyecta en hamsters recién nacidos produce sarcomas, mientras el virus polioma se encuentra en ratones adultos y no produce ningún efecto nocivo, pero cuando se inyecta en roedores recién nacidos da origen a una amplia variedad de neoplasias. Los dos virus --

tienen propiedades semejantes: ambos son más pequeños que el virus del papiloma, miden 40-50 nm. y su DNA es también de dimensiones menores ( $2.5-3 \times 10^6$  daltons), lo que alcanza para codificar de 6 a 10 proteínas de  $\sim 20\ 000$  de peso molecular. Los adenovirus son virus aislados de células humanas que causan infecciones respiratorias y oculares en el hombre, pero no han sido asociados a tumores en esta especie; en cambio, cuando se inoculan a roedores nacidos recientemente inducen diferentes tipos de neoplasias. Los adenovirus son de tamaño mayor que los virus del grupo papova, miden 80 nm. de diámetro y poseen una cápside icosaédrica con 252 capsómeras, el DNA constituye 13 por ciento de la partícula, tiene un peso molecular de  $20-25 \times 10^6$  daltons, no es circular sino lineal, y contiene de 23 a 46 genes.

De todos los virus de DNA carcinogénicos en animales, los que parecen estar más implicados en la producción de tumores en el hombre son los virus herpes; éstos tienen un diámetro de 180 a 200 nm. y una cubierta derivada parcialmente de la membrana nuclear, rica en lípidos, por lo que son muy sensibles al éter. El DNA viral constituye  $\sim 3$  por ciento de la partícula, es doble lineal y tiene un peso molecular de  $100 \times 10^6$  daltons. El grupo incluye varios virus patógenos para el hombre, como el virus del herpes febril, el de la varicela y el de la enfermedad citomegálica; otros tipos, como el Herpes saimiri y el virus de Epstein-Barr, han sido asociados más recientemente con tumores específicos .



Los virus oncogénicos de RNA se conocen desde hace 66 años, cuando Ellerman y Bang descubrieron que la leucemia de las gallinas se debe a un virus; tres años después, en 1911, Rous descubrió el virus que lleva su nombre como agente causal de un sarcoma también en gallinas. Los virus oncogénicos de RNA (también conocidos como oncornavirus) inducen leucemias y sarcomas en gallinas, roedores y felinos; estos últimos cruzan especies y producen tumores en perros y monos, e incluso transforman células humanas en cultivo. El análisis químico de algunos virus de RNA que se han aislado puros revela 27-35% de lípidos, 0.8 a 2.5% de RNA, y el resto proteínas; el peso molecular de RNA varía de 4 a  $10^6$  daltons y en todos los casos es lineal. Por medio de tratamientos que rompen puentes de hidrógeno se ha encontrado que el RNA viral, cuyo coeficiente de sedimentación es de  $\sim 70S$  se disocia en componentes heterogéneos de  $37S$ , con peso molecular de  $3 \times 10^6$  daltons; estas subunidades todavía conservan la capacidad de inducir transformación neoplásica. Las partículas virales que se observan con el microscopio electrónico en leucemias y sarcomas animales se conocen como partículas tipo C y se caracterizan por un nucleóide central, denso y esférico, rodeado por una membrana y separado de la cubierta externa por un espacio no denso a los electrones; la cubierta externa corresponde en parte a la membrana celular y la partícula la adquiere cuando se desprende de la superficie externa de la célula. El tamaño de las -

partículas virales tipo C es de 100 nm. de diámetro, mientras el nucleocido tiene 40 nm. de diámetro. En cambio, -- las partículas virales observadas en tumores mamarios se conocen como tipo B y aunque son del mismo tamaño que las C, difieren de ellas en que el nucleocido es excéntrico, -- en que revelan proyecciones regularmente espaciadas que -- salen de la superficie viral; el precursor de las partículas B se conoce como partícula A, se observa en el citoplasma celular y tiene aspecto de un anillo denso.

Transformación celular por virus. Una de las más importantes entre los virus oncogénicos de DNA y los de RNA es que los primeros son capaces de establecer dos tipos de relaciones distintas con células de mamífero, mientras los segundos parecen dar origen a una sola forma de interacción virus-célula. En efecto, los virus oncogénicos de DNA pueden infectar células y entrar en un ciclo de replicación que termina con número variables, pero -- siempre elevados, de partículas virales nuevas, que se -- eliminan al exterior con la muerte y desintegración de la célula (infección productiva), o bien este ciclo de replicación se interrumpe antes del ensamblaje y liberación de -- partículas, no hay citólisis, y la célula sobrevive pero ha sido transformada en un elemento fenotípicamente distinto, frecuentemente con potencialidad neoplásica (infección abortiva).

Los virus oncogénicos de RNA también infectan células normales y las transforman, pero las mismas células

sintetizan, ensamblan y eliminan cantidades variables de virus.

Cuando los virus oncogénicos de DNA penetran a una célula y la destruyen por replicación, la célula se conoce como permisiva, mientras que si el resultado de la infección es abortivo la célula se denomina no permisiva. Las dos consecuencias posibles de la infección viral son mutuamente excluyentes; en general, las células del huésped natural del virus son permisivas mientras que las provenientes de otras especies animales son no permisivas. Las razones que determinan si una célula va a ser permisiva o no permisiva en relación a un virus particular se desconocen, aunque se han atribuido en parte a la falta de alguna función necesaria para la replicación viral en las no permisivas, o bien a infección por partículas "defectuosas", que no tienen capacidad de replicación.

Los eventos macromoleculares que tienen lugar durante la infección productiva por virus oncogénicos de DNA son los siguientes:

- 1) adherencia de la o las partículas virales a la o las partículas virales a la cara externa de la membrana celular;
- 2) fagocitosis de la partícula, que ingresa al citoplasma en el interior de un fagosoma y de esta manera llega hasta el interior del núcleo;
- 3) digestión de las proteínas del capsómero, que deja libre al DNA viral (en esta etapa el virus se "eclip

sa", y no es posible recuperar partículas virales);

4) apertura de la estructura doble circular del - DNA celular, de manera que puede expresarse;

5) síntesis "precoz" de RNAM, transcrito por la - RNA polimerasa celular a partir del DNA viral, que representa un poco más de la tercera parte de la información - contenida en esta macromolécula y que codifica la secuencia de varias proteínas, entre ellas los antígenos especí ficos de la infección viral;

6) traducción del RNAM "precoz" cuya expresión -- probablemente incluye algunas enzimas necesarias para la síntesis de DNA, aunque otras son propias de la célula in fectada, que normalmente no las está sintetizando;

7) replicación del DNA viral y también del DNA ce lular, posiblemente catalizada por las enzimas recién sin tetizadas;

8) transcripción de RNAM "tardío" a partir del - DNA viral, que ahora incluye las secuencias no transcri-- tas durante la transcripción precoz y que es mucho más - abundante (40 veces más), lo que sugiere que el proceso - incluye la participación del DNA viral recientemente sin tetizado;

9) traducción del RNAM "tardío", que resulta en la síntesis de proteínas estructurales del virus y otras ma cromoléculas de funciones reguladoras;

10) ensamble de partículas virales con DNA viral y las proteínas de la cápside, ruptura de la célula y liberación de partículas listas para iniciar un nuevo ciclo.

Todo este proceso tiene una duración variable según las células y los virus utilizados, pero en promedios de 40 a 70 horas. La forma específica en que se asocia el DNA viral al DNA celular se desconoce.

El papel que desempeñan los virus en la etiología de las neoplasias humanas ha sido examinado por diferentes procedimientos, pero hasta hoy los datos han sido negativos. La búsqueda de anticuerpos dirigidos contra antígenos de adenovirus en el suero de numerosos pacientes — con distintos tipos de tumores han dado resultados negativos; lo mismo ha ocurrido con el examen de 200 tumores de 19 órganos diferentes por medio de la técnica de hibridación de RNA obtenido de adenovirus, con DNA extraído de células neoplásicas; un estudio semejante utilizando DNA preparado por medio de RNA viral (leucemia felina) + polimerasa RNA → DNA, en búsqueda de secuencias complementarias en el RNA de distintos tumores humanos, tampoco reveló diferencias significativas con los controles, etc.

En cambio, en cultivos de células de linfoma de Burkitt se han aislado partículas virales de tipo herpes, que hoy se conocen como virus de Epstein-Barr; la mayor parte de las partículas son defectuosas y sólo muy pocas

células de los cultivos hacen partículas virales. Además los enfermos con linfoma de Burkitt tienen títulos muy elevados de anticuerpos séricos contra virus de Epstein-Barr, lo que comparten con pacientes de carcinoma nasofaríngeo (padecimiento que es muy frecuente en China), enfermedad de Hodgkin y leucemia aguda, aunque algo semejante se encuentra también en la mononucleosis infecciosa y en la sarcoidosis, que no son enfermedades neoplásicas. Otro tumor humano para el que existen datos de asociación con una infección viral es el carcinoma del cuello uterino: las mujeres con infecciones genitales herpéticas tienen una mayor frecuencia de carcinoma, tanto in situ como invasor.

#### Factores intrínsecos.

1) Herencia. Es indudable que la herencia desempeña un papel importante en la aparición, y especialmente en la frecuencia, de distintos tipos de tumores. En animales experimentales es posible desarrollar cepas con 90% de frecuencia de leucemia, como los ratones C58, o bien cepas que tengan menos de 1% de la misma enfermedad, como la cepa Storrs-Little. El problema central es establecer cuáles son las propiedades moleculares que determinan el fenotipo obtenido por cruzas repetidas; es posible que el resultado final sea animales cuyas características metabólicas sean favorables a la infección y expresión de virus oncogénicos, o que no posean alguna fun --

ción crítica necesaria para la replicación viral. Lo mismo podría decirse de la susceptibilidad a otros agentes carcinogénicos; de todos modos, el concepto importante es que los diferentes agentes causales de los tumores requieren condiciones metabólicas definidas y probablemente muy específicas para ejercer su efecto, y que tales condiciones dependen de la naturaleza genotípica de la célula.

Lo anterior es probablemente cierto también para los tumores humanos determinados genéticamente, de los que existen 4 tipos bien conocidos, que son: la poliposis familiar múltiple, el retinoblastoma, la neurofibromatosis múltiple o enfermedad de Von Recklinghausen, y las exostosis osteocartilaginosas múltiples o enfermedad de Ollier. La poliposis intestinal múltiple se hereda en forma autosómica dominante. El retinoblastoma es un tumor maligno de la retina que tiende a ser bilateral aunque pocas veces es simultáneo; en una serie de 190 casos de los que sólo 6 sobrevivientes tuvieron un total de 10 hijos, el número de niños que desarrollaron el tumor bilateral fué de 9. La neurofibromatosis múltiple o enfermedad de Von Recklinghausen se caracteriza por la presencia de varias marcas cutáneas como nevos, hirsutismo, --manchas café-au-lait y tumores subcutáneos benignos de distintos tipos como lipomas, hemangiomas, neurofibromas etc.; la enfermedad se hereda en forma autosómica dominan

te y del 5 al 10% de los sujetos desarrollan neoplasias malignas que pueden ser fibrosarcomas, liposarcomas, -- schwannomas malignos o melanomas. La exostosis osteocartilaginosa múltiples aparecen como crecimientos esqueléticos más o menos simétricos, que predominan en los huesos largos y en la pelvis; también se hereda en forma autosómica dominante y de 10 al 15% de los casos muestran malignización, en forma de condrosarcomas que pueden ser múltiples.

En el caso del xeroderma pigmentoso, se trata de una anomalía hereditaria en los mecanismos de reparación del DNA, que dá origen a marcada fotosensibilidad y desarrollo de múltiples neoplasias malignas cutáneas a edades muy precoces; en algunos de estos enfermos la expresión molecular del defecto transmitido genéticamente se conoce y explica satisfactoriamente su gran sensibilidad a las radiaciones ultravioleta.

2) Factores endocrinos. Muchos de los estudios -- hechos con hormonas se parecen a los realizados con agentes químicos carcinogénicos en que la administración es externa y las dosis sobrepasen con mucho las secretadas normalmente por la glándula respectivas. Las hormonas -- pueden ser agentes carcinogénicos, o bien usarse para modificar la evolución de neoplasias inducidas por otros -- medios. Los estrógenos y las gonadotrofinas son las únicas hormonas capaces de actuar como agentes carcinogéni-



cos experimentales y producen tumores hipofisarios y -- ováricos, tumores de células de Leydig, adenomas y carcinomas del riñón, etc. En muchos casos estas neoplasias -- no producen metástasis y requieren el uso de cepas animales, hechas sensibles por múltiples cruzas y selección -- de varias generaciones.

Una forma interesante de producción de tumores -- por influencia hormonal es por desequilibrio entre las -- secreciones de hipófisis y gónadas; el experimento, que -- se realiza en ratones o ratas, consiste en extirpar los -- dos ovarios e implantar uno en el bazo del mismo animal. Los estrógenos producidos por ese ovario llegan directa -- mente al hígado por la vena esplénica y son inactivados -- sin que pasen a la circulación, con lo que la hipófisis -- pierde el freno normal de los estrógenos para producir -- gonadotrofinas y las secreta en abundancia. Estas gonado -- trofinas actúan entonces en el ovario intraesplénico in -- duciendo primero hiperplasia y, después de muchos meses, neoplasias de células de la granulosa. Al principio es -- tos tumores requieren la presencia de gonadotrofinas pa -- ra persistir, pero después pierden su dependencia hormo -- nal y algunos hasta llegan a dar metástasis. El mismo -- efecto carcinogénico se puede obtener por medio de radi -- ciones que solamente destruyan las células germinales y -- los folículos del ovario, eliminando la formación de es -- trógenos, o con la inyección de cantidades elevadas de -- gonadotrofinas hipofisarias.

Los tumores humanos hormono-dependientes son los carcinomas de la próstata y de la glándula mamaria. Entre el 50 y el 75% de los enfermos con carcinoma de la próstata se benefician con la neutralización fisiológica de los andrógenos por medio de estrógenos, o con la castración; sin embargo, las mejorías son transitorias y en la mayor parte de los casos hay reactivación tumoral, -- por lo que se postula que existen fuentes extragenitales de andrógenos. En casos seleccionados de reactivación se realizan adrenalectomías, pero los resultados no son tan dramáticos como en algunas enfermas con adenocarcinoma de la glándula mamaria. En éstas, una forma de tratamiento paliativo es la ovariectomía, que puede resultar en disminución de los dolores óseos debidos a las metástasis; cuando las manifestaciones clínicas reaparecen en ciertos casos se lleva a cabo adrenalectomía, lo que puede beneficiar hasta a un 50% de las enfermas; finalmente se ha preconizado la hipofisectomía cuando existen metástasis generalizadas, que en algunos sitios ha dado resultados favorables hasta en el 33% de los casos con alivio hasta de seis meses de duración.

## Patogenia

En esta parte, se hace referencia a dos aspectos básicos de la biología de los tumores: a) la naturaleza íntima del cambio que resulta en la transformación neoplásica de una célula, y b) los mecanismos que permitan la emergencia de un tumor en un animal o en el hombre.

a) La naturaleza íntima del cambio celular responsable de la transformación neoplásica se desconoce. La mayor parte de las teorías actuales sobre oncogénesis pueden considerarse en dos categorías:

- mutación somática, que ocurra como resultado de la acción de distintos agentes carcinógenos a nivel del genoma, o bien en forma "espontánea", pero siempre teniendo como causa la adquisición de nueva información genética;

- diferenciación anormal, que difiere de la anterior en que la transformación neoplásica sería la estabilización de la expresión de regiones normalmente incluidas en el genoma celular.

Ambas teorías explican satisfactoriamente la transmisión hereditaria (a nivel somático) del cambio en la biología de la célula, pero mientras la mutación somática postula que el genoma posee nueva información, sea por modificaciones debidas a reacciones del DNA con agentes alquilantes, a daño inducido por radiaciones ionizantes y reparado en forma defectuosa, o bien a la presen-

cia de DNA adicional en forma del genoma de un virus insertado en el DNA propio de la célula, en cambio la teoría de la diferenciación anormal señala que las células-neoplásicas no poseen propiedades nuevas o que no se encuentren en distintas condiciones en otras células normales. En este caso, la transformación celular se debería a un trastorno en la regulación de la expresión genética.

Los dos grupos de teorías mencionados no se excluyen mutuamente y hasta es posible que algunas formas de tumores se deban a la incorporación de nuevo material genético mientras que otras sean el resultado de mecanismos anormales de regulación del DNA presente en todas las células normales del organismo. De todos modos, conviene considerar algunas diferencias entre los dos tipos de procesos con objeto de completar su caracterización.

Muchos agentes carcinogénicos son mutagénicos y producen su efecto en periodos muy breves, sin inducir cambios perceptibles en el medio donde se encuentran las células; en cambio, la diferenciación celular es un proceso más lento y se debe en general a señales del tipo de metabolitos u hormonas, capaces de modificar la expresión de los genes e inducir distintos fenotipos. Aunque se ha sugerido que ciertos agentes carcinogénicos se combinan con proteínas u otros productos génicos represores o activadores, dando origen a efectos epigenéticos estables, la sugestión es teórica e ignora que los mismos --

agentes también son mutagénicos. La diferenciación celular no pasa por las dos fases de iniciación y promoción, características del proceso tumoral; de hecho, los factores responsables de la emergencia de un fenotipo permanente actúan de manera inmediata y su efecto es casi siempre múltiple, influyendo en varias funciones reguladoras simultáneamente o en forma de cascada. Otra diferencia importante entre las mutaciones y la diferenciación celular es que los agentes carcinogénicos parecen ser inespecíficos en relación con el efecto final en la célula, o sea que muy diversos tipos de agentes, como radiaciones, sustancias químicas o virus, tienen el mismo resultado común; en cambio, los distintos fenotipos celulares derivados de la diferenciación son consecuencia cada uno de sustancias altamente específicas. Finalmente, también se ha mencionado que mientras las mutaciones somáticas se acompañan con frecuencia de alteraciones cromosómicas -- (que son comunes en las neoplasias) en cambio la diferenciación celular ocurre como regla en ausencia de ellas.

Existen datos de que la transformación neoplásica se acompaña de profundos trastornos en la regulación de la expresión génica, de los que pueden mencionarse -- los dos siguientes:

a) en ciertos tipos de tumores las células neoplásicas pueden secretar sustancias que normalmente no producen, como hormonas corticoides por tumores pulmonares o insulina por mesoteliomas;

b) los llamados antígenos fetales o carcinoembrio narios, sustancias que se encuentran normalmente en células fetales pero que no se expresan durante la vida adulta, y que reaparecen en células neoplásicas de diversos tipos. Los 3 mejor conocidos hasta hoy son la alfa-1-feto proteína, que aparece en casos de carcinoma primario del hígado y otras neoplasias, entre ellas carcinoma del estó mago y de la próstata; el antígeno de Gold, característico de tumores del tubo digestivo, especialmente del colon y del estómago; y el antígeno  $\gamma$  FP, que ocurre en diversos tipos de tumores humanos benignos y malignos y también se ha identificado en tejidos fetales de la misma especie, así como en cerdo, gato, perro y vaca. Estos datos apoyan la existencia de trastornos en la regulación genética de las células tumorales, pero no sirven para distinguir entre mutación y diferenciación, ya que son compatibles con ambos tipos de procesos.

De todos los agentes responsables de la mutación somática, los que han recibido recientemente mayor atención son los virus. Las dos hipótesis que tienen más datos a su favor son la del oncogene o virogene y la del -protovirus.

La hipótesis del oncogene o virogene postula que la información genética necesaria para la transformación neoplásica existe normalmente en todas las células y se transmite verticalmente de padres a hijos. La infección de las células por partículas tipo C de virus de RNA ocu

rrió hace millones de años, durante el curso de la evolución, de manera que en la actualidad todas las células - poseen un oncogéne, o sea una región de DNA oncogénico - pero normalmente reprimido; cuando se desreprime (por radiación, agentes químicos o virus), el oncogene se expresa codificando una "proteína transformadora" y la célula se transforma en maligna, aún cuando no se recuperen virus. El oncogene es parte de un segmento mayor de DNA, - el viroge, que contiene la información requerida, para hacer partículas virales tipo C; sin embargo, el oncogene sería la porción responsable de la transformación neoplásica de la célula. La represión del viroge puede -- ser parcial o completa: cuando no hay ninguna expresión- del viroge la célula es normal, y aún cuando se exprese sólo una parte del viroge, si no incluye al oncogene, la célula puede ser anormal y manifestar otras características del viroge (antígeno gs) pero todavía no es neoplásica; en cambio, cuando la desrepresión es completa, o se permite la expresión del oncogene, la célula se convierte en neoplásica.

La hipótesis del protovirus es una modificación- de la del provirus, que postulaba una etiología infecciosa para los tumores producidos por virus oncogénicos de- RNA: de acuerdo con la teoría del protovirus, el agente- carcinogénico biológico entra a la célula y, por medio - de la transcriptasa "en reversa" es copiado en forma de- DNA y se incorpora al genoma normal. En cambio la teoría

del protovirus no requiere infección externa sino que la célula ya posee la capacidad "potencial" para sintetizar partículas tipo C pero en forma dispersa, integrada con el resto del genoma celular; la producción del virus oncogénico completo sería el resultado de la síntesis y ensamble de diferentes piezas de información genética, algunas derivadas de un proceso de síntesis de novo y otras de la expresión de la información previamente contenida en la célula.

La demostración de la existencia de transcriptasa "en reversa" favorece la teoría del protovirus, que - la requiere para incorporar el genoma celular aquellas - partes de la partícula C que no posee; en cambio, la observación de que es posible inducir la aparición de partículas C en cultivos de células no infectadas, por medio de yododesoxiuridina y bromodesoxiuridina, apoya -- igualmente a las dos teorías. La identificación de la - proteína "transformadora" sería de gran importancia para la hipótesis del oncogene, pero a pesar de los esfuerzos hechos hasta la fecha no ha sido posible establecer su - existencia.

Aun aceptando que la mutación sea uno de los efectos principales de los agentes carcinogénicos, esto todavía no explica satisfactoriamente la transformación neoplásica, en vista de que hay muchas mutaciones que no -- conducen a la célula a la pérdida irreversible de los me



canismos de control del crecimiento. Es posible que entre todas las mutaciones existan una o algunas que sean específicamente carcinogénicas; suponiendo que el efecto mutagénico de los agentes etiológicos de los tumores ocurre al azar, o sea que modifiquen de manera inespecífica muchas funciones diferentes de distintas células, aquellas que confieren una ventaja para el crecimiento celular serían las que tuvieran mayor probabilidad de hacerse aparentes. Por lo tanto es posible postular que la naturaleza íntima de la transformación neoplásica puede ser muy variable, tanto para distintos agentes biológicos como para diferentes tipos celulares; todo lo que requiere es conferir a la célula alterada cierta independencia de los mecanismos que regulan la multiplicación celular y cierta capacidad para superar los distintos obstáculos que surgen dentro del organismo a su crecimiento y acumulación.

b) Los eventos que permiten el desarrollo de un tumor apreciable clínicamente a partir de una célula transformada y con carácter neoplásico no se conoce bien. En muchos casos se ha establecido que antes de la emergencia clínica del tumor se pasa por un estado asintomático en el que la neoplasia está representada por un grupo pequeño, frecuentemente microscópico, de células alteradas (carcinoma in situ); en otros casos se han identificado lesiones no neoplásicas pero que con frecuencia dan origen a tumores, que se denominan "precancerosas".

Aunque de este concepto se ha abusado mucho, es indudable que ciertas lesiones precancerosas existen y poseen el potencial para continuar evolucionando hasta constituir tumores definidos. Experimentalmente es posible producir en el hígado de la rata tratada con 2-acetilamino -- fluoreno pequeños nódulos de parénquima hepático, los -- "tumores de desviación mínima," que si se estudian in vitro revelan un aumento de 20X en la síntesis de DNA, crecen en cultivos, forman conductillos biliares bien diferenciados y sintetizan albúmina; los fragmentos de hígado normal no poseen ninguna de estas propiedades. Aunque estos "tumores de desviación mínima" todavía no poseen capacidad de crecimiento indefinido o de invasión, si se dejan evolucionar en el animal finalmente la adquieren.

Desde un punto de vista general el desarrollo de una neoplasia a partir de una célula maligna depende de dos grupos de factores; el ejercicio de su mayor capacidad de multiplicación, debida a su insensibilidad a los controles que regulan la proliferación de las células -- normales, y su escape a los mecanismos de reconocimiento y eliminación de elementos extraños o diferentes al organismo, o sea lo que se conoce como "vigilancia inmunológica".

Las células normales en cultivo pierden la inhibición por contacto cuando se agregan concentraciones mayores de suero, cuando crecen en sistemas perfundidos o -- cuando se tratan brevemente con enzimas proteolíticas; -- con este último tratamiento se descubre en la membrana -- celular un receptor de una aglutinina que está oculto en

las células no tratadas. Es interesante que si el receptor se cubre por medio de una aglutinina monovalente la célula vuelve a mostrar inhibición por contacto, lo que se ha interpretado en favor de que la regulación del crecimiento celular está íntimamente ligada a las propiedades de la superficie de la célula. Este y otros datos -- han servido para postular que entre los múltiples efectos de las mutaciones que determinan la transformación neoplásica debe haber uno que afecta la síntesis de un componente de la membrana celular, que además posiblemente también forma parte de otras membranas como mitocondriales, nuclear y del retículo endoplásmico; el resultado de esta mutación sería pleiotrópico y tendría como consecuencias diversas alteraciones metabólicas, estructurales y de comportamiento celular. Por lo tanto, los agentes carcinogénicos pueden dar origen a una gran variedad de mutaciones, pero sólo aquellas células cuya membrana resulte alterada de manera que se vuelva insensible a -- los mecanismos de control de la multiplicación serán -- realmente neoplásicas.

### Teorías virales de la patogenia del cáncer

Oncogene	Protovirus
La información genética para el cáncer existe en todas -- las células.	La información genética pa-- ra el cáncer se sintetiza-- de novo.
La teoría no postula la nece-- sidad de la transcriptasa "en reversa" para que se produzca el cáncer	La transcriptasa "en rever-- sa" es necesaria para que-- aparezca el cáncer
Los tumores, y a veces virus-- completos, aparecen, cuando - la información genética pre-- existente se desprime	Los tumores y los virus on-- cogénicos aparecen debido-- a que ciertos fragmentos - de información genética se ensamblan de tal manera -- que inducen transformación celular.
El oncogene no funciona conti-- nuamente en todas las células	La transcriptasa "en rever-- sa" está presente en célu-- las normales y participa - en el proceso de diferen-- ciación
El oncogene se transmite ver-- ticalmente a través del geno-- ma.	Lo único que se hereda ver-- ticalmente en el potencial para la transformación ma-- ligna

### Clasificación de acuerdo al comportamiento biológico

-Neoplasias benignas

-Neoplasias malignas

Los tumores se clasifican, desde el punto de vista histogenético, según el tejido progenitor, distinguiéndose en cada una de sus formas una madura o benigna, otra inmadura o maligna. Se deben diferenciar los tumores puros (constituídos por una sola especie tisular progenitora) de los tumores mixtos (en cuya composición entran tejidos de diversa naturaleza que experimentan simultáneamente la transformación enoplásica o tienen su punto de partida en elementos embrionarios mesenquimáticos pluripotentes) y de los tumores combinados, que resultan de la fusión de varios tumores primitivamente independientes.

Las características generales de las neoplasias benignas macroscópicamente son: ocurre individualmente, forma pediculada, polipoidea o no de exposición, encapsulación presente, su grado de crecimiento es lento, los cambios degenerativos y necróticos dentro del tumor son ligeros, enucleación quirúrgica fácil, la metástasis está ausente, el tumor en sí no es tóxico para el paciente, no hay recidivas una vez tratado y no compromete al vida del paciente. Microscópicamente: la morfología del tumor es aproximadamente normal en relación con los tejidos, se aprecian escasos márgenes necróticos, el tumor está confinado por tejido adyacente, no se ven infiltraciones

a tejido conectivo, no crece más allá del abastecimiento de la sangre y no invade sistema vascular.

Las características generales de las neoplasias-malignas son: constitución de células poco diferenciadas o indiferenciadas, no existen límites precisos, invaden tejidos vecinos, su crecimiento es rápido habitualmente-se diseminan precozmente por diferentes vías (metástasis) generalmente comprometen la vida del enfermo y determinan su muerte y pueden en ocasiones ejercer determinada-actividad funcional.

<u>tejidos</u>	<u>benignos</u>	<u>malignos</u>	
- De substancia conjuntiva:			
Tejido conjuntivo común	fibroma	sarcoma	
Tejido adiposo	lipoma	liposarcoma	
Tejido cartilaginoso	condroma	condrosarcoma	
Tejido óseo	osteoma	osteosarcoma	
Tejido mucoso	mixoma	mixosarcoma	
- De tejido vascular:			
Sanguíneo	} angiomas	hemangioma	angiosarcoma
Linfático		linfangioma	linfangiosarcoma
- De los parénquimas hematopoyéticos:			
Mieloma	mieloide	mielosarcoma	
Linfoma	linfoide	linfosarcoma	
- De los tejidos pigmentados:			
Tej. melanoblástico	melanomas	melanosarcomas	
	(nervus pigmentarios)		

- Del tejido muscular:

Liso	} miomas	leiomioma	leiomiosarcoma
Estriado		rabdomioma	rabdomiosarcoma

- De los endotelios de los vasos; meninges, serosas, sinoviales, etc.:

- - endoteliomas

- Del tejido nervioso:

Células nerviosas	neuroma	neurosarcoma
Neuroglia	glioma	gliosarcoma

- Del tejido epitelial:

Epitelio de revestimiento	papiloma	carcinomas: -epitelioma espino celular  -epitelioma basocelular.
---------------------------	----------	--

Epitelio glandular      adenoma      adenosarcoma

- De tejidos embrionarios:

Disembrioplasias -- Disembrioplasias  
simples (malformaciones) tisulares, quistes, nevus, etc. y disembriomas cancerizados.

Disembriomas complejos o teratoides. -- Cánceres disem-  
brioplásicos.

## Composición y estructura

La anatomía patológica de los tumores humanos y de los tumores experimentales en animales de laboratorio permiten comprender las características morfológicas de los tumores como reflejo de su naturaleza biológica.

Los tumores constan de parénquima y estroma. El parénquima es el tejido propiamente tumoral y mantiene más o menos las características del tejido en el que se origina el tumor, tanto las que este exhibe en condiciones normales como las modificaciones patológicas que puede haber sufrido previamente (metaplasia). El tipo de diferenciación del tumor se transmite a todas sus células y es estable, aunque cabe la posibilidad de que se modifique o module frente a estímulos funcionales (como las hormonas), o que progrese.

En general, en los tumores hay pérdida de la estructura especializada de las funciones biológicas del tejido originario, pero no existe una relación simple entre diferenciación y malignidad. Hay tumores muy malignos con exceso de diferenciación.

La mayoría de los tumores constan de un solo componente que puede tener una apariencia muy compleja. No obstante, dos tejidos muy próximos y relacionados de un mismo órgano pueden hacerse tumorales simultáneamente y originar los llamados tumores mixtos (fibroadenoma) y los teratomas.



La estroma es el lecho en que se desarrolla el tumor y manifiesta la interacción con el hospedante. Al trasplantar un tumor de un animal a otro el parénquima subsiste, en cambio la estroma es sustituida por vasos y tejidos del hospedante que se modifican de un modo -- propio en cada tipo de tumor, constituyendo la llamada, reacción específica de la estroma. Esta reacción consiste en una doble proliferación de fibras y vasos que deben mantenerse equilibradas para el eficaz implante e irrigación del tumor. El tumor parece estimular el crecimiento del tejido normal vecino.

Cuando el parénquima corresponde a un tejido -- epitelial el tumor se llama epiteloma o carcinoma. El tumor maligno de los tejidos conectivos se denomina sarcoma. Al nombre genético se añade un apellido distinto -- según el órgano o tejido afectados.

Los tumores no son acumulaciones celulares, sino estructuras básicamente organoides, es decir, una especie de órganos frustrados. Así, el cáncer del intestino grueso forma glándulas y el de mama crece como las ramas de un árbol, si bien la estructura básica llega a oscurecerse por distorsiones mecánicas y conflictos de espacio, lo cual no impide su gran poder de crecimiento destructivo.

Una de las características más aparentes de los tumores es la formación de masas que se originan por la agregación de células. Las masas pueden ser enormes, in

cluso en tumores intensamente malignos, como por ejemplo un liposarcoma en el que se registró un peso de 32-Kg. Por otra parte en un proceso maligno difuso como la leucemia, las únicas masas existentes pueden ser microscópicas. El tamaño de la masa tumoral puede aumentar al ir proliferando las células, este crecimiento tiene lugar por expansión.

Los tejidos adyacentes pueden resultar comprimidos y su función alterada incluso en tumores bien encapsulados que crecen puramente por expansión. Estas características se encuentran tanto en tumores benignos como en malignos.

Un tumor benigno que se va expansionando en un sitio peligroso puede matar al enfermo de una manera -- tan segura como un tumor maligno. Los tumores cerebrales que ocasionan la muerte, a menudo son histológicamente benignos, los tumores del tórax y en las cercanías de las vías respiratorias también demuestran el motivo del peligro de las neoplasias simplemente expansivas.

En los tumores más malignos el crecimiento también tiene lugar por invasión. La aptitud de las células malignas de invadir los tejidos adyacentes es una de sus características destacadas por las cuales se reconoce su malignidad. En este proceso, los tejidos del huésped pueden ser destruidos y ampliamente reemplazados por el tumor.

## Crecimiento

El ritmo de crecimiento de los tumores suelen ser muy rápido. En cambio la división celular es un proceso relativamente lento en la mayoría de los tejidos - no tumorales y ciertos tejidos del adulto tales como -- las células musculares o las neuronas, que no se divi-- dan en absoluto. Sin embargo, conviene recordar que algunos tejidos del huésped, como la médula ósea y la mu-- cosa intestinal, poseen una rapidez de división celular que supera a la de la mayoría de tumores malignos. Esta propiedad explica el hecho que los agentes terapéuticos destinados a ser selectivamente tóxicos para los teji-- dos de crecimiento rápido suelen ser más tóxicos para - la médula ósea o el intestino del enfermo, que para su tumor.

Así pues, el cáncer se ha identificado con un - proceso de proliferación celular. Tanto es así que la - enfermedad se tipifica por un tumor, y un tumor verdade-- ro únicamente puede producirse por un exceso de multi-- plicación de las células del tejido. No obstante, son - necesarias una serie de precisiones para comprender me-- jor el fenómeno del cáncer.

Conviene diferenciar entre crecimiento y proli-- feración de una célula. El crecimiento normal es siem-- pre un equilibrio entre una asimilación de material nu-- tritivo y una tasa de pérdida o destrucción, acompaña-- da de un activo consumo y producción de energía. En se

neral, las células de los tumores no crecen más que las normales ni se hacen gigantesas. En todo caso lo que aumenta es la proliferación.

Por lo que respecta al organismo en su conjunto el crecimiento se detiene en límites genéricamente determinados y los diferentes tejidos contribuyen en modo y grado distintos al mantenimiento del status del organismo adulto.

Los tejidos que mantienen una capacidad proliferativa constan de una cepa permanente generativa cuyas células se duplican. Una de las células hijas permanece en la cepa y se divide al cabo de cierto tiempo. La otra va especializándose hasta que pierde totalmente la capacidad de división. Estas células ya altamente especializadas y que no se dividen no forman tumores espontáneos ni experimentales.

Pero muchas células especializadas del cuerpo adulto pueden recuperar la capacidad de multiplicación en circunstancias anormales y formar también tumores. No obstante, el aumento del número de células no es el primero entre la serie de fenómenos que se disputan la prioridad en el proceso de transformación de una célula de normal a tumoral. La inducción tumoral se produce in dependientemente de la división. Tampoco es muy grande el número de células de un tumor que entran en división, y hay pequeños grupos de células típicamente transformadas.

das que persisten sin multiplicación. En cambio, las segunda fase de la cancerización o promoción tumoral no puede producirse sin una notable multiplicación celular.

De hecho, los tumores crecen lentamente, según las dificultades del medio, sólo a expensas de una parte de sus células y no más de prisa que las células normales. La diferencia esencial con el crecimiento normal de un tejido es que este se adapta y modula a las necesidades del organismo, y el crecimiento tumoral no se adapta, sino que se impone sobre el organismo, aunque este ejerza algunas acciones locales y generales sobre el tumor, ya sea actuando sobre la fracción celular que crece o la fracción celular que muere.

Con todas estas reservas los tumores crecen autónomos, atípicos, ilimitados y ubicuos.

Uno de los conceptos más antiguos y considerado como característico es que los tumores crecen con autonomía de los factores que regulan los tejidos normales del organismo y de la persistencia de la causa que los originó. Asimismo, los tumores significan una pérdida de la forma típica del tejido originario y sus células presentan anomalías estructurales en grado muy variable, siendo esta la primera condición local que distingue los tumores benignos de los malignos. Estas dos propiedades de las células tumorales, autonomía e irregularidad de estructura, se incluyen en el concepto de anaplasia celular.

También es característico que la generalidad de tumores crecen, sin mostrar tendencia a detenerse, de un modo ilimitado y sin utilidad aparente para el organismo, al que acaban destruyendo.

Finalmente, también es clásico señalar que el tumor puede ser ubicuo y afectar prácticamente a todos los tejidos.

Cuando las células se duplican en un tiempo -- constante, el aumento de volumen que resulta es exponencial. Se han efectuado numerosas mediciones y se ha encontrado que la curva de crecimiento sigue un ritmo exponencial durante cierto tiempo, hasta que el tumor alcanza determinado volumen, llegando al cual deja prácticamente de crecer.

Los tumores experimentales crecen rápidamente - doblando su volumen en pocos días. Pero también es rápido el crecimiento de las células normales de mamíferos - en cultivos de tejidos, en los que la población se duplica en pocas horas si las condiciones de nutrición y oxigenación son óptimas. Ahora bien, estos datos experimentales no son aplicables directamente a la clínica humana. En clínica el crecimiento de los tumores es muy variable y pueden distinguirse tres grupos de crecimiento.

Un primer grupo está constituido por tumores poco diferenciados, con alta tendencia a la diseminación - por vía sanguínea, que presentan un crecimiento muy rá-

pido con pronta muerte del organismo. En el segundo grupo se clasifican los tumores altamente diferenciados, - con escasa tendencia a la diseminación a pesar de la -- larga duración de la enfermedad, y que crecen lentamente. Hay un grupo intermedio de crecimiento moderado que persiste durante largos períodos como enfermedad localizada.

La previsión individual es arriesgada porque, - en clínica humana, es muy difícil realizar mediciones - precisas, pues sólo se dispone de datos escasos y fragmentarios. Se ha observado el crecimiento de cánceres -- de colon y recto y de ciertos tumores bronquiales durante un número ilimitado de meses. El mejor test clínico--lo ofrecen los raros casos de tumores circulares claramente aislados en el pulmón y observables por medio de radiografías.

En conjunto, todos los tumores humanos parecen crecer a ritmo constante, aunque el tiempo que emplean--en doblar su tamaño varié según el tipo de tumor y el - enfermo. Así se ha precisado que no se encuentran tumores de crecimiento muy lento en la infancia. En los -- adultos pueden encontrarse tumores muy lentos y muy rápidos.

En resumen, el crecimiento excesivo es una ca--racterística de los tumores que resulta del equilibrio--dinámico entre proliferación y pérdida celular, equilibrio que no adquiere ritmos extraordinarios, sino que a

veces es inferior al ritmo de renovación de los tejidos normales. En general, los tumores malignos son más rápidos que los benignos (sin que exista una relación simple entre crecimiento y malignidad).



### Autonomía Celular

De hecho los tumores se caracterizan más por la perturbación del balance entre la producción y la destrucción de células y por falta de coordinación con los demás tejidos que por la sola velocidad de crecimiento. La consideración de estas características de los tumores lleva al concepto de la autonomía de los mismos. No todos los tumores son autónomos y muchos tumores autónomos no lo son inicialmente, pero el concepto es bueno y describe la independencia respecto a la regulación hormonal y a otros mecanismos de regulación del crecimiento que caracterizan a la mayoría de enfermedades malignas. Además parece ser una cualidad del crecimiento tumoral, deducida de la experimentación con la carcinogénesis química y vírica en los animales, que es una especie de reacción en cadena que persiste sin atenuarse -- después de la eliminación del estímulo provocador.

Los primeros experimentos de inoculación de -- fragmentos de tumores a animales demostraron que era -- más fácil y frecuente la presa de un injerto maligno -- que la de un tejido normal. Esto se observó antes de -- que se conociesen los problemas biológicos que plantean los trasplantes y dió apoyo a la idea de que la célula tumoral era típicamente autónoma del organismo. Además, los tumores ya establecidos pueden progresar en anormalidad aumentando su velocidad de crecimiento y la in --

coordinación con el organismo.

Es importante señalar que la progresión tumoral afecta únicamente a alguna de las células de los tumores y, posiblemente por separado, a alguna de las propiedades que caracterizan al cáncer, ya sea el aumento de ritmo de crecimiento, la alteración de la membrana celular con pérdida de la adhesividad de la célula, o la función del tejido. Así, un tumor de alto ritmo de división puede tener células poco migratorias, mientras que otro puede presentar una gran actividad secretora y autónoma en el sentido de no armonizar con las necesidades del organismo, sin tener gran capacidad de división ni de migración.

Teóricamente, la máxima autonomía y los últimos pasos de la progresión del cáncer han de originar células totalmente autónomas y sin las características del tejido originario, todas ellas en activa multiplicación. Esta fase no se alcanza generalmente en clínica porque el organismo ha perecido antes, pero pueden observarse células de este tipo cuando se realizan trasplantes seriados experimentales. Así, el tumor originario puede convertirse en una verdadera población celular homogénea y privada de todos los mecanismos regulares que operan en el organismo y que condicionan el cáncer clínico.

### **Fisiología**

- sintetizan bilis
- sintetizan melanina
- sintetizan serotonina
- sintetizan mucopolisacáridos
- elaboran material osteoide (osteoma y adenocarcinoma bronquial)
- elaboran fibras de colágenas, precolágenas y reticulares.

### **Bioquímica**

- aumenta la actividad enzimática
- tendencia a la simplicidad metabólica
- posee más H<sub>2</sub>O que el tejido normal
- los ácidos nucleicos no se modifican en actividad.
- sintetizan mayor cantidad de lípidos.

### **Metástasis**

Probablemente las metástasis constituyen la característica más exclusiva de los tumores malignos. No todos los tumores malignos metastatizan, de manera que no constituyen un criterio de distinción necesario, pero los que producen metástasis son fácilmente reconocidos como malignos por esta propiedad. La metástasis se ha descrito por lo tanto como "la implantación de célu-

las neoplásicas en un órgano o estructura anatómica distinta y lejana donde se originó el tumor primario sin haber continuidad anatómica".

La autonomía que posee la célula tumoral la libera de los factores que normalmente regulan la forma y la función del tejido a que pertenece, lo cual explica su falta de respuesta al control hormonal y la posibilidad de trasplantar tumores entre animales de experimentación; finalmente, la autonomía aclara el más importante fenómeno que caracteriza la malignidad de un tumor: la metástasis, fenómeno por el cual algunas células del tumor primitivo se desprenden de él y, transportadas -- por la linfa y por la sangre, son sembradas en algún órgano distante, donde anidan y reproducen el tumor.

Entre todas las metástasis son especialmente -- frecuentes las que afectan a los ganglios próximos al tumor primario. Las células tumorales invaden todo el ganglio, que es remplazado por tejido tumoral, y finalmente se infiltran en los tejidos vecinos. Es muy importante la reacción del ganglio frente al tumor. Se han descrito modificaciones en las células del ganglio antes de la invasión y se ha estudiado si este sirve de barrera o si en todo caso, contribuye a crear algún tipo de defensa.

En la práctica, se distingue entre la afección-ganglionar regional y la metástasis típica, a distancia

en el espacio y en el tiempo. Este fenómeno es menos frecuente en el cáncer experimental que en clínica humana, y por ello no se dispone de modelos adecuados. Las condiciones de experimentación guardan poca analogía -- con el proceso espontáneo, ya que la inyección intravenosa de células tumorales, por ejemplo, es un fenómeno masivo y brusco que omite la dificultad que supone para las células la penetración a través de las paredes de los vasos y su liberación lenta y continuada en el torrente circulatorio.

### Modelo clásico

La actividad diagnóstica y terapéutica de los médicos se fundamenta en un modelo conceptual que pretende abarcar los conocimientos relativos al origen y evolución de los tumores. Se trata del llamado modelo clásico, según el cual el tumor es una enfermedad originariamente unicelular y perfectamente localizable, que más tarde se hace regional y, finalmente se extiende a todo el organismo, que asiste y soporta pesivamente estos fenómenos hasta su muerte.

Dentro de las características morfológicas las células tumorales. Destacan de manera característica el tamaño, tinción y actividad del núcleo. Los núcleos suelen ser grandes y se tiñen intensamente los nucléolos y el citoplasma es claro. Con el microscopio electrónico destacan los grandes núcleos y los nucléolos grandes y densos y el retículo endoplásmico aparece poco desarrollado, con muchas partículas de ribonucleoproteínas libres en el citoplasma más que ligadas al retículo.

El comportamiento del tumor define lo que los médicos denominan su grado de malignidad. Esta viene determinada por su capacidad de crecimiento e invasión local del tumor, su diseminación por vía linfática y sus siembras a distancia por vía sanguínea, denominadas metástasis.

Los tumores benignos crecen homogéneamente, aun que su forma se adapta a las resistencias mecánicas que

le ofrecen las estructuras que encuentra en su expansión. Sus límites son precisos y, frecuentemente, quedan envueltos en una cápsula fibrosa. El tumor benigno no infiltra ni destruye los tejidos, los nervios o los vasos, aunque puede irritarlos y ocluirlos.

Los tumores malignos crecen irregularmente, con carácter infiltrante e invasor, formando raíces en tejidos relativamente lejanos. En general, progresan por los espacios que les ofrecen menor resistencia.

No se conoce con exactitud la diferencia esencial entre un tumor invasor y otro no invasor. Es probable que el aumento de masa y la presión que el tumor ejerce sobre los tejidos que le rodean determinen su expansión. Sin embargo, en los cultivos de tejidos no existen tales factores mecánicos y, a pesar de ello, se observa que las relaciones de vecindad de las células malignas están alteradas en comparación con los cultivos de células benignas. Estas crecen ordenadamente formando capas unicelulares, y al entrar en contacto dos células, se detiene su proliferación y movimiento. En cambio, los cultivos malignos constan de varias capas de células apiladas que no se inhiben por contacto. Con objeto de explicar este fenómeno se han innovado las alteraciones en la membrana de las células malignas, que acentuarían su movilidad, así como una capacidad de segregación de sustancias que destruyan las células vecinas o faciliten la difusión.

El crecimiento del tumor desorganiza los vasos sanguíneos, que son insuficientes para nutrir las células más céntricas, por lo cual estas degeneran ulcerándose el tumor, lo que contribuye a la disociación del mismo y a la aparición de hemorragias.

Los tumores malignos comprimen los nervios dando lugar a fenómenos irritativos y llegan a destruirlos provocando parálisis. También afectan a las arterias, ocluyéndolas primero y destruyéndola después. Las venas y los vasos linfáticos son las vías más comunes de penetración de las células tumorales en el torrente circulatorio, mientras que los músculos y los huesos son barreras relativas a la progresión del tumor, y acaban siendo destruidos.

Generalmente, la expansión de un tumor por el organismo se inicia con la penetración de células tumorales en los canales linfáticos. La pared linfática no ofrece dificultad a las células tumorales, las cuales pueden sumergirse en la linfa y seguir la corriente, adherirse a la propia pared ocluyendo los vasos o bien -- progresar por su interior desprendiendo émbolos celulares.

Estas células colonizan los ganglios regionales donde se detienen y proliferan provocando el agrandamiento tumoral de los mismos y su ruptura, así como la invasión de los tejidos vecinos. Sucesivamente, van -- afectando a toda la cadena ganglionar, y desembocan en



los colectores más importantes que llegan a las grandes venas.

Se invaden también los canales sanguíneos por penetración directa de la pared vascular. Las células circulan rápidamente por la sangre. El torrente circulatorio las transporta hasta los tejidos más alejados, deteniéndose en los capilares de las vísceras o de los huesos. Allí se reproducen y forman tumores de estructura parecida al tumor primitivo (metástasis).

Los diversos tumores metastatizan con frecuencia distinta los diversos órganos. Pero en realidad, no se conocen las razones de tales preferencias, aunque es posible que intervengan factores locales y generales.

El organismo asiste impotente y pasivo frente a la diseminación del cáncer y sufre tardíamente una grave afección. Son síntomas característicos las pérdidas de apetito y de peso. Esta llega a ser muy importante, hasta un estado final de consunción o caquexia.

El cáncer es una enfermedad primitivamente local. Si la extirpación del tumor es suficientemente amplia, el enfermo queda curado definitivamente.

La alteración funcional y lesionales que sobreviven en algunos órganos en el curso de la enfermedad son consecuencia directa de la presencia del tumor y de las complicaciones mecánicas producidas por él. Son típicas, aunque tardías, las manifestaciones dolorosas --

que requieren la administración de calmantes enérgicos.

Cuando el cáncer no afecta a las vías digestivas o a órganos importantes, pueden desarrollarse enormes tumores antes de influir sobre el estado general -- del organismo.

Existen numerosas desviaciones en el comportamiento de los tumores, de tal modo que, en la actualidad el valor del modelo clásico aparece muy limitado. -- Este representa tan sólo la forma que se presenta más -- frecuentemente en todos los tipos de cáncer.

Existen ciertas variedades de tumores que ofrecen disociaciones de comportamiento muy evidentes. Así, el carcinoma vasocelular de la piel se comporta como -- localmente maligno porque raramente metastatiza, aunque tiene alto poder destructivo e invasor local.

Es relativamente frecuente que en un enfermo -- afectado de una metástasis evidente no se logre localizar la situación del tumor primario, aunque normalmente la topografía y la histología de la metástasis informan acerca de la misma. En las autopsias o necropsias se en encuentran a veces cánceres clínicamente insospechados. -- Esto ocurre con frecuencia en las glándulas prostáticas de los ancianos.

Ciertos tumores pueden entrar en regresión en -- virtud de un defecto intrínseco de sus células. Estas -- poseen caracteres tumorales, pero carecen de mecanismos

básicos de mantenimiento cuando superan un número determinado de generaciones. Tales defectos puedan ser inherentes a las células o adquiridos durante la evolución del tumor.

La frecuencia de la regresión espontánea es tan reducida que clínicamente no debe ser tomada en consideración. Sin embargo, es un fenómeno biológicamente trascendental, pues amplía y corrige el concepto de que el tumor maligno es un fenómeno completamente anárquico, - fatalmente progresivo y mortal.

En el paciente suelen presentarse fenómenos que no pueden atribuirse a la simple ocupación de un órgano o sistema por las células tumorales.

La mayoría de los cancerosos presentan tales -- síntomas y no siempre en las últimas fases de la enfermedad. En los últimos años se ha descubierto una serie de síndromes, algunos muy complejos. Estos son atribuibles a las sustancias segregadas por los diversos tipos de tumores. Por lo regular, los síntomas generales son más frecuentes y evidentes en las fases avanzadas, ya que guardan cierta relación con la masa tumoral. Pero en ciertos tumores, debido a la gran actividad secretora de sus células, pueden aparecer síntomas muy tempranos. De hecho pueden aparecer síntomas generales antes de conocerse la existencia del tumor. Además, algunos de estos síntomas son específicos de determinados -

tumores. Por lo tanto, el estado general del enfermo -- puede orientar el diagnóstico y facilitar la precocidad del mismo. El estudio de estas manifestaciones está -- creando una nueva clínica del cáncer.

## V RELACION DE GENETICA Y CANCER

Las células neoplásicas se caracterizan por la pérdida de los mecanismos normales de control de la división celular. Esta anomalía parece transmitirse de generación a generación, ya que las células descendientes de una célula maligna conservan todas las propiedades -- que las caracterizan como tales.

El fenómeno ocurre no solamente en el organismo vivo, donde se podría arquir la existencia de alguna alteración general o localizada capaz de determinar en forma continua que algún tejido se malignice, sino que también ocurre in vitro y en cultivos de tejido, en los que se puede comprobar que, aún después de muchas generaciones, las células derivadas de una sola célula cancerosa mantienen todas sus propiedades anormales.

La transmisión de las características de malignidad de una generación celular a las subsecuentes sugiere que en este proceso está involucrado el material genético.

## Mutaciones genéticas

Aunque los genes son muy estables y son duplicados y transmitidos a sucesivas generaciones con notable fidelidad, de cuando en cuando experimentan cambios que se denominan mutaciones. Después que un gen ha mutado a una nueva forma, la misma es estable y sin mayor tendencia a mutar de nuevo que el gen original. Cabe definir la mutación como un cambio hereditario no debido a segregación o recombinación normal de material genético no modificado. Las mutaciones proporcionan gran diversidad de material genético, con el cual se hacen posibles estudios de los procesos de la herencia. Las investigaciones relativas a la índole del proceso de mutación han dado datos importantes referentes a la naturaleza del material genético mismo.

Cualquier mecanismo tan complejo como la mitosis o la meiosis subyacentes pueden funcionar mal algunas veces. Barr (1970) calcula que hay anomalías cromosómicas en uno de cada 200 recién nacidos. Los complementos cromosómicos están sujetos a dos clases de cambios: 1) numéricos, y 2) estructurales.

**Anomalías cromosómicas numéricas:** En condiciones normales los cromosomas existen en pares; los dos cromosomas que constituyen un par se denominan homólogos. Así, las células femeninas contienen 22 pares de autosomas y 2 cromosomas X, y las de los varones tienen 22 pares de

autosomas y un cromosoma X y otro Y.

Los cambios en el número de cromosomas representan aneuploidia o poliploidia.

Aneuploidia.- cualquier desviación del número di-  
ploide de un cromosoma se denomina aneuploidia. Las célu-  
las pueden ser hipodiploides (por lo común 45) o hiperdi-  
ploides (por lo común 47 a 49).

Poliploidia.- las células poliploides contienen-  
múltiplos del número aploide de cromosomas (por ejemplo-  
69, 92 y así sucesivamente). La poliploidia es una causa  
importante de aborto espontáneo.

Anomalías estructurales: la mayor parte de las -  
anomalías estructurales son resultado de divisiones cro-  
mosómicas inducidas por factores ambientales, por ejem-  
plo radiaciones, medicamentos y virus. Los tipos de ano-  
malías resultantes dependen de lo que ocurra con las pie-  
zas rotas.

Estas mutaciones cromosómicas, causan cambios vi-  
sibles en la estructura del cromosoma. Puede faltar un -  
pequeño segmento de éste (delección) o puede estar repre-  
sentado dos veces en el cromosoma (duplicación). Un seg-  
mento de un cromosoma puede ser translocado a una nueva-  
posición sobre un nuevo cromosoma no homólogo, o un seg-  
mento puede girar por completo de extremo a extremo y ad-  
herirse al mismo cromosoma (inversión).

Las mutaciones del gen suponen pequeños cambios-  
en la estructura molecular no evidentes con ayuda del mi

microscópio. Estas mutaciones del gen son cierto cambio en la ordenación de nucleótidos en una sección particular de la molécula de DNA, generalmente la substitución de un nucleócelo por otro en un codón dado.

Las mutaciones ocurren espontáneamente a un ritmo lento, pero ponderable, según las especies y el gen; unos genes son más susceptibles que otros a la mutación. Los rayos cósmicos y otras radiaciones naturales desempeñan cierto papel como causantes de "mutaciones espontáneas". La frecuencia de mutaciones espontáneas en diferentes genes humanos fluctúa entre  $1 \times 10^{-3}$  y  $1 \times 10^{-5}$  por gen y por generación.

#### Asociación entre anomalías cromosómicas y las lesiones -- neoplásicas

Aún cuando se desconoce el papel que tienen las alteraciones cromosómicas en los padecimientos malignos habituales, debe señalarse que, en todos los casos, sean tumores sólidos o leucemias, se describe la existencia de alteración cromosómica específica la del llamado cromosoma Filadelfia. Esta alteración consiste en la pérdida de una porción de los brazos largos de un cromosoma del grupo G. En 45 de 47 enfermos estudiados, (Dr. Rubén Lisker) se demostró la existencia de esta anomalía. En los dos casos negativos, el estudio en uno fué insatisfactorio -- desde el punto de vista técnico y en rigor no puede asegurarse que no existe la anomalía, y el otro tuvo un curso clínico poco usual, falleciendo al año de haberse he--



cho el diagnóstico. En la experiencia de otros investigadores, la ausencia de cromosoma Filadelfia en un sujeto con cuadro sugestivo de leucemia mieloide crónica es signo de mal pronóstico, tal como se observó en nuestro último caso. La constancia y especificidad del cromosoma - Filadelfia en la leucemia mieloide crónica hace suponer que tenga un papel etiopatogénico importante y que no sea simplemente un epifenómeno.

El hecho mencionado hace razonable pensar que existe relación entre anomalías cromosómicas, visibles o no, y padecimientos malignos. Por otro lado debemos aceptar que cuando menos en algunas enfermedades, como el linfoma de Burkitt en los humanos, o la leucemia en animales inferiores, se reconoce como agente etiológico probable a un virus. Además está bien probado que, "in vitro", algunos virus son capaces de producir transformación maligna en forma constante. Resulta tentador especular sobre como pueden ligarse ambos hechos, el de aceptar que los virus pueden ser responsables de neoplasias malignas y el de que los cromosomas tienen algo que ver en este fenómeno.

La infección de una bacteria por un virus llamado bacteriófago puede traducirse en dos tipos de respuestas: 1) la respuesta lítica, en la que el bacteriófago se multiplica, forma nuevos virus y la célula es destruída liberándose las nuevas partículas; y 2) la respuesta lisogénica, en la que el bacteriófago no se multiplica --

sino que se convierte en lo que se llama un prófago y la bacteria sobrevive, convirtiéndose en una bacteria lisogénica, en la que el virus vive en un estado simbiótico con la bacteria. El estado de lisogenia se caracteriza, además por ser transmisible de generación a generación y porque, en un momento dado y mediante mecanismos diversos, puede lograrse que la bacteria lisogénica cambie su estado, se produzcan virus maduros dentro de ella y sea lisada.

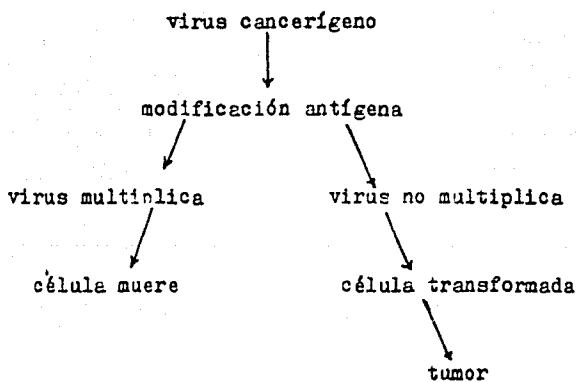
Por mucho tiempo se desconoció como sobreviene el estado de prófago, pero en la actualidad se sabe que el virus es incorporado dentro del cromosoma de la bacteria y permanece allí mientras dura el estado lisogénico. En ésta etapa, el prófago es funcional y "su cromosoma dirige la síntesis de diversas sustancias que pueden modificar el metabolismo de la célula huésped sin destruirla".

En cultivos de tejido humano se ha podido demostrar que la acción de ciertos virus oncogénicos a cultivos de fibroblastos puede producir transformación maligna de estas células. En éste caso no se reconocen partículas de virus en las células transformadas, pero hay cierta evidencia de que es posible que estén incorporadas en el genoma de las células, en forma similar al estado de lisogénia arriba descrito. Sin embargo, debe tenerse presente que existe una diferencia importante, y es que en el caso de las células transformadas por virus oncogénicos, nunca se ha logrado una reversión del su --

puesto estado de lisogenia, es decir, no se ha logrado -- que el virus se multiplique y destruya a las células, co mo dijimos es posible inducir en el caso de las bacterias lisogénicas. Esta diferencia es desde luego suficiente -- para considerar como no probado el que los virus produ-- cen transformación maligna por el mecanismo señalado, pe ro, por otro lado, tampoco la descarta, y los esfuerzos-- encaminados a ahondar en este posible mecanismo constitu-- yen uno de los capítulos más estimulantes e importantes-- de la investigación médica actual.

Se cree que, aún cuando no se ha resuelto el -- enigma de la etiología del cáncer, sí puede aceptarse -- que modificaciones en los cromosomas, ya sean de natura-- leza hereditaria o adquirida, tienen relación con los -- cuadros neoplásicos, y que es posible que los agentes vi rales, que se consideran como los probables responsables de la leucemia en el humano, actúen modificando la es -- tructura cromosómica y, por lo tanto, interfiriendo con-- las funciones metabólicas normales de la célula.

Representación de la hipótesis de la carcinogénesis por virus



## Herencia

Sabemos que el cáncer es una enfermedad de la -- cual se tienen datos en los documentos médicos de los -- tiempos más remotos (año 1 200 A.C. en Egipto), inclusive se ha descubierto lesiones de esta enfermedad en la - vértebra de un dinosaurio que existió hace aproximadamen- te 50 millones de años, lo que demuestra su antiquísima- existencia, y que hasta nuestros días todavía es una ame- naza para la humanidad.

Las lesiones neoplásicas son el resultado del -- fracaso de los mecanismos que controlan la convivencia - celular, estas lesiones no se originan en un tejido sano a través de un solo salto o paso, sino mediante un proce- so evolutivo; de modo que una célula normal puede trans- formarse como tumoral. Parece ser que la transformacio- se inicia afectando a alguna de las subestructuras de la compleja maquinaria celular. La modificación va amplian- dose en el espacio y en el tiempo, desviándose las célu- las más y más de la normalidad, a partir de una sola y - primera desviación que se supone es la verdadera desenca- delante.

La herencia es el primer mecanismo de control de la forma y función de los seres vivos a través de las su- cesivas generaciones. Una alteración de la misma puede - dar lugar a un tumor.

Sin embargo, los tumores no se heredan de padres- a hijos, por lo menos como enfermedad. No obstante, pue-



ria sin que existan lesiones químicas en los genes, sino solamente una especie de enmascaramiento que facilita diversas explicaciones alternativas a la mutación somática.

**Interacción entre las posibles causas del cáncer y la genética.**

"Es indudable que en nuestro material genético - puedan hallarse virus en estado latente, que puedan o no manifestarse más tarde, dependerá de los agentes exteriores que puedan poner en marcha el proceso de canceriza--ción".

Dr. Severo Ochoa de Albornoz

Entre los posibles factores determinantes del -- cáncer están los de orden genético, los ambientales, los compuestos hormonales y la madurez y envejecimiento de -- las células del individuo. Sobre todo en nuestra época - contemporánea en la cual existen más agentes químicos a nuestro alrededor que pueden originar el cáncer como: la contaminación atmosférica, las sustancias y vapores del carbón, del petróleo, los fármacos que se ingieren en mayores cantidades que antes, los insecticidas, detergen--tes y otros muchos productos que se han elaborado con -- los avances modernos para cubrir las necesidades o exi--gencias que actualmente se viven.

El principal problema que se plantea respecto a -- el cáncer es, identificar el mecanismo intermolecular -- que hace que las células se conviertan en malignas. Los -- avances realizados en los últimos años para definir la -

composición genética de los virus capaces de intervenir en la cancerización, y, para clarificar, la interacción entre los virus y los genes, han permitido comprender mejor la carcinogénesis a nivel celular.

Hasta ahora no se ha aislado con seguridad un virus que produzca un cáncer humano, pero se dispone de indicaciones, mas o menos directas, de que en determinados cánceres humanos está implicado un virus; de hecho, en algunos casos, se han observado partículas de virus con el microscópio electrónico.

Cuando una célula se transforma en cancerosa por la acción de un virus, este no se vuelve a ver, a menos que se le haga reaparecer por medio de técnicas especiales. Existe un medio de hacer que se multipliquen los virus y entonces son observables, pero hay muchos cánceres humanos en los que su detección es difícil porque no se están multiplicando. Unicamente se pueden aislar si se encuentra algún modo de "rescatar" los virus y hacer que se multipliquen. Logrando esto, sí se pueden cultivar en células que sean susceptibles de devenir cancerosas.



## Virus

Muchas enfermedades infecciosas y altamente contagiosas son producidas por virus.

Estos son parásitos obligados porque no pueden reproducirse por sí mismos, pero pueden penetrar en las células y utilizar la maquinaria química de las mismas en su favor. En determinadas infecciones víricas, la célula muere y al romperse salen al exterior multitud de virus que penetran en nuevas células. En otras situaciones (que dependen del tipo de virus y de las células parasitadas) la acción es menos drástica; la célula no muere, pero queda transformada y el virus no se multiplica; parece incorporarse a los ácidos nucleicos de la células y se multiplica con ellos; la célula transformada presenta cambios químicos que son directamente determinados y mantenidos por la presencia del virus en su interior: -- tanto la química de las membranas (antígenos) como la capacidad de división celular quedan afectadas, la transformación es muy estable y se transmite a la descendencia de la célula.

Hace muchos años se demostró que los virus eran la causa de ciertos tumores en diversas especies animales inferiores, así como de algunas tumoraciones humanas benignas. Para estudiar estas "enfermedades" se utilizaban una técnica consistente en inocular emulsiones tumorales, previamente filtradas de sus células, a los animales de experimentación y esperar la aparición de tumores.

composición genética de los virus capaces de intervenir en la cancerización, y, para clarificar, la interacción entre los virus y los genes, han permitido comprender mejor la carcinogénesis a nivel celular.

Hasta ahora no se ha aislado con seguridad un virus que produzca un cáncer humano, pero se dispone de indicaciones, mas o menos directas, de que en determinados cánceres humanos está implicado un virus; de hecho, en algunos casos, se han observado partículas de virus con el microscópio electrónico.

Cuando una célula se transforma en cancerosa por la acción de un virus, este no se vuelve a ver, a menos que se le haga reaparecer por medio de técnicas especiales. Existe un medio de hacer que se multipliquen los virus y entonces son observables, pero hay muchos cánceres humanos en los que su detección es difícil porque no se están multiplicando. Unicamente se pueden aislar si se encuentra algún modo de "rescatar" los virus y hacer que se multipliquen. Logrando esto, sí se pueden cultivar en células que sean susceptibles de devenir cancerosas.

## Virus

Muchas enfermedades infecciosas y altamente contagiosas son producidas por virus.

Estos son parásitos obligados porque no pueden reproducirse por sí mismos, pero pueden penetrar en las células y utilizar la maquinaria química de las mismas en su favor. En determinadas infecciones víricas, la célula muere y al romperse salen al exterior multitud de virus que penetran en nuevas células. En otras situaciones (que dependen del tipo de virus y de las células parasitadas) la acción es menos drástica; la célula no muere, pero queda transformada y el virus no se multiplica; parece incorporarse a los ácidos nucleicos de la células y se multiplica con ellos; la célula transformada presenta cambios químicos que son directamente determinados y mantenidos por la presencia del virus en su interior: -- tanto la química de las membranas (antígenos) como la capacidad de división celular quedan afectadas, la transformación es muy estable y se transmite a la descendencia de la célula.

Hace muchos años se demostró que los virus eran la causa de ciertos tumores en diversas especies animales inferiores, así como de algunas tumoraciones humanas benignas. Para estudiar estas "enfermedades" se utilizaban una técnica consistente en inocular emulsiones tumorales, previamente filtradas de sus células, a los animales de experimentación y esperar la aparición de tumores.

Era una técnica poco eficiente, insegura y no aplicable al hombre.

En la actualidad, la virología dispone de técnicas mucho más precisas que permiten abordar la determinación del papel de los virus en el cáncer. Fundamentalmente se trabaja con cultivos de tejidos a los que se inoculan los virus directamente y en los que puede observarse su efecto en pocos días. Algunos virus se multiplican rápidamente, provocando la destrucción de las células. Otros transforman las células, observándose un crecimiento excesivo y desordenado de las mismas, una supervivencia casi ilimitada y anomalías de la forma de los componentes celulares en la membrana y en el núcleo. Tales células cultivadas producen tumores al ser inoculadas a animales de experimentación.

Existen grandes diferencias en la capacidad transformadora de los virus, así como en la susceptibilidad de las células (dependiente de su estructura y su fisiología) a la acción de los mismos; debido a esto un determinado virus puede penetrar en una célula sin producir necesariamente su transformación. Es posible que los ácidos nucleicos que constituyen el virus estén integrados y sean tolerados por las células normales, y que la transformación sólo ocurra cuando éstos sean activados por agentes cancerígenos. Finalmente, no todas las células transformadas por virus llegan a originar tumores, quizá porque la química de la membrana po-

ne en marcha el sistema de control inmunitario del organismo.

Existen dos grandes tipos de virus según que su ácido nucleico sea desoxirribonucleico (DNA) o ribonucleico (RNA). Los virus RNA producen tumores en animales en los que el virus se reproduce y sale de las células sin lesionarlas. Se cree que estos virus podrían ser responsables de algunas leucemias humanas en las cuales las células de la sangre se multiplican extraordinariamente. Los virus DNA, al reproducirse, destruyen las células parasitadas. Hay tres clases de virus DNA que producen tumores: los herpes virus, los adenovirus y los papovavirus, responsables de varios tumores, incluyendo las verrugas humanas. Un tipo de herpes virus produce un tumor maligno en el sistema linfático de las gallinas que provoca una gran mortalidad por invasión del sistema nervioso y parálisis; contra él se ha fabricado una vacuna muy eficaz. Se conoce también un tumor humano (un linfoma de los niños africanos que parece transmitirse como una enfermedad infecciosa) en el que se ha encontrado un herpes virus. Otra enfermedad humana producida por un herpes virus es la mononucleosis infecciosa, que se parece a una leucemia, pero se cura espontáneamente.

En fin, parece probable que los virus puedan causar alguna forma de cáncer humano. Si fuera así, podría llegarse a obtener una vacuna como se ha conseguido para la parálisis infantil. Pero no es posible des--

cartar que el virus se encuentre en el tumor como un parásito, sin ser la causa de su desarrollo.

**Virus tumorgénicos.** El virus del polioma es de tipo DNA y produce muchas clases de tumores. Aunque este virus se ha investigado extensamente en los ratones, no es específico para ellos o para cualquier animal en particular, sino que infecta a la mayoría de los ratones y a otros animales y plantas de diferentes grupos taxonómicos. Su DNA se duplica en la bacteria *Bacillus Subtilis*. La tumorigénesis del polioma en el ratón es gobernada por un gene autosómico simple de penetración in completa. Si el virus se obtiene de la piel del ratón y se inyecta en ratones, ratas o conejos recién nacidos - susceptibles, pueden desarrollar una o más variedades de tumores en el hígado, riñones y otros órganos. Cuando el virus es introducido en el cultivo de tejidos, -- las partículas virales se reproducen y si estos virus se inyectan en roedores, puede inducirse cáncer.

Aunque se sabe que el virus del polioma es responsable del origen de células tumorales, poquísimas o ninguna partícula viral pueden detectarse en los tumores resultantes. Aparentemente, el material genético -- que induce y mantiene el tumor, es transferido rápidamente del virus a la célula hospedante después de la invasión inicial. El virus puede haber estado durante 20-años antes de que el tumor fuera aparente.

Otro tumor causado por virus en los animales es el papiloma del conejo, identificado por Richard Shope, en 1933. Los papilomas son generalmente verrugas epidérmicas benignas que pueden transmitirse de un conejo a otro. Mediante el DNA viral alrededor de 1930 se observó que los conejos de cola de algodón de Iowa, E.U.A., tenían cuernos y al realizarse la investigación se encontró que eran proyecciones papilomatosas en sus cabezas. Los cuernos eran en realidad verrugas alargadas, algunas de las cuales parecían pequeñas coliflores. La mayor parte fueron benignas pero ocasionalmente alguna -- llegó a ser maligna.

Se encontró que estos crecimientos eran afectados por el contenido químico de las células y los tejidos. La división celular a través de la cual el crecimiento celular ocurre, aparentemente prosiguió de manera regular, así que se controló a la queratina celular dentro de límites normales. Se encontró que los papilomas tenían cantidades excesivas de arginina, un constituyente de la queratina, mientras que la piel de los conejos normales tenía solamente una pequeña cantidad de este aminoácido. Se ha demostrado que el virus Shope -- del conejo induce una nueva enzima (una arginasa) en el epitelio del conejo. La enzima gobernada por el virus divide a la arginasa e impide la formación de una histona que podría, al estar presente, reprimir los cambios malignos.

Un virus similar al papiloma del conejo se ha asociado con las verrugas humanas. Es del tipo DNA con 45 a 55 micrones de diámetro. Aunque la verruga producida por el virus es benigna y no tiene relación con el cáncer, proporciona un modelo para el estudio de tumores humanos y animales, transmitidos por virus. El virus se reproduce con éxito en cultivo y se ha desarrollado un antígeno.

Se sabe que los virus inducen una variedad de tumores en numerosas especies de animales como: gallinas, truchas, ratones, conejos, perros y de plantas que presentan formaciones similares al cáncer llamadas agallas. Tales virus tumorales no son únicos para un determinado tumor sino que son comparables con otros virus. La mayor parte constituyen partículas esféricas de 30 a 250 micrones de diámetro.

**Virus de la leucemia.** Un virus aislado en 1956 por Charlotte Friend es el agente que causa la leucemia en el ratón. Se ha obtenido una vacuna del virus muerto de la leucemia de los ratones que produce inmunidad en contra de una forma de leucemia del ratón. Se han encontrado otros virus que producen la leucemia en el ratón y se lograron vacunas en contra de ellos. Además de la vacuna, se describe una droga eficaz en contra de la leucemia del ratón por administración intraperitoneal u oral, la hidroxíurea.



**Enfermedad aleutiana en el visón.** Otra interesante relación virus-hospedante se origina de una mutación recesiva simple que ocurre en la línea aleutiana del visón, y que apareció por primera vez en 1941, en un rancho cercano a Clatskanie, Oregón. Dos hembras, en una camada de 7, presentaron color de piel azulosa o gris pizarra. Una de estas hembras se cruzó con su padre, que parecía ser un visón estándar. De este cruzamiento al año siguiente nacieron 3 animales una hembra híbrida y dos visones gris pizarra puros, un macho y una hembra. El nombre "aleutiano" se escogió para este mutante debido a que el color se asemeja al de la zorra azul aleutiana. Tres años después se tuvo una gran población de visón aleutiano. El nuevo color fué atractivo para el mercado de pieles y el visón aleutiano llegó a ser especialmente valioso. Se notó desde el principio que los aleutianos tenían una debilidad que resultaba en pérdidas en la estación calurosa. Las líneas de cruzamiento no se pudieron guardar provechosamente por más de dos años.

Alrededor de 1946, se reconoció una nueva enfermedad posiblemente transmitida por virus en el visón aleutiano. Esta "enfermedad aleutiana" amenaza ahora a la industria total del visón. Se consideró que el virus provocaba que las células plasmáticas (productoras de las gamas globulinas) se multiplicaran a un grado desproporcionado con respecto a otras células.

Esto constituye justamente una o dos etapas cortas de la leucemia. El visón aleutiano fué involucrado casi exclusivamente en un principio, pero ahora la enfermedad ataca eventualmente a todas las líneas. Posiblemente, la mutación en el color de la piel hizo al visón simultáneamente susceptible al virus, al que previamente había resistido. El virus puede haber ganado bastante virulencia en el visón aleutiano para infectar a cualquier tipo de visón.

Este caso en el visón es paralelo al ocurrido - hace algunos años en una planta de chile (ají). Aparentemente sólo una planta sufrió la mutación que se reconoció fenotípicamente y al mismo tiempo la planta se -- convirtió en susceptible a VMT. La susceptibilidad continuó en la progenie de la planta mutante.

### Alteraciones en el control del organismo

Las células no son anárquicas ni totalmente autónomas cuando se agregan en un organismo superior. La existencia de las diversas especies de organismos depende de unos eficientes sistemas de comunicación y control, de intercambio de información entre sus células y con el medio externo.

La comunicación intercelular se realiza mediante tres tipos de información que cubren funciones distintas a diferentes escalas de tiempo: información metabólica e información nerviosa.

La información genética (que cubre períodos de tiempo relativamente largos, comparables con toda la vida de las células del organismo) está contenida en los ácidos nucleicos y actúa como un patrón al que obedecen las células, al reproducirse, originando nuevas células que conservan las características de sus predecesoras. Este patrón dirige la estructura química de los miles de proteínas típicas de todas y cada una de las células y vigila la perpetuación y constancia de cada especie celular.

Existe una comunicación genética vertical en la que el ácido nucleico se duplica y el material hereditario se reparte en una doble dote idéntica para dos células hijas. Con la herencia vertical, todos los miembros descienden de una sola célula primitiva y únicamente con siguen introducirse muy lentas y escasas variaciones me-

dian<sup>te</sup> la acumulación de mutaciones o cambios en la estructura química de los genes.

Coexisten con la comunicación vertical varios modos de comunicación genética horizontal que implica cambios mayores que la mutación de un solo gen: se trata de mecanismos que permiten el desarrollo más rápido de una rica diversidad genética, por recombinación de las mutaciones acumuladas por líneas celulares distintas. Así, - ciertas células captan e incorporan a su código moléculas nucleicas liberadas de otra célula (transformación genética) y ciertas células se acoplan y trasvasan fragmentos cromosómicos.

Finalmente, debe considerarse la comunicación -- sexual, la más completa y eficiente comunicación genética, porque cada célula hereda la mitad de sus genes de cada una de las células progenitoras.

La información genética asegura que la proliferación celular se produzca dentro de unas constantes morfológicas y funcionales indispensables para el mantenimiento de las diversas formas de vida. Pero en toda comunicación puede introducirse algún error o alguno de los tipos de variación que acabamos de reseñar, dando como consecuencia diversas anomalías, entre ellas la carcinogénesis que tiene lugar por modificación genética. Tal ocurre en los tumores hereditarios, en el radiocáncer, producido quizá por penetración intercelular de fragmentos de ácidos nucleicos de las células primeramente destruidas por las radiaciones, y en la transmisión vertical u

horizontal por virus.

Ahora bien, para la constitución, desarrollo y supervivencia activa de un organismo superior no es suficiente disponer de una gran cantidad de células idénticas relacionadas entre sí tan sólo por el lento sistema de comunicación genética. Los organismos complejos requieren una coordinación constante y periódica de la actividad de los diversos tipos de células especializadas en beneficio de la totalidad.

Para este tipo de regulación existe una clase especial de moléculas o mensajeros químicos que circulan rápidamente por la sangre y se difunden a todos los tejidos. Son las hormonas, producidas por una serie de glándulas de secreción interna, que funcionan coordinada y jerárquicamente.

Sus mensajes, ampliamente difundidos, sólo son captados y obedecidos por ciertas células especializadas sobre las que actúan hormonas específicas que modifican su metabolismo y su diferenciación, modulando las órdenes genéticas. Así, las hormonas sexuales femeninas controlan las menstruaciones y el desarrollo de las mamas en la pubertad y en el embarazo.

También las perturbaciones de este mecanismo de regulación pueden originar tumores. Por otra parte las hormonas pueden producir influencia sobre los tumores y ciertos tumores pueden producir hormonas. Un tumor no es simple acumulación de células, sino una estructura que -

guarda muchas relaciones con la forma y la función propias del tejido al que canceriza. Muchos tumores son como órganos frustrados y siguen manteniendo una actividad secretora. Hay tumores que son perjudiciales no por su masa ni por las complicaciones mecánicas que generan, si no por la alteración en cantidad y calidad de sus secreciones.

Las células transformadas consumen un exceso de energía en su multiplicación y no pueden abastecer las funciones para las que están especializadas. Así puede explicarse el dilema que plantea el hecho de que una célula tumoral sea altamente competitiva hasta el punto de imponerse, desplazar y destruir células sanas, con las hipótesis de que los mecanismos energéticos de esta misma célula sean deficitarios, defectuosos o primitivos.

La técnica del cultivo de células in vitro ha proporcionado grandes conocimientos sobre las funciones celulares de material inorgánico, o sea el crecimiento, y la síntesis de materiales para la división. Actualmente está perfeccionándose el cultivo de células, tejidos y órganos para analizar las más elevadas funciones específicas y especializadas de los mismos, y para comprender las relaciones y comunicaciones entre las células de los organismos superiores. Todas estas técnicas y datos son imprescindibles para la comprensión de la carcinogénesis.

La hipótesis según la cual una mutación somática da origen a una población celular autónoma constituye el

modelo de la inducción cancerígena. El ejemplo más claro es la cancerización de la piel por los hidrocarburos, -- las radiaciones ultravioletas y los rayos X.

Pero una célula inducida o transformada, más o -- menos autónoma, no es todavía un tumor. Se requieren un--segundo y distinto tipo de estímulo y agentes que promue--van y mantengan la multiplicación de esta especie celu--lar.

La fase de promoción de la carcinogénesis depen--de de la persistencia de los estímulos durante períodos-- más o menos largos. Este fenómeno sólo se ha identifica--do claramente en una serie de tumores que afectan los te--jidos y órganos que, en condiciones normales, están regu--lados por las hormonas (mama, próstata, endometrio, etc). Los tumores de tales tejidos se denominan hormonodepen--dientes, aunque el fenómeno de la hormonodependencia de--los tumores no es definitivo, ya que un tumor inicialmen--te dependiente, en el curso de su evolución puede hacer--se autónomo.

## VI SISTEMA INMUNITARIO

Se denomina "vigilancia inmunológica" a un concepto general surgido de una interpretación del significado biológico de la respuesta inmune. Si se considera el número de mitosis que ocurren cada 24 horas en las células somáticas de un individuo adulto normal ( $10^7$ ) y la frecuencia teórica de mutaciones por gen por mitosis, la cifra resultante (aunque desconocida en realidad) es colosal. Aunque la inmensa mayoría de las mutaciones deben ser letales, en el organismo deben estar generándose continuamente un número enorme de células viables pero con diversas variaciones en su comportamiento, muchas veces inconveniente para la existencia armónica de órganos y tejidos. Durante la evolución ha surgido un mecanismo que permita reconocer y eliminar a estas células antes de que tengan oportunidad de producir efectos nocivos: este mecanismo sería la respuesta inmune.

El sistema inmunitario está siendo extensa y profundamente estudiado en cancerología. Esencialmente está constituido por células linfáticas y por una enorme variedad de moléculas, denominadas anticuerpos, que son segregadas por cierto tipo de linfocitos. Su misión es patrullar por el cuerpo y salvaguardar su identidad reconociendo y marcando todas las células y moléculas extrañas para que sean destruidas por los mecanismos adecuados. Circulan desde la sangre a los fluidos que bañan las células de los tejidos. Este sistema fluido es como un mar inte-



rior a través del cual las sustancias nutritivas llegan a las células y al que estas vierten sus productos específicos y de desecho.

Su composición se mantiene dinámicamente estable en condiciones normales. En los grandes organismos superiores, la circulación de la sangre requiere un sistema de alta presión, lo cual implica importantes pérdidas de fluidos. En los vertebrados superiores se ha desarrollado un sistema circulatorio (el linfático) para el drenaje, - por el cual vuelven a la sangre todas las moléculas proteícas, lipídicas, hormonales y enzimáticas, los anticuerpos, las células linfáticas y las cancerosas. Este sistema se altera profundamente en el estado de enfermedad y es característica su participación en el cáncer humano.

La mayoría de linfocitos son pequeñas células esferoidales. Sólo un pequeño porcentaje, después de un activo proceso de proliferación y diferenciación, forma una familia capaz de segregar anticuerpos en respuesta a un estímulo activador o antigénico; los anticuerpos de cada familia de linfocitos les son exclusivos y obran como receptores específicos frente a los antígenos que alcanzan su membrana.

Algunos linfocitos estimulados revierten al estado de reposo y representan la memoria del sistema, dispuestos a una rápida reacción ante un nuevo contacto con el mismo antígeno.

Los linfocitos circulantes se han originado en la médula ósea. La mitad (células T) han pasado por el timo, de camino hacia los tejidos. La otra mitad no pasa por esta glándula (células B) y es la que con su progenie puede segregar anticuerpos. En cambio, las células T son capaces de destruir otras células (como las cancerosas y las de tejidos trasplantados), y pueden interferir o colaborar con las células B.

Las células tumorales presentan antígenos en sus membranas, es decir, diferencias respecto de las células normales del organismo, por lo cual son reconocidas como extrañas, provocando una respuesta inmunitaria.

Se considera que la inmunidad tumoral se ha desarrollado en los organismos superiores para eliminar las células tumorales que pueden ser formadas continuamente. Sería un sistema de vigilancia que habitualmente sólo debe hacer frente a células aisladas.

El concepto de vigilancia inmunológica tiene una aplicación mucho más amplia en biología que su participación en tumores, pero aquí solo se hará referencia a las observaciones relacionadas que lo apoyan:

a) Las células neoplásicas poseen distintos tipos de antígenos que están ausentes en células normales. En tumores inducidos experimentalmente por agentes químicos los antígenos son específicos de cada tumor, aún cuando se desarrollen en el mismo animal y se use la misma sustancia química; en cambio, en tumores producidos por vi-

rus los antígenos tienen la especificidad del agente viral al margen de la especie o del tejido donde aparezcan. Además de estos tipos de antígenos las neoplasias tienen otros, localizados en la membrana celular y conocidos como antígenos específicos de trasplante de tumores (AETT) en vista de que se ponen de manifiesto cuando se hacen -- trasplantes alogénicos de la neoplasia. Otros antígenos son los fetales, que se identifican como sustancias presentes en células fetales pero que desaparecen durante el desarrollo, de manera que ya no se identifican en células normales de organismos adultos; su reaparición en tumores se ha interpretado como un trastorno en la regulación de la expresión génica.

b) Numerosos datos, tanto experimentales como clínicos, señalan que el huésped portador de una neoplasia reconoce varios de los antígenos mencionados y monta una respuesta inmune contra ellos. Esta respuesta es doble: -- humoral y celular. El componente celular tiene con mucha frecuencia un carácter citotóxico, o sea que cuando se ponen en contacto las células neoplásicas con linfocitos -- del mismo enfermo se desencadena una reacción cuyo resultado es la muerte de los elementos tumorales. En cambio, -- el efecto citotóxico es muy raro en los anticuerpos humorales dirigidos contra los antígenos neoplásicos; por el contrario, lo más frecuente es que la presencia de los anticuerpos "facilite" el crecimiento del tumor. Aunque la explicación de este fenómeno todavía no es completamente clara, es posible que los anticuerpos funcionen cubriendo

los antígenos de las células neoplásicas e impidiendo de este modo el efecto citotóxico de las células sensibilizadas.

c) Los individuos con inmunodeficiencias naturales o adquiridas (estos últimos como consecuencia de tratamiento con inmunodepresores) revelan una frecuencia mayor de tumores malignos que la población control. Las neoplasias son casi siempre leucemias o linfomas, aunque en ciertos tipos de inmunodeficiencias puede haber otras variedades de tumores, como carcinomas y hasta sarcomas. En algunos casos de inmunodepresión inducida médicamente (para facilitar un trasplante renal humano) el órgano transplantado contenía células neoplásicas provenientes del mismo donador; en varios de estos casos el tumor se generalizó y produjo metástasis hematógenas. La suspensión del tratamiento inmunosupresor fué suficiente para que desaparecieran todas las células neoplásicas (y el riñón transplantado), lo que indica la capacidad de la respuesta inmune para eliminar células extrañas al organismo.

No todos los datos sobre la existencia de vigilancia inmunológica son claros y existen numerosas excepciones, lo que ha hecho sospechar que hay otras formas de vigilancia no inmunológica, como la llamada inhibición alógena, que consiste en la destrucción de células extrañas por linfocitos en ausencia de una verdadera respuesta inmune, debida a diferencias en la configuración de las membranas de ambas células.

"El cáncer produce antígenos, es decir, una reacción de defensa del organismo; esta reacción trata al cáncer como a algo extraño, pero, en general no es suficiente para hacerlo desaparecer una vez que ha alcanzado un determinado volumen. De todos modos, la posibilidad de -- que a través de los mecanismos del sistema inmunitario se consiga controlar la enfermedad está muy seriamente considerada y se trabaja mucho en esta dirección. De hecho, en la actualidad existen programas concretos para producir - vacunas contra los virus que generan cánceres en los animales ".

Dr. Severo Ochoa de Albornoz

## VII DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CANCER ORAL

El diagnóstico precoz de una lesión cancerosa es quizá uno de los principales problemas que se ha presentado hasta ahora al mundo de la ciencia.

La capacidad de diagnosticar este mal en su fase inicial es la mejor arma con la que contamos para poder combatir este grave problema y salvar muchas vidas en peligro. El diagnóstico de una lesión cancerosa oral, en su fase inicial es difícil ya que esta no se caracteriza por factores particulares, sino que puede cambiar de una forma a otra muy diferente y esto es debido a el tiempo de evolución que tenga la lesión, o puede ser diferente por la situación anatómica en la que se encuentre, también se altera su forma el tejido que haya sido afectado; por eso, al hacer un diagnóstico debemos basarnos en el resultado del exámen histopatológico junto con toda la información clínica recopilada.

Es muy importante hacer un diagnóstico a tiempo, ya que en un cáncer de evolución avanzada el pronóstico sería funesto; las características de una neoplásia establecida, son la proliferación incontrolada de células, la falta de diferenciación celular, el poder invadir y metastatizar los tejidos adyacentes rechazándolos por la consecuente formación de masa tumoral, tenemos el fenómeno llamado autonomía al cual podemos definir como una --

producción excesiva e incontrolada de las células y que persiste aún después de que desaparece el agente causante. Todas estas anomalías que se han mencionado, son algunas de las que se presentan en un cáncer y es por eso que no debemos esperar a tener ante nosotros este cuadro clínico para decir que se trata de una lesión cancerosa, hay que hacer siempre una inspección clínica minuciosa - de todos los pacientes que llegan a la consulta dental - normal, con esto prevenimos que una lesión cancerosa llegue a un estado tan avanzado como el de tener una masa - tumoral en cavidad oral que llegue a impedir la función- orgánica normal, o el de una lesión ulcerosa que no permite tomar los alimentos normalmente.

El cirujano dentista tiene una gran responsabilidad porque es el único que trabaja constantemente en la cavidad oral y el que puede encontrar una lesión en su - fase inicial, haciendo un exámen clínico verdadero, por lo cual el cirujano dentista tiene la obligación de tener los conocimientos básicos para llegar a hacer un -- diagnóstico correcto.

Para establecer un diagnóstico seguro, se han -- utilizado numerosos métodos y técnicas, uno de los más - usados es el diagnóstico clínico que se basa sólo en las observaciones y valoraciones de los signos y síntomas de entidades patológicas, (lo que es observable y palpable- manualmente) y no acude a otros datos o información.

Otro método es un diagnóstico a través de los datos anamnésticos que toman en cuenta los datos personales del paciente, como sería su edad, sexo, ocupación, etc., la historia familiar, ya que puede haber enfermedades hereditarias, y los datos de la enfermedad actual.

Otra técnica es el diagnóstico de laboratorio, ya que muchos problemas de diagnóstico no se pueden resolver únicamente por un exámen clínico o haciendo una buena historia clínica y en estos casos debemos recurrir a las técnicas de laboratorio, y en el caso específico que vamos a tratar (diagnóstico precoz de cáncer oral), es indispensable realizar esta técnica de diagnóstico, junto con las - anteriores, para poder llevar a cabo un diagnóstico co -- rrecto.



## Historia Clínica

La historia clínica es esencial en la valoración de los enfermos y es una ayuda importante para establecer un diagnóstico. Esta historia debe contener todos -- los datos personales del paciente, como son: sexo, edad, ocupación, su historia clínica personal y familiar, los hábitos bucales, y principalmente el motivo de la consulta, y ya específicamente, en el diagnóstico de una lesión sospechosa de cáncer, la duración y evolución de ésta.

Sigue la revisión de los sistemas orgánicos que es muy necesaria para excluir la posibilidad de otros pa decimientos orgánicos. Un modelo de historia clínica sería:

1. Motivo de la consulta.

¿Qué es lo que le lleva a la consulta?

2. Enfermedad actual.

Una descripción exacta de la naturaleza y --- curso del padecimiento que motivó la consulta.

3. Antecedentes patológicos.

Un resumen de las enfermedades y hospitaliza- ciones anteriores.

4. Antecedentes familiares.

Hechos familiares importantes, referentes a - parientes sanguíneos.

5. Antecedentes personales.

Lugar de nacimiento, residencia, ocupación, --  
trabajo, alimentación, etc.

6. Revisión de los sistemas orgánicos.

Estado general, cabeza, cuello, respiratorio,-  
cardiovascular, gastrointestinal, genitourina-  
rio, endocrino, neuromuscular, etc.

**Lesiones primarias**

Estas lesiones, que en realidad son lesiones can  
cerosas precoces o precancerosas, en muchas ocasiones pa  
san a la vista del médico como lesiones de poca importan  
cia o bajo un diagnóstico equivocado, ya que suelen care  
cer de la mayoría de los signos clínicos del cáncer, o -  
los caracteres que presentan son difícilmente distingui-  
bles.

Estas lesiones pueden presentar muy diversas for  
mas como por ejemplo, puede ser una masa ligeramente pró  
minente de pequeño tamaño, muy discreta, grisácea, quera  
tósica, con una superficie rugosa que presenta numerosas  
prominencias del tamaño de una cabeza de alfiler que se  
parece a pápulas, la masa pequeña es de consistencia du-  
ra y puede estar adherida a los tejidos circundantes; es  
tos datos aunque parezcan insignificantes, se debe sospe-  
char de una lesión cancerosa y seguir nuevas etapas ex-  
ploratorias.

También cuando observamos erosiones intensamente enrojecidas de forma irregular en el centro de una lesión queratósica, o formaciones fisurales que se extienden en el centro de una placa queratósica, podemos pensar en una lesión cancerosa precoz.

Otras veces observamos prominencias papulosas -- agrupadas, pequeñas, rojizas, escasamente elevadas que si mulan un tejido de granulación, pero que son de consistencia dura, diseminadas entre la lesión se ven pequeñas pápulas grises que a primera vista hacen pensar en una necrosis hística, pero que con un exámen minucioso se ve -- que son formaciones queratósicas adherentes.

Las lesiones cancerosas precoces pueden enocntrarse también como pequeñas ulceraciones de varios milímetros que han existido de forma constante y que han crecido lentamente en las últimas semanas o meses. La úlcera puede ser sospechosa solo porque presenta una depresión central, con un márgen estrecho ligeramente elevado parecido a un anillo, toda la lesión es de consistencia dura y puede es tar adherida a los tejidos circundantes; puede decirse -- que una úlcera de cuatro semanas o más de duración que en ese tiempo no de señal de curación es sospechosa de un -- cáncer bucal y que obliga a un exámen minucioso.

En algunos casos la lesión precoz es una masa pro minente ligeramente elevada, pequeña y difusa, de color -- rojizo que hace pensar en un proceso inflamatorio pero --

que a la palpación se ve que es de consistencia dura y algo adherida a los tejidos circundantes; por lo regular se ve en piso de boca.

En el borde vermellón del labio, las lesiones -- cancerosas precoces se presentan como pequeñas costras o escamas de color tostado o pardo debajo de las cuales -- hay una masa fácilmente palpable de consistencia dura; -- el paciente referirá la eliminación repetida de la costra o escama seguida de formaciones similares y esto hace necesario la exploración bióptica.

#### **Factores predisponentes**

Se les ha llamado así porque se ha visto que tienen una estrecha relación con el desarrollo de el cáncer en boca. Estos factores que pueden provocar las formaciones de un cáncer, son muchos y muy variados, aquí solo se mencionarán los más importantes .

**Irritantes físicos.** Un irritante físico podría ser un diente destruído, una obturación mal adaptada con bordes asperos o puede ser un diente en mala posición; -- esto juega un papel muy importante en el desarrollo del cáncer bucal. Otro irritante físico son las radiaciones que las encontramos en la luz solar o en los rayos X que tan comunmente son usados en la práctica diaria de la medicina moderna.

**Sexo.** Son muchos los estudios que se han hecho sobre este tema y se ha visto que el hombre es cinco veces más afectado que la mujer, por el cáncer oral, y esto era explicado por la diferencia hormonal existente, pero a últimas fechas el incremento del cáncer oral en la mujer ha sido mayor, y es que la mujer está a la altura del hombre en todas las actividades socioeconómicas del mundo actual, lo que podría ser una explicación a este fenómeno, ya que lo que antes era de la exclusividad del hombre, ahora para la mujer está a su alcance; entre las cosas prohibidas, estan algunos productos carcinogénicos como son el alcohol y el tabaco.

**Grupos etnicos y costumbres.** Es un factor que parece ser importante en la frecuencia del cáncer bucal, como por ejemplo las apariciones de cáncer bucal en la India es mas frecuente que en otros países ya que gran parte de la población tiene la costumbre de mascar un compuesto hecho de betel, cal, tabaco y especias, la cual permanece en muchas ocasiones todo el día y también gran parte de la noche, esto provoca lesiones bucales las cuales ya se ha comprobado son producidas por el hábito de mascar este compuesto.

**Tabaco.** Una costumbre que a largo plazo puede producir cáncer en el labio, es el llevar el cigarro colgado todo el tiempo en la boca y siempre sobre el mismo lugar. Desde hace mucho tiempo se ha sospechado de una relación entre el tabaco y el cáncer ya que todos los es

tudios lo han demostrado y se ha visto que en personas - que no fuman la incidencia del cáncer es menor. Cuando - un paciente es fumador y presenta lesiones blancas per-- sistentes en el piso de boca, o cara dorsal de la lengua el cirujano dental debe prestar más atención para hacer-- un estudio cuidadoso.

Alcohol. El tomar bebidas alcohólicas frecuente-- mente puede asociarse con la aparición de cáncer oral, - en la faringe y el esófago. El mecanismo de esto es in-- cierto, es posible que las bebidas alcohólicas contengan sustancias con posible actividad local, o alternativa-- mente, se ha sugerido que el mecanismo de desintoxica -- ción del hígado esté alterado con el alcoholismo y la in-- gesta carcinógena por consecuencia no tenga un metabolis mo adecuado, también debemos tener en cuenta que un bebedor en un gran porcentaje es un gran fumador.

### Signos y síntomas

Se ha dicho que el cáncer de la cavidad oral es-- doloroso y esto se puede entender porque siendo una masa tumoral grande y ulcerada, producirá dolor, además de -- que interfiere en los movimientos normales de la lengua.

Al mencionar lo anterior se está hablando de una neoplasia avanzada y no es esto lo que debemos esperar - para reconocer un cáncer, ya que a esta altura el pronóg tico es malo.

En su inicio, un cáncer se revela por manifestaciones puramente locales, comienza casi siempre por una lesión insignificante de apariencia benigna y por desgracia indolora, en esta fase el cáncer sería fácilmente cu rable por abrición o destrucción total. Los signos y sí tomas de una neoplasia son extraordinariamente variados- y dependen comunmente de la localización de esta y de la función orgánica que interfiera, los hallazgos más comu- nes son:

- una masa anormal en cualquier parte del cuerpo-
- una úlcera que demore en curar-
- una zona leucoplasica persistente-

#### Diagnóstico citológico e histopatológico

Diagnóstico citológico. Uno de los métodos usa- dos en el diagnóstico del cáncer oral, es la citología - exfoliativa. Ante todo, debe decirse que la citología ex foliativa no sustituye a la biopsia; siempre que se en- cuentre una lesión sospechosa, la biopsia es el método - diagnóstico de elección. Sin embargo, los estudios reali- zados con este método han demostrado que las células ex- foliadas de las lesiones epiteliales malignas pueden -- diagnosticarse en forma exacta y suelen proporcionar la- señal más precoz de la presencia de procesos malignos.

La citología exfoliativa oral es un método rela- tivamente nuevo en el campo del diagnóstico citológico.- El interés de la citología exfoliativa aplicada en odon-

tología no empezó a ser real hasta principios del año -- 1950. Hay pruebas válidas de que el diagnóstico citológico puede reflejar con exactitud los componentes histológicos de una lesión en la gran mayoría de las muestras, y de que proporciona un método adicional de diagnóstico de las lesiones malignas en sus estadios más precoces.

**Papel de la citología exfoliativa en la práctica clínica.**

1. El examen citológico de las lesiones de la boca no constituye una técnica de diagnóstico definitivo.

2. La citología exfoliativa oral no substituye a la biopsia. Por lo tanto, siempre que se encuentre una lesión sospechosa, la biopsia será el método de diagnóstico de elección.

3. El diagnóstico citológico oral puede ser útil también en la obtención de datos que complementen a los obtenidos por la biopsia.

4. Puede actuar como método preventivo en las exploraciones sucesivas de los cánceres tratados.

5. Puede ser un método útil para revisar lesiones orales premalignas que puedan tender a malignizarse.

#### **Técnica**

- Existen varias técnicas para la recolección del material citológico, siendo modalidades que únicamente -



difieren en cuidados previos que deben de tenerse y el tipo de instrumento que se emplea para el raspado de la mucosa oral. Mencionaremos las más comunmente empleadas:

Montgomery sugiere el uso del Woodson No. 2, instrumento plástico de metal con filo relativamente romo, que simplemente recoge las células superficiales, sin hemorragia u otras lesiones a los tejidos.

Silverman aconseja limpiar primero el área por investigar con un algodón absorbente para reducir al mínimo la contaminación por células desprendidas de otras regiones, conectando el material celular con un hisopo humedecido en solución salina fisiológica, haciendo un movimiento de rotación sobre la mucosa oral.

Sanler indica: primero limpiar el área para estudiar y luego hacer el raspado con la punta humedecida de un abatelenguas.

- Inmediatamente se extenderá el material obtenido por toda la superficie libre del portaobjetos formando así una capa muy fina.

- Se procederá a realizar la fijación de la muestra obtenida con el fin de que no sufra desecación alguna.

- Se enviarán los portaobjetos a un laboratorio adecuado para que realicen el estudio citológico, acompañado además, de una historia clínica completa con la descripción de la lesión y el aparente diagnóstico clínico.

**Informe citológico.** Este informe lo establecerá el patólogo, por medio del cambio observado en la morfología y estructura de las células; se basará en la clasificación hecha por Papanicolau que es:

- Clase I Cuando no hay atipias celulares
- Clase II Atipias celulares no malignas
- Clase III Atipias celulares sugerentes de malignidad.
- Clase IV Atipias celulares muy sugerentes de malignidad.
- Clase V Atipias celulares concluyentes de malignidad.

**Diagnóstico Histopatológico.** Un diagnóstico rápido y exacto, es esencial para el tratamiento de las neoplasias malignas. En la actualidad el estudio histopatológico establece de manera inequívoca la naturaleza de la lesión. El examen microscópico de la muestra de tejido, tomada de la lesión sospechosa posee el máximo valor para el diagnóstico de cáncer de la cavidad oral. A éste método se le conoce con el nombre de biopsia; la que se define como la extirpación y examen del tejido de un individuo vivo.

**Indicaciones:**

1. Cuando no encontramos frente a una lesión ulcerada o tumoral de evolución sospechosa.
2. Para establecer el grado de malignidad de una lesión, aún después de establecido el diagnóstico clínico.

3. Como método de ayuda para la selección de la terapéutica que deberá instaurarse en cada caso.

4. Al encarar un tumor pequeño será preferible - realizar su excisión quirúrgica, para que posteriormente se realice el estudio histopatológico del mismo.

#### Contraindicaciones

1. Un tumor bien encapsulado deberá ser totalmente extirpado antes que sometido a biopsia puesto que la perforación de la cápsula puede contribuir a la diseminación.

2. En los tumores glandulares está contraindicada la biopsia.

3. Los tumores sumamente vascularizados como el melanoma maligno no deberán someterse a biopsia, ya que este tumor da metástasis en forma temprana y la biopsia sólo puede contribuir a aumentar la diseminación.

4. Las lesiones ubicadas en lengua muy inaccesibles no deben ser encaradas dos veces, por lo tanto, la biopsia y la excisión quirúrgica deberán efectuarse en la misma intervención.

#### Principios básicos para realizar una biopsia

1. La tumoración de deberá manejar en una forma suave, evitando cualquier traumatismo innecesario.

2. Debe evitarse el uso de antisépticos que contengan yodo, ya que este metal colorea en forma indeleble los tejidos y puede dificultar más tarde la observación microscópica.

3. No se deberá inyectar dentro de la lesión misma, sino fuera de ella en dos o tres puntos distantes de medio a 1 cm. de su borde periférico.

4. Se extirpará suficiente tejido dando la seguridad de que se ha obtenido el material adecuado para el diagnóstico.

5. Si la lesión es muy amplia se puede recomen--dar tomar biopsias múltiples.

6. Evitar tomar muestras de zonas necrosadas.

7. El tejido extirpado se colocará inmediatamente después en un frasco de boca ancha que contenga una cantidad suficiente de formol al 10% para observaciones realizadas en microscopio óptico, ya que cuando la observación se vaya a realizar con microscopio electrónico, el especimen deberá enviarse al patólogo en solución fisiológica - en la forma más rápida posible.

#### Tipos de biopsia

**Biopsia directa.** Es aquella que se realiza en los tumores abiertos ulcerados, la toma del fragmento se realiza por medio de un instrumento cortante de preferencia--bisturí o una pinza sacabocados.

**Biopsia incisional.** Se usa principalmente cuando la lesión o tumor es grande y hay que seccionarlo por --planos para poder tomar la muestra de tejido tumoral. --Aún cuando debe dejarse este método para el final, una -vez agotados otros medio de diagnóstico en razón de que--una incisión en cuello puede dificultar grandemente el -

abordaje quirúrgico de las tumoraciones de esta región. Por lo tanto, antes de proceder a practicar una biopsia incisional, será conveniente pensar en las dificultades que le puede ocasionar al cirujano una biopsia de este tipo.

**Biopsia excisional.** La biopsia excisional es -- aplicable cuando se extirpa la totalidad de una lesión o neoplasia, rodeada por tejidos sanos circunvecinos. - Se utiliza principalmente en tumores pequeños y encapsu-  
lados.

**Biopsia por punción.** La biopsia por punción con aspiración se realiza por medio de una jeringa con una aguja de amplio calibre, la que se introduce en el espesor del tumor, extrayéndose por aspiración líquido con - el que se preparan frotis o bloques celulares.

La biopsia por punción con extracción del frag-  
mento es la que se efectúa por medio de un trocar que se introduce en el seno del tumor, obteniéndose un fragmen-  
to cilíndrico de tejido cuya longitud no es mayor de 1.5  
mm. Para la toma de este tipo de biopsia es muy útil la-  
aguja de Silverman.

**Biopsia por curetaje.** La biopsia por curetaje se realiza por medio de una cucharilla con la que se reali-  
za el legrado de un hueso previa descalcificación para -  
después efectuar el exámen histopatológico, este tipo de  
biopsia también es empleado para la toma de un fragmento  
de cavidad.

Posteriormente se remitirá la muestra al patólogo acompañada de una historia clínica completa, incluyendo datos como tamaño, forma y localización de la lesión, así como la descripción de la técnica de biopsia empleada.

#### Informe Patológico

Lo establecerá el patólogo por medio de la clasificación hecha por Broders en grados que son:

Grado	I	75% de células diferenciadas
Grado	II	50% de células diferenciadas
Grado	III	25% de células diferenciadas
Grado	IV	No hay forma de identificar el tejido que mandamos.

### Comentarios

Es importante describir una lesión cancerosa ya establecida, pero aún poco evolucionada, porque en esta etapa es curable y de un pronóstico favorable; en esta fase de la enfermedad la evidencia de malignidad no es notable, y se puede confundir con otras enfermedades. Muchas veces los datos personales del paciente son suficientes para reafirmar la sospecha de una lesión.

El diagnóstico precoz de una lesión precancerosa o cancerosa, puede determinar el camino que tomará el crecimiento de la lesión, cuál será su pronóstico y sería el tratamiento adecuado a seguir; mientras más tiempo transcurra en descubrirse la lesión, los procesos de indiferenciación celular, metástasis, invasión de los tejidos vecinos estarán más avanzados y el pronóstico será malo.

por lo tanto, cuando nos encontremos ante una lesión que consideramos sospechosa por todos los signos clínicos que presenta, debemos seguir nuevas etapas del diagnóstico, hasta tener la seguridad de que la lesión que está ante nosotros es maligna o benigna, es en este momento que se puede pensar en el tratamiento adecuado a seguir.

Es muy importante que el clínico siga todos los pasos de un diagnóstico, ya que con esto tendrá la seguridad absoluta de que su diagnóstico es bueno; los puntos principales para lograrlo sería en primer lugar, ha-

cer una historia clínica del paciente sin omitir dato alguno, después la inspección clínica en la cual el médico dental debe de poner toda su atención y conocimientos para estar seguros de hacer un buen trabajo y el último-paso sería el exámen histopatológico de la lesión, en caso de que fuera necesario.

La biopsia es una de las mejores armas con las que contamos para llegar a un diagnóstico final; es de incalculable valor la ayuda que proporciona el resultado del exámen del especimen, ya que con él podemos confirmar o negar el diagnóstico preliminar. Es imprescindible que cuando enviemos una muestra de la lesión al patólogo, vaya acompañada de todos los datos de la lesión, bien especificados, porque la certeza del diagnóstico puede variar, tanto como sean correctos o no estos datos.

Un factor que se piensa tiene relación con el cáncer en la cavidad oral es el irritante físico, que con mucha frecuencia se encuentra en ésta, su presentación puede variar desde un resto radicular, un diente en mala posición o una prótesis mal adaptada, aquí en esta situación el Cirujano dentista puede intervenir eliminando todas estas anomalías y así disminuyendo la posibilidad de que puede establecerse un cáncer. Cuando los factores anteriores están presentes en una persona con edad avanzada, aumenta la posibilidad de que se desarrolle un cáncer oral.



Uno de los signos del cáncer oral en sus diferentes localizaciones, es la aparición de una zona leucoplásica persistente, y es quizá este, uno de los signos más reveladores que tenemos, el cirujano dentista debe estar alerta a cualquier aparición de este problema.

El mejor tratamiento al paciente en el caso del cáncer oral es, remitir al paciente a un oncólogo particular o canalizar a estos pacientes a cualquier institución oncológica asistencial ( IMSS, SSA, ISSSTE ).

### Conclusiones

Una vez terminado este trabajo sobre genética y su relación con las lesiones neoplásicas, salta a la vista la intención primordial por invitar tanto al médico general como al cirujano dentista para introducirse más en el campo de la genética y aplicar las aportaciones -- que nos ofrece, como por ejemplo la aportación que brinda respecto al cáncer y que se trató en este trabajo. -- Con lo que respecta al mismo, puede concluirse lo siguiente:

Para llegar a tener una mejor comprensión sobre los fenómenos que intervienen en la transformación de -- los mecanismos que regulan la función y estructura celular, hay que empezar desde conocer la fisiología celular y, empezar hacerlo desde lo esencial, y es aquí donde se comienza por comprender que es un "gen", un "cromosoma", que son y para que sirven los "ácidos nucleícos", etc.,- y en esta parte es donde la genética empieza a interve - nir. Se ha pretendido en el presente, ir demasiado rápi - do en la busca de un remedio definitivo. Por lo tanto es necesario conocer previamente el comportamiento de una - célula normal para comprender como puede convertirse en - cancerosa.

Se debe tener presente que en una lesión neoplá - sica hay un proceso de transformación celular en el que - participan los ácidos nucleicos: el ribonucleico o RNA y

el desoxirribonucleico o DNA, y que si se tiene una comprensión de la importancia de estos componentes como parte del mecanismo molecular por el cual la información genética puede ser replicada de manera exacta; se puede entender mejor los aspectos de la transformación que experimenta la célula.

En la actualidad se sabe que el cáncer se origina del interior de las células, entendiéndose entonces que es una enfermedad en la que una raza de células alteradas se desarrolla como consecuencia de algún fenómeno intracelular que todavía no se conoce bien. Esta nueva raza de células prolifera rápida y constantemente, transmitiendo su capacidad de multiplicación a sus descendientes, perpetuando de este modo el estado anormal.

Por lo cual se puede deducir, que en el cáncer -- están involucrados los materiales y mecanismos que gobiernan a la herencia y este material genético es determinante en la evolución de las lesiones neoplásicas.

## GLOSARIO

**Aberración cromosómica:** desviación del número y/o de la morfología normales de los cromosomas.

**Acéntrico, cromosoma:** cromosoma que no posee centrómero.

**Acrocéntrico, cromosoma:** cromosoma cuyo centrómero está muy cerca de uno de sus extremos.

**ADN:** Acido desoxirribonucleico, principal componente químico de los cromosomas y poseedor de la información genética. La cantidad de ADN contenida en el núcleo es la misma de célula a célula y de tejido a tejido, siendo característica para cada especie.

**Alelo o Alelomorfo:** formas alternas de un gene situado en un locus particular en cromosomas homólogos. Diferentes alelos producen diferentes efectos durante el desarrollo y segregan independientemente en la meiosis.

**Alelos múltiples:** más de dos alelos alternativos que ocupan el mismo locus en un par de cromosomas homólogos. Por ejemplo, los genes que controlan los grupos sanguíneos ABO.

**Aneuploidía:** número cromosómico diferente del normal que no es un múltiplo exacto del número haploide.

**Anillo, cromosómico en:** en la mitosis, cromosoma de forma anular. En la meiosis, grupo de dos o más cromosomas, asociados generalmente en esa forma por quiasmas terminales.

**Apareamiento:** puede ser el azar o selectivo, con respecto a cualquier rasgo genético. La tendencia de hombres de alta estatura a casarse con mujeres de alta estatura es un ejemplo de apareamiento selectivo; la tendencia de hombres de determinado grupo sanguíneo a casarse con mu-

jes de cualquier otro grupo sanguíneo es un ejemplo de apareamiento al azar.

**ARN:** Acido ribonucleico: se halla fundamentalmente en el citoplasma y en menor proporción en el núcleo. Difiere del DNA en que el azúcar y una de sus bases nitrogenadas son diferentes. Esencial para la síntesis de proteínas, actúa como intermediario portador de la información genética.

**Arbol genealógico:** diagrama de un árbol familiar, para mostrar la presencia de uno o más rasgos en diferentes miembros de una familia. El análisis de los mecanismos de transmisión hereditaria es facilitado por el estudio de los árboles genealógicos.

**Asociación:** la presencia de dos o más rasgos genéticos en un mismo individuo. La asociación puede ser debida a genes enlazados, en un mismo individuo.

**Autosomas:** cromosomas que no son los sexuales. El ser humano tiene 22 pares de autosomas y 2 cromosomas sexuales IX en la mujer y XY en el hombre.

**Cariotipo:** complemento cromosómico de un individuo. El término también se usa para referirse a la fotografía de los cromosomas arreglados según una clasificación estándar.

**Células sexuales:** óvulos y espermatozoides.

**Células somáticas:** todas las células del organismo, exceptuando las sexuales.

**Centrómero o Cinetocoro:** región del cromosoma por la cual se adhiere al huso durante la división celular. Su posición es constante para cualquier cromosoma particular y, según sea su localización, puede ser terminal, sub-terminal o mediano.

**Cigocidad:** término aplicado al número de cigotos, del cual o de los cuales han resultado un par de gemelos o un emba-

raza múltiple, ejemplo monocigocidad, dicigocidad, etc.-

**Cigoto:** célula formada por la fusión del gameto masculino y el femenino. El producto de la fertilización de un óvulo por un espermatozoide.

**Cistrón:** el gene como unidad funcional de la herencia y que tiene efecto significativo en el fenotipo.

**Citogenética:** rama de la genética que estudia las bases citológicas de la herencia.

**Codón:** una triplete de nucleótidos en una cadena de ARN; codifica un aminoácido específico.

**Concordancia:** término usado en el estudio de gemelos. Se dice que un par de gemelos es concordante para un carácter determinado si ambos lo presentan.

**Corpúsculo de Barr:** sinónimo de cromatina sexual.

**Cromátide:** una de las dos formaciones resultantes de la duplicación de un cromosoma. El término es aplicado hasta el momento de la separación de ambos. Una vez ocurrido este fenómeno, cada cromátide se convierte en un cromosoma independiente.

**Cromatina:** material del que está formado un cromosoma.

**Cromatina sexual:** corpúsculo de Barr. Un corpúsculo plano convexo que contienen ADN, generalmente situado cerca de la membrana nuclear, presente en 30 a 60% de los núcleos celulares durante la interfase en todos los tejidos de la mujer. En un porcentaje menor al 1% un corpúsculo comparable puede ser visto en el hombre.

**Cromómeros:** áreas de diferente densidad óptica y de diversos diámetros a lo largo del cromosoma, especialmente visibles durante la profase de la división celular.

**Cromosoma:** elemento estructural de varios tamaños que se encuentra en el núcleo celular y que contiene el material

hereditario (los genes). Sus principales componentes químicos son proteínas y ADN. Se duplican por sí mismos, lo que asegura que el material genético sea repartido por igual a las dos células hijas resultantes de una división celular.

**Cromosomas sexuales:** son los cromosomas de los cuales depende el sexo. Las mujeres poseen dos cromosomas X y los hombres un cromosoma X y un Y.

**Cromosoma X:** cromosoma sexual común a hombres y mujeres. El hombre tiene normalmente un cromosoma X y la mujer -- dos.

**Cromosoma Y:** cromosoma sexual exclusivo del hombre. Normalmente sólo hay uno.

**Delación o pérdida:** pérdida de un segmento de un cromosoma.

**Determinación sexual:** la determinación del sexo genético de un individuo por los cromosomas sexuales presentes.

**Dicéntrico, cromosoma:** un cromosoma con dos centrómeros.

**Diferenciación sexual:** diferenciación durante el desarrollo embriológico con base en las características de un sexo particular.

**Diploide:** cuando los cromosomas en una célula están representados por 2 cromosomas homólogos, como en las células somáticas. Los óvulos y espermatozoides sólo poseen un cromosoma de cada par.

**Discordancia:** término usado en el estudio de gemelos. Se dice que un par de gemelos es discordante cuando un carácter determinado está presente sólo en uno de ellos.

**Distribución independiente de los genes:** cuando dos o más diferencias genéticas están envueltas en un apareamiento dado, cada par de genes segregará en la progenie,

independientemente de los otros (tercera ley de Mendel). La excepción a esta ley se da cuando los pares de genes se encuentran situados en el mismo cromosoma y cerca uno del otro, es decir enlazados.

**Dominancia:** se dice que un carácter es dominante cuando el gene que lo controla produce el mismo efecto en los individuos heterocigotos y en los homocigotos.

**Duplicación:** la presencia de un segmento cromosómico por duplicación.

**Enlace:** los genes localizados a lo largo de un cromosoma se dice están enlazados. Excepto cuando hay entrecruzamiento meiótico, estos genes enlazados se heredan siempre en bloque.

**Entrecruzamiento:** intercambio de genes entre cromosomas homólogos durante la meiosis.

**Epistasia:** interacción entre dos genes situados en diferentes loci, por lo cual, la acción de uno enmascara u oculta la del otro.

**Eugenesia:** estudio de medidas bajo control social que pueden mejorar o empeorar las cualidades raciales (hereditarias) de las generaciones futuras, tanto físicas como mentales.

**Expresividad:** el grado en que se manifiesta el efecto de un gene, por ejemplo, la osteogénesis imperfecta, padecimiento heredado como autosómico dominante y caracterizado por escleróticas azules, otosclerosis y fragilidad ósea; puede ser expresado en individuos de una misma familia por los tres signos, dos de ellos, e incluso por uno solo.

**Falta de disyunción:** consiste en la no separación de dos cromosomas homólogos durante la división celular, tanto en la meiosis como en la mitosis, por lo cual pasan ambos a una célula hija.



**Fenocopia:** réplica exacta de un carácter hereditario, pero producido por factores ambientales. La sordomudez en la descendencia de las madres que han padecido rubéola - durante el primer trimestre del embarazo (fenocopia) no puede distinguirse de aquella que tiene un origen hereditario.

**Fenogenética:** rama de la genética que estudia el modo de producción de los efectos genéticos. Sinónimos: genética de desarrollo, genética fisiológica.

**Fenotipo:** apariencia de un individuo, producto de la interacción del medio ambiente sobre el genotipo.

**Gametos:** las células germinales maduras, óvulos y espermatozoide en el ser humano.

**Gemelos dicigóticos:** se debe a la fertilización de dos - óvulos al mismo tiempo por dos espermatozoides distintos genéticamente los gemelos dicigóticos no son más semejantes entre sí que con los hermanos restantes. Sinónimos: - bivitelinos, no- idénticos, fraternos.

**Gemelos monocigóticos:** son el resultado de la división - en dos partes de un óvulo único, fertilizado por un sólo espermatozoide, originándose dos gemelos genéticamente idénticos. Sinónimos: univitelino, idénticos.

**Gene:** unidad genética situada en un locus particular de un cromosoma, determinante de un rasgo hereditario. Con el avance de la investigación genética, se ha encontrado que unidades génicas grandes están formadas por otras -- más pequeñas, de tal manera que actualmente se reconocen más loci génicos que anteriormente.

**Genes modificadores:** la expresión de un gene mayor puede ser influida por otros genes menores (modificadores) específicos.

**Genética de población:** estudio de la composición genética de la población; trata de determinar la frecuencia de

los genes y descubrir las influencias que la alteran.

**Genoma:** complemento genético característico de una especie o individuo.

**Genotipo:** dotación genética de un individuo. Se emplea con frecuencia para designar un par de alelos; así, el genotipo de un individuo del grupo sanguíneo A puede ser AA o AO.

**Gonosomas:** cromosomas sexuales.

**Haploide:** las células germinales, óvulos y espermatozoides maduros, son haploides porque sólo poseen un cromosoma de cada par de homólogos.

**Hemicigoto:** este termino se refiere al estado en el cual sólo un alelo de un locus génico particular está presente en un núcleo. Así ocurre, por ejemplo, en los cromosomas sexuales del individuo de sexo masculino, dado que los genes contenidos en el cromosoma X no poseen alelos en el cromosoma Y y viceversa.

**Herencia holándrica:** modo de transmisión hereditaria de los genes del cromosoma Y, es decir, sólo los individuos del sexo masculino pueden poseerlos y, por lo tanto, transmitirlos.

**Herencia influenciada por el sexo:** se dice de un rasgo que se presenta con mayor frecuencia en un sexo determinado.

**Herencia ligada al sexo:** se dice que un gene se halla ligado al sexo cuando está localizado en el segmento no apareable del cromosoma X (herencia ligada al X) o del cromosoma Y (herencia ligada al Y). Los caracteres ligados al cromosoma Y sólo podrán pasar de padre a hijo, los caracteres ligados al cromosoma X pueden ser transmitidos por el padre a sus hijas; la madre, en cambio, podrá transmitirlos tanto a hijos como a hijas.

**Herencia limitada al sexo:** se dice de un carácter que se expresa únicamente en un sexo.

**Herencia multifactorial o poligénica:** herencia de un carácter gobernado por varios genes (poligenes o factores-múltiples). Cada uno de éstos puede actuar independientemente siendo su efecto total acumulativo. Inteligencia y estatura son determinados por herencia poligénica.

**Hermafrodita:** individuo con tejido gonadal masculino y femenino, no necesariamente funcional.

**Heterocigoto:** individuo que posee dos genes alelos distintos en los dos loci homólogos de un par de cromosomas homólogos.

**Heterocromatina:** tipo de cromatina que se comporta diferente a la normal o eucromatina durante la división celular; está asociada con la síntesis de ácidos nucleicos, con la formación de plasmosoma (núcleo verdadero) y a menudo con los cromosomas sexuales.

**Heterogamético:** el sexo que produce gametos de dos tipos. En los humanos es el hombre quien produce espermatozoides con cromosomas X y Y.

**Heterosis:** cuando el individuo heterocigoto es más fértil, viable o vigoroso que ambos homocigotos.

**Homocigoto:** individuo que posee dos genes iguales en los dos loci correspondientes del par de cromosomas homólogos.

**Homogamético:** sexo que produce gametos de un solo tipo. En los humanos es la mujer quien produce sólo óvulos con cromosomas X.

**Intersexo:** individuo que muestra características físicas de ambos sexos, independientemente de su constitución cromosómica sexual.

**Inversión:** rotación de 180 de un segmento de un cromosoma como consecuencia de una doble fractura, puede ser pericéntrica si el centrómero está comprendido en el segmento, o paracéntrica cuando está excluido.

**Isocromosoma:** cromosoma anormal con brazos del mismo tamaño (metacéntrico) que contiene los mismos loci en ambos, pero con secuencia inversa. Es el resultado de una división transversal del centrómero, en vez de la longitud normal.

**Isogénico:** término usado para describir dos o más individuos que tienen genotipos iguales. Se utiliza principalmente en inmunogenética.

**Locus:** lugar de un cromosoma ocupado por un gene determinado o por un gene de una serie de alelos múltiples. Plural: loci.

**Meiosis:** tipo especial de división celular que siguen las células germinales por la cual el número de cromosomas se reduce a la mitad (haploide) del número de las células somáticas (diploide).

**Metacéntrico:** se dice de los cromosomas que tienen el centrómero en la parte media y por lo tanto cuentan con brazos de igual longitud.

**Mitogénico:** que estimula la división celular.

**Mitosis:** proceso de división de las células somáticas en la cual hay, primero, duplicación de los cromosomas, seguida de división del citoplasma, resultando dos células iguales.

**Monogénico:** determinado por un solo gen.

**Monosomía:** cuando falta un cromosoma de un par de homólogos.

**Mosaico:** individuo o tejido con dos o más líneas celulares diferentes en su genotipo o cariotipo, pero derivadas de un mismo cigoto.

**Mutación:** cambio de un gene de una forma a otra. Las mutaciones son la fuente de la diversidad hereditaria. El término tiene también un uso general para designar aberración

nes cromosómicas. Pueden ser de dos tipos: espontáneas o inducidas.

Mutágeno: cualquier substancia o fuerza que incremente la mutación.

Mutante: 1) gene alterado o cambiado. 2) individuo portador del gene.

Mutón: "El elemento más pequeño (de una molécula ADN) que cuando es alterado, puede dar lugar a una forma mutante del organismo".

Nucleoproteína: proteína conjugada compuesta de ácido nucleico y proteína y que forma los cromosomas.

Nucleótido: unidad de la molécula de DNA que contiene un fosfato, un azúcar y una base orgánica.

Operón: grupo de genes que forman una unidad funcional. La unidad consiste de un gene operador y genes estructurales.

Organizador: un inductor; substancia química de un sistema vivo que determina el destino en el desarrollo de ciertas células o grupos de células.

Penetración: es la frecuencia con la que se manifiesta el efecto de un gene en los individuos que lo poseen. Un gene dominante tiene penetrancia completa cuando se manifiesta en todos los individuos que lo poseen. Un gene recesivo tiene penetrancia completa si el carácter se manifiesta siempre en los individuos homocigotos para dicho gene.

Pleiotropía: efectos múltiples de un gene.

Polimorfismo: aparición de formas hereditarias distintas de un mismo carácter, cuya frecuencia no es explicable por recurrencia de una mutación. El mejor ejemplo en los seres humanos es el de los grupos sanguíneos.

**Polinucleótido:** unidad de DNA que consiste de cuatro nucleótidos.

**Polipéptido:** compuesto que contiene dos o más aminoácidos y uno o más grupos peptídicos. Son llamados dipéptidos, tripeptidos, etc, de acuerdo con el número de aminoácidos que contienen.

**Poliploidía:** presencia, por tres o más veces, del número haploide de cromosomas.

**Portador:** individuo de apariencia (fenotipo) normal, pero transmisor de un gene recesivo ligado al sexo. Se llama también así al transmisor de una anomalía cromosómica, translocación por ejemplo.

**Proporción sexual:** proporción relativa entre varones y hembras en una población. Puede ser: primaria, si se considera al momento de la concepción; secundaria, al momento del nacimiento; y terciaria en la edad adulta. Se establece por el número de varones por cada cien hembras.

**Progenie:** descendencia de animales o plantas; individuos que resultan de determinado cruzamiento.

**Quiasma:** Cambio visible de porciones homólogas o entrecruzamiento en dos de las cuatro cromátidas durante la primera profase meiótica. En el estado de diploteno en la meiosis, las cuatro cromátidas de un bivalente están asociadas en pares pero de tal manera que en alguna parte de su longitud están asociadas dos cromátidas y en la porción restante de su longitud cada una está asociada con una de las otras dos cromátidas. El punto de "cambio de compañero" es el quiasma.

**Recesivo:** aplicado a un miembro de un par alélico que carece de capacidad para manifestarse cuando está presente el miembro dominante. Una característica heredada expresada solamente cuando el gene que la gobierna es homocigótico.

**Recón:** unidad mas pequeña de DNA capaz de recombinación; en las bacterias la unidad más pequeña capaz de ser integrada o reemplazada en un cromosoma hospedante sujeto al proceso de transformación.

**Ribosoma:** estructura citoplásmica en la que se sintetizan las proteínas.

**RNA mensajero:** clase particular de DNA que porta la información necesaria para la síntesis de proteínas desde el DNA al ribosoma.

**RNA transportador:** clase de RNA que lleva los aminoácidos a los ribosomas en donde se unen en proteínas.

**Segregación:** separación de los cromosomas paternos y maternos en la meiosis y la consecuente separación de alelos y sus diferentes fenotípos, como se observa en la progenie. Primera ley de Mendel sobre la herencia.

**Síndrome:** grupo de síntomas que ocurren juntos y representan a determinada enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

Citogenética Humana Normal y Patológica  
Armanderes, S.  
Ed. Interamericana  
México, 1978

Patología Molecular Subcelular y Celular  
Pérez, Tamayo Ruy  
Ed. La Prensa Medica Mexicana  
México, 1975

Histología Básica  
L. C. Junqueira  
J. Carneiro  
Ed. Salvat, 1974

Histología y Embriología odontológicas  
Dr. D. Vincet Provenza  
Ed. Interamericana  
1a. Ed., México, 1974

Tratado de Fisiología Médica  
Guyton C. Arthur  
Ed. Interamericana, 1972

Patología  
Dr. Howard C. Hopps  
Ed. Interamericana  
2a. Ed., México, 1972

Patología Anatomía y  
Fisiología patológica bucodental  
Olazábal R. Alberto  
Alcayaga C. Oscar  
Ed. El Ateneo  
4a. Ed., Buenos Aires, 1960

Medicina Bucal  
Dr. Burket W. Lester  
Ed. Interamericana  
6a. Ed., México, 1973



Patología Bucal  
Thoma H. Kurt  
UTEHA  
Segunda edición

Diagnóstico en Patología Oral  
Zagaralli, Kustscher, Hyman  
Salvat Editores, S.A.  
México, 1972

Virología  
Acton, Kucero, Myrvik, Weiser  
Ed. Interamericana  
1a. Ed., México, 1977

El cáncer  
Biblioteca Salvat de Grandes Temas  
Salvat Editores, S.A.  
México, 1972

Principios de Genética  
Elden J. Gardner  
Ed. Limusa, 1974

El misterio de la herencia  
Fried J. Jhon  
Ed. Madrid, 1970

La Clave Genética  
Biblioteca Salvat de Grandes Temas  
Salvat Editores, S.A.  
México, 1972

Recopilación de Datos del Simposio Syntex  
sobre Genética Clínica

Investigación Científica  
Traducida al español de la Revista  
Scientific American Jul, 1977