

323
28j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

UTILIZACION DE ANTICUERPOS MONOCLONALES
COMO MARCADORES TUMORALES

*Vo Bo.
Santa Ponce Bravo*

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N :

TORRES ALTAMIRANO MAYRA
ZAYAS CARRANZA ROCIO ELIZABETH

DIRECTORA DE TESIS: DRA. SANTA PONCE BRAVO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1993



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 está 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.

UTILIZACION DE ANTICUERPOS MONOCLONALES COMO MARCADORES TUMORALES

TORRES ALTAMIRANO MAYRA S., ZAYAS CARRANZA ROCIO ELIZABETH.

I N D I C E

I. INTRODUCCION	pag.
A) SUMARIO	2
B) LA CELULA	4
1. CRECIMIENTO Y DIVISION CELULAR,	6
1.1. MITOSIS Y AGENTES ANTIMITOTICOS.	9
1.1.1. INHIBICION POR ACCION SOBRE EL DNA.	10
1.1.2. LESION DEL HUSO MITOTICO.	13
1.1.3. LESIONES CROMOSOMICAS.	13
1.1.4. INHIBICION DE LA CITODIERESIS.	14
1.2. DIFERENCIACION Y PROLIFERACION CELULAR.	15
C) LA CELULA NEOPLASICA	23
2.1. GENERALIDADES FENOTIPICAS DE LA CELULA CANCEROSA.	25
2.1.1. CAMBIOS EN LA MEMBRANA CELULAR DE LA CELULA MALIGNA.	31
2.1.2. CAMBIOS BIOQUIMICOS.	35
2.2. DISEMINACION DE LA CELULA TUMORAL: INVASION Y METASTASIS.	36

2.2.1.	DISEMINACION LINFATICA	37
2.2.2.	DISEMINACION HEMATOGENA	38
2.3.	CARACTERISTICAS CARIOTIPICAS	41
D)	CARCINOGENOS	42
3.1.	ETAPAS DE INICIACION Y PROMOCION.	46
3.2.	FACTORES QUIMICOS.	49
3.2.1.	FACTORES QUIMICOS IATROGENICOS.	59
3.3.	FACTORES FISICOS.	61
3.3.1.	RADIACIONES NATURALES.	62
3.3.2.	RAYOS COSMICOS.	63
3.3.4.	RADIACIONES IONIZANTES.	64
3.3.5.	MECANISMOS DE LA CARCINOGENESIS INDUCIDA POR RADIACIONES.	68
3.4.	FACTORES BIOLÓGICOS.	70
3.4.1.	PARASITOSIS.	70
3.4.2.	ALCOHOL.	70
3.4.3.	TABACO.	71
3.4.4.	ALIMENTACION.	73
3.4.5.	AVITAMINOSIS.	75
3.4.6.	VIRUS ONCOGENOS.	75
3.4.7.	ONCOGENES.	81
3.4.7.1.	CLASIFICACION DE ONCOGENES.	84
3.4.7.2.	MECANISMOS DE ACTIVACION ONCOGENICA.	86
3.5.	PREDISPOSICION HEREDITARIA DEL CANCER.	90
3.6.	FACTORES FISIOLÓGICOS QUE PREDISPONEN AL CANCER.	92

E) ANORMALIDADES CROMOSOMICAS Y REPRESION DEL GEN 95

4.	GENERALIDADES.	104
4.1.	TRANSCRIPCION DE ARN.	104
4.2.	TRADUCCION DE ARN.	107
4.5.	SINTESIS PROTEICA.	109
4.6.	CODIGO GENETICO.	112
4.6.1.	GENES.	114
4.6.2.	NATURALEZA QUIMICA DEL GEN.	115
4.7.	GENOMA EUCARIONTE.	117
4.7.1.	SECUENCIAS DE DNA ALTAMENTE REPETITIVAS.	118
4.7.2.	SECUENCIAS MODERADAMENTE REPETITIVAS.	119
4.7.3.	SECUENCIAS DE DNA NO REPETITIVAS.	121
4.8.	ORGANIZACION DEL GENOMA.	122
4.8.1	TRANSPOSICION Y TRANSFERENCIA DE GENES.	123

F) INTERACCION TUMOR - HUESPED 125

5.	ESCAPE SOLAPADO.	129
5.1.	INMUNOSUPRESION.	130
5.2.	DESCAMACION DE ANTIGENOS.	131
5.3.	MODULACION DE ANTIGENOS.	131
5.4.	FACTORES BLOQUEADORES SERICOS.	132
5.5.	INCAPACIDAD GENETICA PARA REACCIONAR.	132

G) SISTEMA INMUNE: PROCESOS DE DEFENSA.	134
7.1. LAS DEFENSAS NATURALES.	135
7.1. LAS DEFENSAS ADQUIRIDAS O RESPUESTA INMUNE.	137
7.2. INMUNIDAD HUMORAL.	139
7.2.1. ESPECIFICIDAD DE LA UNION DEL ANTICUERPO.	141
7.2.2. LA INMUNIGENICIDAD DE LOS ANTIGENOS.	144
7.2.3. RESPUESTA INMUNE PRIMARIA Y SECUNDARIA.	146
7.2.4. ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS ANTICUERPOS.	148
7.2.5. SITIO ACTIVO DEL ANTICUERPO.	150
7.2.6. FORMACION DE COMPLEJOS ANTICUERPOS-DETERMINANTE ANTIGENICO.	151
7.2.7. RECONOCIMIENTO ANTIGENICO POR LOS RECEPTORES DE MEMBRANA DE LINFOCITOS.	152
7.2.8. TIPOS DE INMUNOGLOBULINAS.	153
7.3. SISTEMA DE COMPLEMENTO.	157
7.4. INMUNIDAD CELULAR.	159
7.4.1. CELULAS RESPONSABLES DEL RECONOCIMIENTO INMUNE.	160
7.4.2. PARTICIPACION DE LOS MACROFAGOS EN LA RESPUESTA INMUNE.	161
7.4.3. REGULACION DE LA RESPUESTA INMUNE.	163
7.4.4. LINFOCITOS DESTRUCTORES DE CELULAS EXTRAÑAS.	164

7.5.	INMUNOLOGIA DEL CANCER.	166
7.5.1.	RECHAZO INMUNOLOGICO DE TUMORES.	167
7.5.2.	MARCADORES TUMORALES.	170
7.5.3.	ANTICUERPOS MONOCLONALES.	176
7.5.4.	UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES.	180
7.5.5.	TECNICA DE LABORATORIO.	181

II.	DISCUSION	183
III.	CONCLUSIONES	187
IV.	GLOSARIO	189
V.	BIBLIOGRAFIA	203

"LA CELULA VIVA ES LA INVENCION MAS IMPORTANTE EN TODA LA NATURALEZA. POR SU CAPACIDAD DE MANTENER EL CONSTANTE EQUILIBRIO DENTRO DEL CUAL SE MANIFIESTA LA VIDA, DEBE CONSTITUIR EL ASOMBRO CONTINUO DE CUALQUIER PERSONA QUE PIENSE".

SIR RUDOLPH PETERS
BRITISH MEDICAL BULLETIN,
24: 99, 1968.

I. INTRODUCCION

A) SUMARIO

Los conocimientos que se tienen acerca de los cambios fenotípicos y cariotípicos de la célula normal a tumoral, han permitido determinar el origen heterogéneo de las neoplasias malignas, lo que explica que el cáncer sea una enfermedad sistémica y no sólo celular, de difícil diagnóstico, tratamiento y como consecuencia de mal pronóstico; ya que muchas veces las terapéuticas utilizadas son inapropiadas. Esto se debe, a que es muy difícil determinar con exactitud el grado de diferenciación celular, y por lo tanto, de la cinética tumoral.

A la fecha, se han usado múltiples marcadores tumorales, que aunque se han obtenido relativamente buenos resultados, presentan el problema de no ser específicos; ya que, algunas enfermedades no neoplásicas pueden asociarse con las mismas alteraciones de los marcadores, es decir, es probable que se pueda obtener una reacción positiva al marcador tumoral sin que exista en realidad una neoplasia maligna.

Actualmente, está siendo estudiado el uso de métodos inmunológicos para el diagnóstico temprano del cáncer, por medio de

antígenos circulantes de neoplasias que en un futuro podrían malignizarse, por lo que podrían ser utilizados incluso en pacientes asintomáticos. Tal es el caso, de los anticuerpos monoclonales que son muy específicos en el tratamiento y pronóstico anticanceroso, ya que el uso de la hibridación somática para la obtención de anticuerpos a gran escala, resulta ser de uso práctico y fácil para determinar el grado de diferenciación celular en tumores previamente identificados; lo que ayudaría en la aplicación terapéutica adecuada a cada paciente en base al grado de diferenciación celular, facilitando así el pronóstico y proporcionando una mayor perspectiva y calidad de vida a los pacientes con cáncer.

B) LA CELULA

La célula es la unidad anatomofuncional de cualquier organismo vivo, cada una de las miles de células que integran los organismos multicelulares tienen una función y actividad específica, existiendo de esta forma un equilibrio celular; por lo tanto, cualquier desequilibrio a nivel celular repercutirá en la salud general o local del organismo, según el número de células que estén alteradas; he aquí la importancia de entender la fisiología y la capacidad de respuesta celular (Robbins, 1989). Se calcula que una célula es capaz de catalizar un número de reacciones químicas del orden de los miles, así como realizar complejas reacciones metabólicas, según su especialización, como lo es la excreción, secreción, transporte de moléculas, etc. pero entre las funciones que más nos interesan dentro del estudio de la carcinogénesis se encuentra el fenómeno de la división y diferenciación celular, cuyo centro de acción se encuentra en el núcleo celular. El núcleo ha sido considerado como el gobierno o cerebro que dirige todas las funciones celulares, generalmente, es

la estructura más voluminosa de la célula y posee su propia membrana que lo "separa" del citoplasma. El interior del núcleo por otra parte, es una estructura relativamente uniforme cuando la célula no se encuentra reproduciéndose o dividiéndose; su contenido consiste fundamentalmente en DNA, proteínas y enzimas, todas ellas asociadas a la duplicación del DNA, así como la transcripción o síntesis de RNA; también, se encuentra una subestructura molecular llamada nucleólo encargado de la síntesis de RNA ribosomal, el cual "desaparece" aparentemente durante la división celular, para volver a hacerse notar durante la fase de reposo celular (Holzman y Novikof, 1986).

La célula por poseer sus propios organitos y regular su funcionamiento en forma individual e independiente, se considera, como ya lo habíamos mencionado como la unidad anatomofuncional de cualquier tejido u organismo.

Los organitos celulares tienen funciones específicas y determinantes, su número y capacidad funcional dependen de la actividad celular. (Frankel, 1989).

1. CRECIMIENTO Y DIVISION CELULAR

Como ya se sabe, en el núcleo se encuentra contenido prácticamente todo el DNA celular, dentro de los cromosomas, que en la interfase (etapa de reposo) no son visibles y aparentemente sólo forman un conglomerado irregular en el interior del núcleo. Durante la división celular el núcleo sufre cambios muy notables, clásicamente se han distinguido en la división celular varias fases, en la primera, llamada también profase se observa que el contenido del núcleo adquiere la forma de un filamento grueso, al final de este periodo se inicia la desaparición de la membrana nuclear; durante la segunda fase, también conocida como metafase, el filamento aparece en forma fragmentada, donde claramente se observan los cromosomas que se ordenan en una especie de placa al centro de la célula ("placa ecuatorial"). Al tiempo que esto sucede, en la anafase, se inicia la aparición de los centriolos, uno en cada polo celular, de donde irradian estructuras en forma de estrella, que no son más que los microtúbulos; en la anafase, los cromosomas que han de pertenecer a cada una de las

células hijas empiezan a separarse y un juego emigra hacia cada polo, donde finalmente durante la telofase o fase final, la parte ecuatorial celular se empieza a estrangular hasta que finalmente se separan, dando lugar a dos células hijas con las mismas características fenotípicas y cariotípicas. Es importante hacer notar que no todos los elementos participantes en la división celular provienen del núcleo celular, aunque el fenómeno depende en gran medida de éste. En el núcleo aparte de los fenómenos de la transferencia de la información genética y su utilización durante la división celular, también se dan los fenómenos de la transcripción o síntesis de RNA, útiles en la síntesis de proteínas o traducción, así como los mecanismos de inducción y represión enzimática, este fenómeno cuyo mecanismo aún no se conoce completamente, constituye la base de la diferenciación celular (Giese, 1975).

Después de la mitosis (durante la interfase), aumenta la masa total de la célula, y se sintetiza DNA. En general, estos fenómenos son muy regulares, al punto que se ha formulado un ciclo de DNA que se puede representar así:

.....>G1...S...G2...MITOSIS...G1...S...>

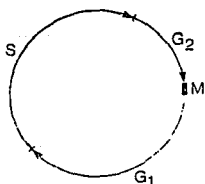
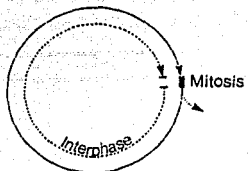


Fig. (1) Representación esquemática del ciclo celular.

Donde, G1 representa un periodo o intervalo que sigue la terminación del ciclo de reproducción, durante el cual, no hay síntesis de DNA, ya que en el único periodo que sí lo hay, es en

el periodo S, donde se duplica exactamente el contenido de éste, en el núcleo. G2 representa un segundo intervalo latente, donde, como ya mencionamos, no hay síntesis de DNA (Burke, 1976). Es decir, tras completar la fase de mitosis, la célula emplea un periodo variable de tiempo en una fase presintética (G1). A continuación, entra en la fase de síntesis de DNA (S). Luego cesa la síntesis de DNA y comienza la fase G2 anterior a la mitosis (Maillet, 1978).

1.1. MITOSIS Y AGENTES ANTIMITOTICOS

Los agentes antimitóticos son sustancias o radiaciones capaces de inhibir o de modificar el desarrollo de la mitosis.

Ciertas sustancias no ejercen un efecto específico, es decir, no actúan en un momento preciso de la mitosis. Por el contrario, otras tienen una acción específica sobre:

-El ADN durante la interfase

-El huso

-Los cromosomas

-La citodiéresis

1.1.1. INHIBICION POR ACCION SOBRE EL ADN

Los antibióticos, los antimetabolitos, los agentes alquilantes y ciertos colorantes tienen actividad antimitótica al actuar sobre el ADN en el transcurso de ciertos períodos de la interfase. Todos ellos pueden bloquear la célula en la fase G2 justo antes de la mitosis.

ANTIBIOTICOS.- Un antibiótico es una sustancia química capaz de detener in vivo el desarrollo de microorganismos. Ciertos antibióticos son capaces, también de inhibir las mitosis (Junqueira 1978).

La actinomicina D, la daunomicina y lanogalomicina se fijan

sobre el ADN. Inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos.

La cicloheximida y la puromicina bloquean la síntesis de proteínas actuando sobre los ribosomas.

Todas las sustancias extraídas de los estreptomicetos bloquean las células en la fase G2.

ANTIMETABOLITOS.- Son sustancias cuya configuración espacial está próxima a la de los metabolitos indispensables para la síntesis celular. Inhiben dicha síntesis por un mecanismo de competencia metabólica. En efecto, su estructura espacial les permite sustituir a los metabolitos fisiológicos, y provocar de esta manera, la síntesis de moléculas incompletas o que carezcan de funcionalidad.

Por este procedimiento, las sustancias análogas a las bases púricas o pirimidínicas, como la 6-mecarptopurina, la 5-bromodesoxiuridina y la fluorodesoxiuridina, bloquean la síntesis de DNA.

AGENTES ALQUILANTES (ALCOILANTES).- Estas sustancias químicas poseen una o varias cadenas de alquilo (alcoilo) que tienen la propiedad de combinarse con las nucleoproteínas, provocando su desnaturalización. Sustancias de este tipo son:

-Las mostazas nitrogenadas (leukeran, clorambutol, ciclofosfami--
da).

-Las etilenaminas

-Los ésteres del ácido sulfónico (mirelan):

-Los epóxidos.

Estos productos son muy tóxicos a la célula y se unen con el DNA en el transcurso de la fase G2. Provocan por lo tanto un bloque de las células en la fase presintética y a menudo son responsables de la formación de poliploides.

COLORANTES.- Algunas sustancias colorantes son capaces de fijarse sobre el ADN, intercalándose entre las bases.

Este es el caso del bromuro de etidio, y de la proflavina, que inhiben la síntesis de DNA previa a la mitosis.

1.1.2. LESION DEL HUSO MITOTICO

Sustancias vegetales tales como la colchicina, la coccenida, la podofilina, la vincristina y el sulfato de vimblastina, son venenosas para el huso, inhibiendo la formación del aparato mitótico. La mitosis queda bloqueada en la metafase, conduciendo a la formación de grandes nucleos teraploides. La citodiéresis no tiene lugar y la célula degenera.

1.1.3. LESIONES CROMOSOMICAS

Bajo la acción de ciertas sustancias, los cromosomas pueden separarse de manera defectuosa ó fragmentarse.

La separación defectuosa de los cromosomas puede ser causada por la triploflavina, ya que actúa durante la anafase, provocando que los cromosomas no se separen, permaneciendo en la masa ecuatorial y ascienden con dificultad hacia los polos. Esta sustancia

entraña un retraso en la ascensión de ciertos cromosomas; de esta forma aquellos que no emigran son aprisionados en la parte del citoplasma estrangulada durante la citodiéresis.

En lo que se refiere a la fragmentación de los cromosomas, tenemos que la iperita y las radiaciones ionizantes rompen y fragmentan los cromosomas.

Los fragmentos cromosómicos, desprovistos de centrómeros, se reparten al azar entre las células hijas produciendo micronúcleos con micro nucleólos (Frankel, 1989).

1.1.4. INHIBICION DE LA CITODIERESIS

El litio, la cisteamina las citocalasinas (extraídas de *Helminthosporium* y *metarrizium*) inhiben la disyunción citoplasmática y provocan la formación de células policarióticas.

Es importante recordar que en la mitosis cuando se encuentran implicados todos los elementos nucleares se conoce como CARIODIERESIS y cuando intervienen todos los elementos citoplasmáticos CITODIERESIS (Maillet, 1978).

1.2. DIFERENCIACION Y PROLIFERACION CELULAR

El crecimiento de los organismos se efectúa mediante el incremento de la masa citoplasmática, regida a su vez por el material genético nuclear que permanece proporcionalmente constante. En los diferentes tejidos, el crecimiento se hace fundamentalmente por multiplicación celular a través de mitosis; sin embargo, ésta proliferación condiciona una diversificación en la morfología y funciones celulares, como resultado de la independencia que guardan entre sí las células. La diferenciación puede definirse como la presencia de un fenotipo distinto en dos o más grupos celulares con idéntico genoma (Karp, 1987); es decir, en los organismos multicelulares, la mayoría de las células están adaptadas para ciertas funciones tanto morfológica como fisiológicamente, ésto se debe a que existe la diferenciación celular que es el proceso por medio del cual se originan diferencias estables entre las células de un organismo (Lesson y Paparo, 1991).

Durante el proceso de desarrollo y crecimiento todas las células adquieren o conservan ciertos mecanismos bioquímicos y metabólicos comunes, pero además, cada tipo celular tiene desviaciones características del conjunto inicial, con las consiguientes variaciones en su constitución enzimática, es decir, se produce un tipo especial de células por la pérdida de algún complemento original de su mecanismo y por una ganancia concomitante en otra función. Estas pérdidas y ganancias ocurren en forma de eventos que traducen una función útil y benéfica para la economía general del organismo. En las células normales la competencia entre los procesos de duplicación y de funciones especiales alternan en predominancia hasta que la célula logra su estado final de maduración, cuando ésta se logra, se pierde la capacidad reproductora de algunas células (Holzman y Novikof, 1986), por ejemplo, los eritrocitos que tienen una función claramente específica y cuya multiplicación celular es nula o en el caso de las células nerviosas donde la replicación celular es mínima; no así en las células malignas, donde los programas genéticos para la replicación o duplicación se reactivan y puede ocurrir diferenciación sin que se pierda la capacidad de replicarse o duplicarse (Karp, 1987).

De esta manera, el sistema de inducción y represión de la expresividad genética parece desempeñar un papel fundamental durante la diferenciación celular. Sin embargo, aunque la diferenciación celular es un proceso que se lleva a cabo durante toda la vida del organismo, durante la fase embrionaria este proceso se puede observar claramente, de hecho algunos autores consideran que la verdadera diferenciación celular se lleva a cabo durante esta etapa (Junqueira, 1976; Salomon, 1987).

A diferencia de los organismos unicelulares, los organismos pluricelulares se caracterizan por la diversificación de los tipos celulares, sin mutación. Inician su vida de una célula única (cigoto), cuyo núcleo se forma de la fusión de los dos núcleos progenitores, iniciándose repetidas mitosis. dichas divisiones o duplicaciones producen células similares, pero estas también sufren cambios, los cuales se dan a tres niveles: modificaciones fisiológicas rápidas, diferenciación celular durante la embrionogénesis y los fenómenos evolutivos lentos (Holzman y Novikof, 1989).

La diferenciación presenta tres procesos secuenciales:
MADURACION, DETERMINACION y ESPECIALIZACION.

En el proceso en el que las células embrionarias adquieren la capacidad potencial para pasar a diferentes rutas específicas de desarrollo se le denomina maduración, es decir, la célula embrionaria que puede presentar transformación a cualquier tejido (totipotente), se transforma en una célula capaz de evolucionar en ciertos tejidos (pluripotente). La determinación consiste en que una vez que la célula es pluripotente sigue un desarrollo específico entre las múltiples opciones que tiene de evolución, una vez que la célula ya está determinada, tienen lugar grandes cambios dentro del citoplasma y núcleo celular, los organelos y otros componentes celulares sufren modificaciones cualitativas y cuantitativas, disponiéndose de una manera específica, lo que origina múltiples cambios bioquímicos; donde la expresión genética se refleja en la síntesis de una o varias proteínas específicas; dando origen a una célula claramente diferenciada, cuya morfología y fisiología dependerá de su actividad, ahora, la célula ya diferenciada podrá autocopiarse al ritmo que marque el tejido del que forma parte, según los requerimientos de éste (Junqueira, 1978).

En lo que se refiere a la proliferación celular se ha especulado mucho acerca de los estímulos para ésta, la hipótesis de

la pérdida de inhibición por contacto, basada en el prefijo de que todas las células están genéticamente programadas para la división mitótica pero hay mecanismos o sustancias que inhiben tal proliferación, lo que explicaría en el proceso de cicatrización de heridas el que las células experimentan inhibición para proliferar por el intercambio de señales o sustancias en sitios de contacto, que al desaparecer comienzan la división mitótica, otra explicación para este fenómeno, sería la presencia de sustancias difusibles que en estado normal limitarían la proliferación celular, estas sustancias represoras se les llama chalonas, y se cree que son producidas por células diferenciadas dentro de un tejido y que actúan sobre el embalse de células indiferenciadas o progenitoras para inhibir su división celular (Robbins, 1989).

Actualmente, se estudian en cultivos in vitro la presencia de tales factores estimulantes, lo que ayudaría a entender en forma más convincente la proliferación celular in vivo.

La mayoría de los tejidos sufren un constante proceso de renovación gracias a la continua proliferación y muerte celular, la velocidad de proliferación depende en gran medida del tipo de

tejido al que pertenecen, así entonces, tenemos que todos los tipos celulares, al igual que las células inflamatorias y algunas hormonas producen de manera variable factores estimulantes de la multiplicación o proliferación celular (De vita y cols., 1989). Dentro de estos factores estimulantes encontramos involucrados de manera importante a los factores polipeptídicos que también se conocen como citokinas (cytos, célula y kiné, movimiento), es decir, activadores de células. Debido a su alto grado de especificidad y gran potencia, los factores polipeptídicos son muy importantes para el control de crecimiento y diferenciación celular, ya que se considera que todos ellos ejercen su acción inicial sobre una célula diana a nivel de receptores específicos de la superficie celular, biológicamente son muy activos, por lo que son capaces de determinar el crecimiento celular a concentraciones de sólo algunos picogramos (pg) por mililitro (1 pg= 10⁻¹² g). La proliferación de la mayoría de las células está controlada en gran medida por la interacción de los factores peptídicos de crecimiento y sus receptores. Muchos de estos péptidos actúan sobre las células corporales a través de mecanismos endocrinos y paracrinos clásicos, es decir, proceden de fuentes exógenas. De esta forma, el control de la disponibilidad de péptidos exógenos

se usa como un mecanismo de regulación de la proliferación de células específicas. Por lo que se refiere a la relación receptor-efector (receptor de membrana-factor de crecimiento), parece ser que es el receptor, más que el efector el que posee el programa para la activación específica de la célula. El papel del factor de crecimiento en la unión con el receptor, consiste en potenciar el receptor para su programa, es decir, el receptor posee el mensaje. Como el receptor es intrínsecamente una molécula más compleja, que la de los factores específicos de crecimiento, no se conoce completamente su función, ya que son moléculas poco estables y costosas de purificar.

Por lo anterior, se considera que la proliferación y la diferenciación celular están reguladas por los péptidos específicos de crecimiento. La clasificación de dichos factores, se basa en su estructura química y sus funciones, como se puede observar en la siguiente tabla, en la que se mencionan los más comunes.

FACTOR DE CRECIMIENTO	FUENTE	TEJIDO DIANA	ACTIVIDAD BIOLÓGICA
FAMILIA DE LA INSULINA			
Insulina	Islotes beta del páncreas.	Hígado, músculo, tejido adiposo.	Ayuda en el crecimiento y modula el metabolismo de lípidos, aminoácidos y carbohidratos.
Insulina-like I y II.	Plasma	Cartilago, músculo, tejido adiposo, hígado.	Mitógeno, estimula la incorporación de proteoglicanos del cartilago (- actividad de so-mamedina).
FAMILIA DEL FCE			
Factor de crecimiento epidérmico. (urogastona).	Orina humana	Células epidérmicas, epiteliales, fibroblastos.	Mitógeno, promueve la queratinización e inhibe la secreción gástrica ácida.
Factor transformante tipo alfa.	Células transformadas	Idéntico a FCE	Idéntico a FCE
Factor derivado de plaquetas.	Gránulos plaquetarios alfa humanos	Fibroblastos, músculo liso, glia, fibroblastos.	Favorece el crecimiento de células del mesénquima, quimiotácticos.
Factor transformante tipo beta.	Plaquetas humanas, rión.	Fibroblastos, músculo liso.	Promueve el crecimiento anclaje-independiente, cicatrización.

Derynck, R., y cols.: comunicación personal. (Tomado de M.B.Sporn, A.B. Roberts y J.S. Driscoll. Principios de la biología del cáncer: factor de crecimiento y diferenciación).

C) LA CELULA NEOPLASICA

Las características normales de una célula y sus modelos de crecimiento están determinados genéticamente y por el medio ambiente previo y presente. Las células neoplásicas han sufrido cambios hasta el punto de convertirse en "asociales", su entorno, incluyendo las células vecinas les afecta (De vita y cols., 1989).

Se puede definir al cáncer como una enfermedad que implica defectos heredables en los mecanismos de control celular que da como consecuencia la formación de tumores malignos y usualmente invasores. En casi todos los casos examinados, el tumor parece ser monoclonal, es decir, derivado de una célula (Yonuis, 1983), es por esto la importancia de conocer las características generales de las células neoplásicas, ya que, el cáncer constituye una desorganización profunda de los tejidos, con destrucción progresiva de la masa citoplasmática de las células que integran este tejido. Se ha definido a este proceso patológico, como una proliferación celular de crecimiento autónomo; y cuyo grado de

autonomía condiciona la malignidad del proceso (Boyd y Reade, 1988).

Por lo anterior, es posible afirmar que las múltiples variedades de los tejidos malignos, son una serie de padecimientos con características histopatológicas comunes: La proliferación desordenada, autónoma y con tendencias muy variables a la metástasis de las células que forman el tumor.

Por lo anterior, se describirá de manera más detallada las características generales (fenotípica y cariotípicamente) de la célula cancerosa, como unidad funcional de los tumores malignos.

2.1 GENERALIDADES FENOTIPICAS DE LA CELULA CANCEROSA

Una de las principales características de las células malignas es la pérdida parcial o completa de los mecanismos del control de crecimiento y proliferación celular, aunque no se conoce completamente el mecanismo de sus reguladores, incluso en las

células normales se cree que entre los factores que influyen en el control de la diferenciación de las células malignas y premalignas se encuentran retinoides (derivados de la vitamina A y sus análogos sintéticos), derivados de la vitamina D, pequeñas moléculas polares-planares que se conocen como pequeños efectores cuyo peso molecular es inferior a 500 daltons, entre los que se encuentran sustancias como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etc., es decir, tanto factores polipeptídicos como pequeños efectores controlan la expresión de genes específicos (algunos de los cuales son oncogenes) asociados con la aparición del fenotipo maligno (Anzano, Roberts y cols. 1983). Sin embargo, se sabe que las células malignas a diferencia de sus replicas normales no son igualmente susceptibles de la regulación de proliferación celular, debida a factores de crecimiento exógenos (De vita y cols., 1989) ya que se cree que requieren menos hormonas o factores de crecimiento, se ha demostrado que las células tumorales son capaces de sintetizar en forma endógena (fig.) sus propios factores de crecimiento [en trabajos recientes se ha demostrado que es necesaria la expresión de varios oncogenes dentro de una célula para que se logre cariogenicidad (Anzano, Roberts y cols. 1983) y que un sólo oncogén pueda codificar factores peptídicos especifi-

cos de crecimiento y facilitar con esto la expresión de otros oncogenes, acción similar la tienen los pequeños efectores].

Estas células tumorales, además de producir factores de crecimiento, también poseen receptores funcionales para dichos factores, siendo entonces, capaces de autoestimularse (secreción autógena), lo que explicaría la facilidad con que la célula neoplásica se evade de los requerimientos del factor de crecimiento exógeno y del control externo (De vita y cols., 1989). Hay otro mecanismo diferente pero relacionado, que también explicaría los requerimientos menores del factor de crecimiento por parte de las células malignas, y consiste en la hipersensibilidad a los factores peptídicos, lo cual podría ser originado por un aumento en el número de receptores en la superficie celular o por un incremento en la afinidad de estos a los péptidos, otra explicación sería un aumento en la sensibilidad, es decir, la disponibilidad, el número o afinidad del efector de las moléculas del receptor no se alteren, sino que la célula cancerosa amplifica la señal del factor peptídico que ocupa un receptor específico.

Muchos factores polipeptídicos de crecimiento pertenecen a diferentes familias estructurales, pero actúan funcionalmente en conjunto; así, se ha descubierto que tres péptidos distintos (FCT-beta, un péptido semejante al FCT-alfa y FCDP, hallados en plaquetas humanas, cooperan en la inducción de la transformación fenotípica de fibroblastos no neoplásicos in vitro (De vita y cols., 1989). Por lo que se puede decir, que los factores de crecimiento, así como los pequeños efectores, actúan de manera sinérgica en la inducción del cambio fenotípico.

Otra característica también de importancia de la célula cancerosa es la anaplasia, que no es más que la pérdida parcial o completa de las propiedades normales de diferenciación de la célula, como consecuencia, presentan pleomorfismo de diferentes grados con variaciones en forma y tamaño, por ejemplo los núcleos son hiper cromáticos y voluminosos, la relación núcleo-citoplasma puede ser de 1:1, en lugar de lo normal que sería 1:4 o de 1:6, pueden formarse células gigantes mucho mayores que las adyacentes que pueden ser polinucleares, la cromatina es tosca y conglomerada y en ocasiones la célula puede presentar nucleólos de volumen sorprendente (igual ó mayor que el mismo núcleo). Un hecho importante, es el que la célula presenta mitosis abundante

y totalmente atípicas; pueden observarse husos múltiples anárquicos, que a veces se resuelven en formas tripolares ó cuatripolares, o de tamaños discordantes. Además, las células anaplásicas ó malignas no muestran un cuadro identificable de orientación entre sí, pueden crecer en capas o conglomerados.

Las células anaplásicas, sea cual sea el tejido de origen, llegan a parecerse entre sí más que a las células normales que les dieron origen, este fenómeno se llama "convergencia bioquímica" (Karp, 1987).

Las células bien diferenciadas de neoplasias benignas o malignas, se apartan poco de sus antecesores normales, es decir, conservan las capacidades funcionales que se advierten en sus equivalentes normales, cuando la pérdida de diferenciación y la anaplasia se hacen más notables, la cromatina nuclear se torna más neta en acúmulos a lo largo de la membrana nuclear, se simplifica el retículo endoplasmático rugoso, hay aumento de los ribosomas libres, las mitocondrias presentan pleomorfismo y cambios en general. El citoesqueleto celular posee microfilamentos de actina y miosina, además de microtúbulos (tubulina), que en la célula normal brindan cierta movilidad, ya que permiten contracciones útiles durante la endocitosis, exocitosis y

pinocitosis, así como otros cambios físicos en forma (Robbins, 1989), éstas estructuras se encuentra aumentadas en las células neoplásicas, lo que les da la característica de mayor movilidad, así como poder extender sus pseudópodos, lo que explicaría su potencialidad invasora y la capacidad de dar metástasis (Lesson, 1991), lo cual se explicará más adelante.

Una vez que se encuentra establecido el fenotipo maligno se origina un fenómeno que se conoce como "progresión tumoral", es decir, la duplicación celular permite la aparición de nuevas células malignas, cuyas características son más discordantes entre sí, y que a su vez darán origen a células con formas más aberrantes.

Una cualidad de las células malignas, que permiten su estudio in vitro e in vivo, es la transplantabilidad, ya que es posible que estas células se explanten con facilidad en medios de cultivo o huéspedes singénicos adecuados, lo que en las células normales, con excepción de los fibroblastos es sumamente difícil de lograr; además, las células malignas pueden mantenerse en forma indefinida en cultivos o transplantarse en un huésped adecuado mediante procedimientos quirúrgicos indefinidamente; otra cualidad de éstas células es que se desarrollan fácilmente

en medios de cultivo líquidos y semilíquidos, es decir, no dependen de anclaje para su crecimiento, lo cual es imposible en las células normales in vitro (Karp, 1987). Además, las células cancerosas sufren de la pérdida de la inhibición por contacto, lo que significa que en cultivos celulares de tejidos normales, las células proliferan en una capa monocelular y al ponerse en contacto una célula con otra, cesa la división celular, fenómeno que no se presenta en cultivos de células cancerosas, ya que éstas se conglomeran en empalizada en forma desordenada, y el crecimiento es constante, es decir, las limitaciones de movimiento, crecimiento y proliferación se consideran manifestaciones del contacto entre unas y otras células en condiciones de acinamiento en el caso de las células normales, por lo que se conoce como "inhibición por contacto", más este término ha sido reemplazado por "inhibición dependiente de densidad" (Holtzman, y cols. 1989).

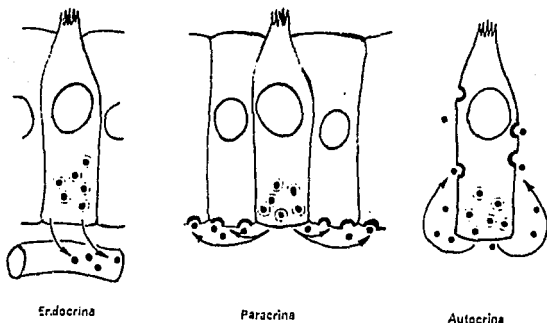


Fig. (2) Representación gráfica de la secreción autócrina, paracrina y endócrina. Dentro de la célula se muestran los factores peptídicos de crecimiento en forma latente. Las gruesas regiones semicirculares de la membrana celular representan el lugar ocupado por el receptor. Sporn M.B. y Todaro G.J. (Tomado de De vita y cols. **CANCER, PRINCIPIOS Y PRACTICA ONCOLOGICA**, 1989).

2.1.1. CAMBIOS EN LA MEMBRANA CELULAR DE LA CELULA MALIGNA

Los atributos de la célula cancerosa como el escape de los controles que regulan el crecimiento, disminución de la adhesividad y la cohesividad, menor inhibición por contacto e inhibición

del crecimiento, depende de la densidad y capacidad para invadir y dar metástasis pudieran guardar relación con alteraciones en la superficie celular y de los componentes relacionados con la membrana.

La gama de los cambios observados en la superficie celular es casi ilimitado, por lo que sólo se hará mención de los más notables.

Aunque son de importancia todas las moléculas proteínicas, las glucoproteínas, lípidos, glucolípidos y glucosaminoglucanos en la membrana celular normal, en la célula maligna se han reportado alteraciones en la cantidad del ácido síalico, lípidos, glucolípidos y proteínas, pero no parecen ser una propiedad general y determinante dentro del fenotipo maligno, más no así el aumento o disminución de una glucoproteína de gran peso molecular la EGST (externa grande sensible a la transformación) (De vita y cols., 1989), que aunque no se conoce completamente su función, se cree que participa en la interacción célula-célula, otras moléculas que tienen importancia en el comportamiento celular maligno, son a disposición y aumento de enzimas de degradación, como lo son la glucosidasas, proteasas, colagenasas y principal-

mente una serina proteasa cuya cualidad consisten en la transformación del plasminógeno sérico en plasmina, esta actividad fibrinolítica pudiera relacionarse en gran medida con la capacidad invasora de las células malignas. También, se han observado cambios en la permeabilidad celular, como lo son el transporte de moléculas de glucosa, péptidos y otro sustratos celulares, así como anomalías en las uniones, lo que pudiera influir en la inhibición por contacto, así como la adherencia y cohesión celular (Hynes, 1979).

Otro cambio importante de la superficie celular es la adquisición de neoantígenos, éstos antígenos asociados con el tumor, pueden inducir la formación de anticuerpos dirigidos contra la célula tumoral, aunque no son sumamente específicos, porque también están a niveles mucho más bajos en otros tipos de células o en algún estadio del desarrollo embrionario (Heberman y cols., 1981), las cualidades de estos antígenos y su relación contra la respuesta inmune se detallará más adelante.

Por lo antes mencionado se puede considera al cáncer como una enfermedad de membrana (Karp, 1987).

2.1.2. CAMBIOS BIOQUIMICOS

Todos los cambios fenotípicos de las células malignas entrañan alteraciones bioquímicas importantes, aunque ninguna de las aberraciones bioquímicas observadas en las células cancerosas se consideran datos característicos del cáncer, si es posible establecer que entre más diferenciada esté la célula neoplásica guardará más semejanza con sus antecesores normales en lo que se refiere a su comportamiento enzimático, así, tenemos que todas las células anaplásicas convergen en un cuadro metabólico y enzimático común simplificado, llamado "convergencia bioquímica" (Robbins, 1989).

Dentro de la múltiples alteraciones bioquímicas, encontramos que las células cancerosas muestra un aumento en el metabolismo anaerobio incluso en presencia de oxígeno, fenómeno también observado en células normales de crecimiento rápido.

La elaboración aumentada o disminuída de enzimas u hormonas posiblemente son expresiones de aberraciones de la maduración celular o de mutaciones que participan en el proceso de transformación neoplásica (De vita y cols., 1989).

2.2. DISEMINACION DE LA CELULA TUMORAL: INVASION Y METASTASIS

Se ha definido a la metástasis como la transmisión de una enfermedad de un órgano a otro no directamente conectado a él, esta capacidad de inhibir y metastatizar son características propias de las células cancerosas, los mecanismos por los que se facilita o logra éstos son: compresión por expansión, generada por la masa de células malignas en crecimiento, liberación de enzimas proteolíticas por parte de las células tumorales y la falta de cohesión y movilidad de dichas células. El proceso metastásico consiste en la liberación de la células del tumor primario, la diseminación a zonas distantes, detención a nivel de la microcirculación de los órganos, extravasación e infiltración en el estroma de éstos órganos, y la supervivencia y crecimiento de dichas células en el nuevo tumor (De vita y cols., 1989).

Las neoplasia malignas se diseminan por tres mecanismos diferentes: siembra de cavidades corporales, diseminación linfática y diseminación hematógica (Hart, 1982 ; Frost y cols., 1983) .

La siembra de cánceres ocurre cuando las neoplasias invaden una cavidad corporal normal, por lo que se refiere a la diseminación linfática se cree que es característica de los carcinomas y la hematógena de los sarcomas, sin embargo, por las numerosas interconexiones entre ambos sistemas el cáncer puede diseminarse en forma indistinta, ya sea carcinoma o sarcoma (Robbins, 1989).

2.2.1. DISEMINACION LINFATICA

Durante la invasión tumoral el proceso de infiltración y expansión en los tejidos del huésped ocurre por penetración en los pequeños vasos linfáticos. La liberación de émbolos celulares tumorales en estos vasos son los responsables de las metástasis linfáticas, estos émbolos pueden quedar retenidos en el primer nódulo linfático que se encuentren en su camino, puede ocurrir que lo atraviesen y provoquen metástasis nodulares a distancia (metástasis salteadas). Lo que parece de gran importancia dentro del sistema linfático en general y los ganglios linfáticos en

particular, es que intervienen en el control o regulación de la diseminación metastásica. Así, en el área de la neoplasia maligna los ganglios linfáticos se hallan aumentados en tamaño y clínicamente palpables debido a una hiperplasia en los folículos ganglionares acompañada de proliferación de las células reticulares y del endotelio sinusal, debido al crecimiento activo de las células tumorales.

En los pacientes neoplásicos, los ganglios linfáticos se encuentran inmunológicamente reactivos. La presencia de un tumor provoca la estimulación, producción y liberación de células inmunocompetentes del sistema linforeticular, ésta reacción se lleva a cabo en los ganglios linfáticos regionales aunque después se generaliza a ganglios distantes e incluso al bazo; la mayoría de las células tumorales que alcanzan los ganglios linfáticos rápidamente penetran en las vías linfáticas eferentes y como consecuencia al torrente sanguíneo, facilitando la implantación de dichas células a tejidos distantes (Hart, 1982).

2.2.2. DISEMINACION HEMATOGENA

Las células malignas atraviesan las delgadas paredes capilares, pero rara vez pueden atravesar las paredes de las arterias o de las arteriolas, probablemente a que éstas son ricas en elastina, ésta resistencia a la invasión no se halla mediada tan sólo por la resistencia mecánica, sino que se ha demostrado que el tejido conectivo posee inhibidores de la proteasa, lo cual puede bloquear el proceso de invasión (que es enzimodependiente). Los tumores malignos no producen sus propios vasos sanguíneos, sino que inducen el crecimiento de nuevos capilares a partir del tejido conectivo del huésped, mediante la liberación de un factor tumoral angiogénico. La penetración de estos canales vasculares puede verse facilitada por la existencia de un endotelio defectuoso, lo que aumenta la permeabilidad vascular de dichos vasos (De vita y cols. 1989).

Una vez que han penetrado las células tumorales en los vasos sanguíneos, pueden ser transportadas por un mecanismo pasivo, o bien, desarrollarse y crecer en el lugar de la penetración y

liberar a partir de allí los émbolos tumorales a la circulación (Hart, 1982); aunque la sólo presencia de las células tumorales en la circulación no constituye una metástasis (ya que la gran mayoría de células neoplásicas son destruidas) sí se cree que el número de células liberadas por el tumor primario rebaza la capacidad de destrucción de dichas células por parte del organismo (De vita y cols., 1989).

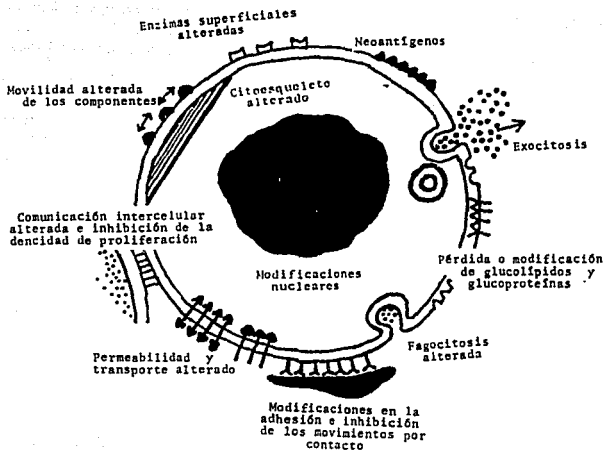


Fig. (3) Ilustración diagramática de diferentes alteraciones de superficie celular que se encuentran después de la transformación. (Tomado de G.L. Nicolson, 1976 Bioquím Biophys Acta 458:16).

2.2.3. CARACTERISTICAS CARIOTIPICAS

Como hemos visto, el fenotipo maligno es heredable, por lo tanto, puede afirmarse que la alteración más notable tiene lugar en los cromosomas, tales cambios incluyen roturas, brechas, pérdidas, traslocaciones y formación de anillos, así como otras reordenaciones más complejas (aneuploidia) (Yonuis, 1983). Por otra parte, es evidente que la proliferación celular transformada es mucho menos dependiente en un complemento cromosómico normal que la proliferación celular normal, ya que la mayoría de los cánceres son de origen monoclonal, se ha sugerido que la variación en el cariotipo son fenómenos secundarios del crecimiento celular (Robbins, 1989), es decir, es probable que los cariotipos anormales sean el resultado de la proliferación de células ya transformadas, en lugar de ser la causa de él (Karp, 1987).

D)

CARCINOGENOS

Existen varios carcinógenos, los cuales pueden potenciar o aumentar sus efectos de uno a otro, incluso a dosis subumbrales y a grandes intervalos. El contacto continuo con carcinógenos puede dejar un efecto irreversible. Existen pequeñas cantidades de estas sustancias en el medio ambiente, pero para que sea efectiva la prevención del cáncer primario, se debería evitar todo contacto con sustancias carcinogénicas, ya que están presentes en todas partes.

Se ha demostrado que los carcinógenos actúan en los diferentes órganos según la puerta de entrada y la distribución en el cuerpo. Así mismo, se ha ligado a la topografía entre el modo de exposición a un carcinógeno y el lugar de crecimiento del cáncer. En estos casos la localización del cáncer está determinada por el modo de distribución del carcinógeno, por el lugar en que se metaboliza, por la forma de excreción y quizá por el órgano o la sensibilidad del tejido (UICC, 1978).

En los humanos como en otros mamíferos, intervienen varios pasos independientes para producir cambios a nivel genético y además, consta de varias etapas. Sin embargo, al parecer la carcinogénesis es un fenómeno unitario en el que un cambio genético básico afecta una cascada de procesos que producen la multitud de propiedades específicas que son el prerequisite para que una célula se vuelva cancerosa. Comienza a hacerse obvio que las células cancerosas deben esos rasgos a la presencia de por lo menos un gen, aunque quizá son varios, a los que se les denomina oncogenes (Salomon, 1987).

Se ha demostrado que diferentes tipos de agentes químicos, físicos y biológicos, son capaces de convertir una célula cultivada normal en una célula maligna (Karp, 1987), proceso que recibe el nombre de transformación; ya que éstos agentes sirven para inducir tumores en el organismo. La malignización "espontánea" en el humano es la naturaleza desconocida del estímulo carcinogénico. Por lo general, se supone que los complejos y diferentes agentes químicos presentes en el medio ambiente son los causantes, en un alto porcentaje, de los diversos tipos de cáncer en el humano. La gran diversidad de la estructura molecu-

lar de las sustancias químicas conocidas como "carcinogénicos" ha dado lugar a la búsqueda de un principio unificador.

Se dice que la carcinogénesis suele requerir acción cooperativa de más de un agente y a veces se presenta en varias etapas. Cuando "promueve", es decir por si sólo no los produce, pero acelera su aparición después de exposición a "iniciadores" como el alquitrán. La exposición a promotores puede retrasarse largo tiempo (a veces años) y seguir siendo eficaz. Los iniciadores tienen efectos duraderos o permanentes. Los promotores aceleran la expresión y los mecanismos no son seguros, ya que se sospecha de ciertos promotores ligados a su capacidad de estimular la proliferación celular de heridas, irritaciones y otros efectos. Una posibilidad es que alteren la abundancia o la capacidad de la respuesta de receptores gracias a los cuales las células responden a factores séricos de crecimiento de tipo hormonal y otras moléculas reguladoras. Algunos productos poseen efectos carcinógenos inocuos per se, pero se transforman en carcinógenos por acción del organismo expuesto como el alquitrán, drogas, etc. (Holtzman y cols., 1986).

3.1. ETAPAS DE INICIACION Y PROMOCION

A partir de estudios recientes, se ha podido caracterizar el proceso de iniciación y promoción. Pueden verse las características de irreversibilidad y "memoria" del proceso de iniciación. El intervalo existente entre la iniciación y la promoción debe ser de 1 año o más y no debe existir un descenso aparente en la producción final de neoplasias, aunque el envejecimiento del animal disminuye la eficacia de la promoción. La promoción no es aditiva, sino reversible.

La mayoría de agentes carcinogénicos conocidos pueden iniciar y promover, como lo demuestra su capacidad para producir neoplasias de forma rápida y su producción elevada en ausencia de otros factores adicionales. Estas sustancias se denominan carcinógenos completos. Pocos agentes o ninguno pueden iniciar células sin la subsecuente promoción; sin embargo, los agentes promotores, por definición no pueden iniciar, pero pueden promover células que han sido iniciadas de forma fortuita por antece-

dentés de radiación, contaminantes de la dieta, "toxinas" ambientales, etc. Se puede confirmar la presencia de células iniciadas por la aparición de neoplasias "espontáneas" y focos "preneoplásicos" producidos por los agentes promotores en diversos animales de experimentación y en el hombre. Así, los agentes promotores son carcinógenos en tanto que pueden promover células con antecedentes de iniciación fortuita, los agentes que pueden iniciar y promover pueden iniciar células a dosis suficientemente bajas, sin la posterior promoción. En estas circunstancias, los carcinógenos completos pueden actuar como agentes iniciadores "puros" o carcinógenos incompletos. Algunos carcinógenos, como el uretano, pueden inducir neoplasias en algunos tejidos, pero no en la piel. Tras la administración sistémica del uretano, el tratamiento de la piel con aceite de crotón provoca la aparición de papilomas y carcinomas. El uretano, es un carcinógeno completo para el pulmón y el hígado.

Los iniciadores son más efectivos en ciertas etapas del ciclo celular, por lo regular al inicio de la síntesis de DNA. Además, la capacidad de un carcinógeno para iniciar, dependerá de la capacidad de la célula para transformarlo en su metabolito final.

Así mismo, es posible inhibir el proceso de carcinogénesis mediante agentes que se denominan anticarcinógenos o estimularla con agentes llamados cocarcinógenos. Ambos tipos de agentes actúan durante la producción de la forma final del carcinógeno, aunque se han descrito otros mecanismos. Por otra parte, la promoción tumoral debe estar modulada por varios factores ambientales, incluidos la dieta, la edad, el balance hormonal y el sexo. (De vita y cols., 1989).ls1

CARACTERISTICAS DE LAS ETAPAS DE INICIACION Y PROMOCION

INICIACION	PROMOCION
Irreversible, con "memoria" y aditiva	Reversible y no aditiva
Células iniciadas y descendencia inmediata generalmente no identificables	Neoplasia promovida a nivel macroscópico
El iniciador "puro" (carcinógeno incompleto) causa cambios irreversibles, pero no neoplasias sin la aplicación del promotor	Agentes promotores incapaces de iniciar, pero que pueden promover células iniciadas fortuitamente (ejemplo antecedentes)
Depende del ciclo celular y en muchos casos, del metabolismo celular	Modulada por la dieta, hormonas, medio ambiente y factores relacionados
La producción de células iniciadas depende de la dosis del iniciador, sin umbral de dosis fácilmente medible ni respuesta máxima	La producción de neoplasias muestra un umbral de dosis del promotor medible y una respuesta máxima

Tomado de De vita y cols. CANCER, PRINCIPIOS Y PRACTICA ONCOLOGICA, 1989.

3.2. FACTORES QUIMICOS

Para que un compuesto químico pueda ser carcinogénico debe ser directa o indirectamente mutagénico. La mutagénesis directa se extiende con facilidad: los compuestos alquilantes dan como resultado alteraciones en la secuencia de nucleótidos del DNA. Los carcinógenos son al parecer, agentes electrofílicos (deficientes en electrones) los cuales interactúan de manera covalente con el DNA. Si el cambio inicial en el DNA fuera el único factor predisponente al desarrollo de un tumor, no se podría observar un período de latencia tan largo. Se cree que la mayor parte de los tumores en el ser humano se originan como resultado de una serie de fenómenos en una multitud de pasos (multifactoriales) en los cuales una alteración mutagénica no reparada en el DNA es, al parecer el paso inicial (Karp, 1987). Es decir, los agentes carcinogénicos son capaces de inducir mutaciones y translocaciones en el DNA celular. Por lo tanto, podemos decir que las mutaciones alteran la información genética contenida en el DNA y

transmitida por la célula a sus descendientes, desembocando así en modificaciones metabólicas heredadas (Holtzman y cols., 1986).

Se ha señalado como causa importante en boca, pulmón y otros tejidos la acción irritativa de los alquitranes del tabaco. Trabajadores industriales que manejan hidrocarburos, níquel, asbesto, arsenicales sulfurosos, etc., por su acción irritativa en los tejidos están expuestos al cáncer (Chakravorty, 1983).

Por lo cual se han hecho estudios de los carcinógenos químicos:

- 1) Tienen estructuras muy diversas e incluyen productos naturales y de síntesis.
- 2) Algunos son de reacción directa y no necesitan transformación directa para la carcinogenicidad, pero otros solo se tornan activos después de alguna conversión metabólica. Estos se llaman procarcinógenos y los productos terminales activos se denominan carcinógenos últimos.
- 3) Todos los carcinógenos químicos, los de reacción directa y los últimos son electrófilos muy reactivos (poseen átomos con deficiencia de electrones) que reaccionan con residuos nucleófilos (átomos ricos en electrones) en DNA, RNA y proteínas celulares.

4) La conjugación de DNA no tiene especificidad genética particular, pero en algunos casos posee especificidad química.

5) La carcinogenicidad de muchos agentes químicos, especialmente los carcinógenos débiles, aumenta por sustancias que por si mismas tienen poca actividad cancerosa, si acaso la tienen. Estos agentes de aumento se llaman cocarcinógenos o fomentadores. Sin embargo, los carcinógenos potentes no necesitan agentes fomentadores.

6) Varios carcinógenos químicos pueden actuar simultáneamente o con otros tipos de influencias carcinógenas, por ejemplo: virus o radiación, para producir neoplasia. (Robbins, 1989).

Los carcinógenos químicos son reactantes electrofílicos (sustancias con zonas electrón-deficitarias), o se convierten en ellos a través de su metabolismo, que ejerce su acción biológica mediante interacción covalente con macromoléculas celulares, lo más probable es que sea en el DNA. Las vías patogénicas metabólicas de carcinógenos químicos que conducen a la conversión de

"procarcinógenos" en carcinógenos "iniciales" y "finales". La forma final, es decir, la forma que actúa sobre los constituyentes celulares para producir la transformación neoplásica y es el último producto de la mayoría de las vías patogénicas. En algunos casos, la estructura de la forma final todavía no está clara. En otros debe de existir más de un metabolismo carcinogénico final.

La mayoría de los carcinógenos químicos deben ser metabolizados en el interior de la célula antes de que ejerzan su acción carcinogénica. La carcinogénesis producida por algunos agentes químicos conduce a una síntesis letal.

Además, esto explica como una sustancia que no es carcinogénica para una especie lo es para otra y ello está en función de la capacidad metabólica presente en cada uno de ellos. Cuando se produce un metabolito final debe existir mutagénesis en la bacteria, incluso si los componentes originales no muestran actividad mutagénica (Pitot, 1981).

No todos los carcinógenos químicos requieren metabolización intracelular para transformarse en carcinógenos finales, ejemplo:

los alquilantes directos beta propiolactona, mostaza nitrogenada, etilenimina y bis (clorometil) éter; el último se ha mostrado carcinógeno para el hombre (De vita y cols., 1989).

Se ha implicado la exposición a diversos elementos incluyendo el plomo y el berilio como causa de cáncer en el hombre, pero hasta ahora no existen datos suficientes que demuestren una asociación verdadera. Por otro lado, el arsénico y derivados representan agentes importantes por su evidencia carcinogénica en el ser humano (De vita y cols., 1989).

Los hidrocarburos policíclicos se cuentan entre los carcinógenos más potentes y dentro de éste grupo son: 3-metilcolantreno, 7-12 dimetil-bezantraceno, dibenz (a,h), antraceno y 3,4 benzopireno. Estos agentes se presentan en el carbón de hulla y en productos derivados del mismo y en los aceites minerales, y se produce en la pirolísis de muchas sustancias orgánicas. Hay hidrocarburos aromáticos en los humos del escape de automóviles y principalmente en el alquitrán del tabaco.

Críticos para la carcinogenicidad de los hidrocarburos policíclicos son las dobles ligaduras situadas en una región particular de la molécula llamada región K. Una vez absorbidos en la célula, se añade oxígeno a la doble ligadura de la región K,

lo cual forma un epóxido. Una enzima microsómica, la aril hidrocarburohidrolasa, cataliza esta reacción. El epóxido puede conjugarse entonces, DNA, RNA o proteínas.

Las aminas aromáticas y colorantes azoicos también son carcinogénicos potentes en animales y por desgracia en seres humanos. Los agentes principales de éste grupo son betanaftilamina, bencidina, 2-acetilaminofluorenos (AAF), sintetizado como insecticida, y los colorantes azoicos rojo escarlata y amarillo mantequilla (dimetil aminoabenceno). Estos dos colorantes se empleaban para dar color a alimentos, el último para producir en la margarina el color natural de la mantequilla.

La betanaftilamina, se usa principalmente en las industrias de colorantes de anilina y caucho, produciendo cáncer vesical en animales y humanos. Después de la absorción, la betanaftilamina se convierte en el hígado en un aminofenol carcinógeno; en el hígado, se conjuga con el ácido glucurónico, para detoxicar, pero como se excreta por la orina, el conjugado no tóxico es desdoblado por una enzima de la orina, la glucuronidasa, la cual libera el aminofenol carcinógeno (Robbins, 1989)

Las nitrosaminas son carcinógenos de reacción directa que no se presentan en estado normal en los alimentos humanos. Posiblemente los nitritos, empleados como conservadores de la carne se conviertan en nitrosaminas carcinógenas en el aparato gastrointestinal, por lo que se ha dispuesto una más amplia refrigeración adecuada para limitar el uso de la concentración de nitritos en los alimentos. Se sospecha de los endulcorantes artificiales, como causantes de cáncer vesical, algunos investigadores afirman que la carcinogenicidad verdadera de los endulcorantes artificiales es disimulada por otras influencias más potentes, por ejemplo el tabaquismo, e indican que éstos agentes en realidad son carcinógenos (Robbins, 1989).

El asbesto predispone a diversos cánceres en el ser humano, como mesoteliomas y carcinomas broncogénos. El cloruro de vinilo ha producido hemangiosarcomas de hígado en obreros expuestos. Los compuestos de cromo-niquel, cuando se volatilizan e inhalan, han causado cáncer pulmonar. Los agentes de alquilación empleados irónicamente en la quimioterapia de las neoplasias, han provocado aumento importante de la frecuencia de leucemia aguda (Salomon, 1987).

Los bifenilos polihalogenados y muchos de los insecticidas, por ejemplo la aldrina, dieldrina y clordano son sospechosos.

Los carcinógenos químicos han abierto varias teorías acerca de los mecanismos de la transformación neoplásica.

I. La carcinogénesis química depende de la dosis.

II. Hay un periodo de latencia entre la administración de un carcinógeno químico y la transformación neoplásica.

La duración de este periodo varía según la potencia del agente, susceptibilidad del huésped y probablemente otros factores (Robbins, 1989).

III. Los agentes químicos carcinógenos actúan en última instancia al conjugarse al DNA y de ésta manera suscitar mutación.

Aún no se puede descartar la interacción con RNA y proteínas celulares, la mayor parte de las pruebas favorecen una alteración química de los nucleótidos en el DNA. También, se menciona que la mayoría de los carcinógenos químicos son mutágenos. Si el agente es mutágeno, algunas bacterias presentarán mutación retrógrada del gen de deficiencia a un gen funcional. Otros estudios demuestran que la mayor parte de los carcinógenos, la guanina es el sitio principal de conjugación, esto crea una mutación que

puede originar sustituciones de pares de bases o mutaciones por desplazamiento de armazón (ejemplo, la guanina alterada puede aparearse adecuadamente con la timina o la adenina, en lugar de unirse con la citosina; este defecto de apareamiento puede originar una sustitución de un agente por otro al traducirse en proteína. También pueden ocurrir otras alteraciones de DNA, pero debe destacarse la conjugación a RNA y proteínas.

La carcinogénesis es un proceso mutacional, y no se ha descartado la posibilidad de que sea epigenética y un trastorno de la diferenciación (Land,1983).

IV. La duplicación celular aumenta la carcinogenicidad de sustancias químicas.

Se ha demostrado que dosis no-oncogénas de un carcinógeno produce tumores cuando van seguidos de un principio activo, que prácticamente no es carcinógeno. El carcinógeno se llama iniciador y el principio activo fomentador. El iniciador produce efecto aparentemente irreversible, la acción del fomentador produce efecto irreversible, la acción del fomentador es pasajera. La acción principal del fomentador es estimular la duplicación celular. De tal forma, la lesión y la reparación tisular, la hiperplasia no neoplásica y otros procesos de replicación celular

brindan lugar para la acción de los carcinógenos químicos.

Los estrógenos han aumentado la frecuencia de carcinoma endometrial y posiblemente vaginal, si estas hormonas son iniciadoras o fomentadoras.

La carcinogénesis química se lleva a cabo mediante la participación de varias etapas y más de un carcinógeno. Se ha comprobado que células previamente expuestas a la energía radiante son más susceptibles a los carcinógenos químicos y que la oncogénesis vírósica puede ser inducida por agentes químicos (Robbins, 1989).

3.2.1. FACTORES QUIMICOS IATROGENICOS

FARMACOS

El torotrast, compuesto usado como medio de contraste provocó un tipo de cáncer en el hombre.

La clornafacina, usada hace poco para la policitemia vera, se relacionó con el cáncer de vejiga.

Los líquidos parafinados y las preparaciones de alquitrán se han relacionado con el cáncer gastrointestinal y de piel.

La isoniacida, usada con gran eficacia terapéutica y es irremplazable en la actualidad para el tratamiento de tuberculosis, pero existen dudas respecto a su uso como fármaco preventivo, sobre todo en niños.

3.3. FACTORES FISICOS

Todas las células vivas han estado y siguen estando expuestas a radiación ambiental. Se trata de una radiación ionizante que comprende rayos cósmicos, radiactividad ambiental y radiactividad artificial. La gravedad de la irradiación depende de la dosis, si la dosis de radiación es excesivamente alta a cualquier parte del cuerpo, la frecuencia del cáncer aumenta (Tannock, 1969; Holtzman y cols. 1986). No se conoce el mecanismo de producción de cáncer a consecuencia de la radiación. Cuando el organismo recibe una dosis alta de radiación, los tejidos más sensibles son la médula ósea y órganos linfoides, así como la mucosa intestinal. Las principales variedades de síndrome agudo de irradiación afectan a los sistemas hemopoyético, SNC y cardiovascular (Burke, 1973).

Además del espectro solar, las radiaciones naturales incluyen las ondas de radio del sol y las estrellas, las radiaciones ionizantes de la irradiación de elementos radiactivos de la corteza terrestre, y de los rayos cósmicos que provienen del sol y del espacio sideral. Si bien las radiaciones ionizantes naturales suelen tener pocos efectos sobre la superficie de la tierra, los protones de las erupciones solares y las radiaciones ionizantes de las cinturas de van Allen que rodean la tierra, y probablemente otros planetas pueden constituir un peligro para los organismos pluricelulares.

Las emanaciones radiactivas están formadas básicamente por tres componentes: 1) rayos gamma (radiaciones penetrantes de pequeñísima longitud de onda semejantes a los rayos X en cuanto a característica); 2) partículas alfa (núcleos de helio con carga positiva) y 3) partículas beta (electrones de gran velocidad). Además, de elementos naturales radiactivos como radio y polonio,

así como elementos radiactivos artificiales, es decir, mediante el bombardeo de partículas de alta energía como lo son los núcleos de helio (Glasstone 1958, Shilling 1964, Giese 1975).

3.3.2. RAYOS COSMICOS

Cada segundo dan contra el cuerpo humano varios rayos cósmicos y se cree que provienen al cargarse de energía al atravesar enormes campos magnéticos entre las estrellas o durante explosiones en las partes centrales de algunas galaxias; pero cuando estos rayos entran en contacto con la atmósfera terrestre se suman a ellos partículas no cargadas, rayos gamma, etc. (los rayos cósmicos están básicamente formados por protones). Es muy difícil protegerse contra éstas radiaciones ya que pueden penetrar varios centímetros de plomo, y sus efectos sobre las células aún no se conocen plenamente.

3.3.3. RADIACIONES ULTRAVIOLETAS

Los efectos de los rayos ultravioletas lo conocemos como quemaduras por sol, ya que lesionan las células de la epidermis (estrato espinoso). La radiación ultravioleta además de dañar la piel, producir quemaduras epidérmicas, también provoca cambios en las capas más profundas (dermis) las cuales se manifiestan como envejecimiento prematuro, sequedad y cambios vasculares; y aunque los efectos de éstas radiaciones se limitan a capas superficiales la piel, la exposición prolongada a producido cáncer cutáneo en animales de experimentación, por lo que respecta al hombre, estudios estadísticos indican una frecuencia mayor en los países cercanos al ecuador, así como una mayor frecuencia en la raza caucásica en relación con la raza negra o amarilla. Se cree que los efectos de ésta radiación son a nivel de la síntesis de DNA suprimiendo la división celular y a medida que se aumenta la dosis de radiación se inhibe también la síntesis de RNA y proteínas.

3.3.4. RADIACIONES IONIZANTES

Dentro de éste tipo de radiaciones encontramos a las partículas α , beta y gamma, neutrones lentos o rápidos, rayos X blandos o duros. A exposición leve, produce en la piel eritema al igual que las radiaciones ultravioletas, no así a dosis mayores, cuyas lesiones son muy distintas. Las radiaciones ionizantes atraviesan con facilidad un espesor considerable de tejido vivo, por lo tanto pueden lesionar células a profundidad y normalmente afectan a células con gran actividad de síntesis o proliferación, por lo que respecta a las células tumorales (de crecimiento activo y no diferenciadas) se lesionan con más facilidad. Por lo que respecta a las células gametogénicas, aún en la profundidad de las gónadas, presentan una lesión específica provocando mutaciones en los gametos que se forman posteriormente, pero cuando la dosis es mayor a las que producen mutaciones inhiben por completo la gametogenia (provocando esterilidad) (Giese 1975).

Las radiaciones ionizantes tienen la característica de liberar localmente suficiente energía para romper enlaces químicos fuertes. Los diferentes tipos y calidades de radiación se suelen dividir en radiaciones electromagnéticas, como los rayos X y gamma, y radiaciones de partículas, como electrones, protones y neutrones, partículas alfa e iones pesados. En el hogar se encuentra la mayor fuente de exposición de radón (Rn) y torón (Tn) que emanan de la tierra y de los materiales de los edificios, se dispersan en el aire y se desintegran en derivados de vida corta, isótopos del polonio, plomo y bismuto. Los derivados del radón y del torón se fijan a las partículas de los aerosoles, y las emisiones alfa se depositan con dichas partículas en el árbol traqueobronquial. Por lo tanto, existe un alto riesgo de contraer cáncer de pulmón por radiaciones alfa ETL (energía de transferencia lineal) (De vita y cols., 1989).

La literatura médica señala como causa de epitelioblastomas, las irritaciones térmicas y mecánicas continuas. Se relatan frecuentemente casos de carcinomas cutáneos entre técnicos y radiólogos manejadores de Rayos X.

También, los sujetos sobrevivientes expuestos a dosis elevadas de radiaciones por explosiones atómicas, demuestran la frecuencia de leucemias y otros tipos de cáncer que se producen en esas víctimas de guerra (Burke, 1973).

Por lo general, la incidencia natural del cáncer aumenta con la edad, pero el patrón depende del tipo de tumor. Se menciona que la forma en que influye la edad de la exposición sobre la respuesta a la radiación es incompleta, pero el riesgo de padecer cáncer de mama, pulmón, estómago, tiroides y tejidos conectivos es mayor cuando la exposición se produce en edades tempranas. Los tumores sólidos inducidos por radiaciones, suelen aparecer a la misma edad que los cánceres que surgen de forma natural. Por lo tanto, el periodo de latencia es mayor cuando la exposición es precoz. Los factores propios del huésped que dependen de la edad son muy importantes ya que la expresión de las células iniciadas en la juventud es suprimida hasta que se producen los cambios necesarios en el huésped. Como el cáncer es un proceso que atraviesa múltiples etapas, los efectos de las radiaciones que dependen de la edad, variarán según los sitios afectados ya sea en etapas tempranas o tardías (De vita y cols., 1989).

El riesgo de padecer cáncer inducido por radiaciones es de un 30 a un 50% mayor en la mujer (1:3) que en el hombre. La diferencia puede explicarse por la existencia de tumores específicos del sexo, especialmente el cáncer de mama, cuyo tejido es susceptible. El cáncer de tiroides resultante de una exposición, también puede darse con mayor frecuencia en la mujer que en el hombre. Por otro lado, los supervivientes masculinos de la bomba atómica parecen tener mayor riesgo de leucemia que las mujeres (De vita y cols., 1989).

3.3.5. MECANISMOS DE LA CARCINOGENESIS INDUCIDA POR RADIACIONES

La actividad genética puede alterarse por varias vías, que abarcan desde traslocaciones cromosómicas hasta la amplificación genética. Las irradiaciones inducen aberraciones cromosómicas que dependen del tipo de ETL (energía de transferencia lineal) y de la dosis. Las roturas cromosómicas asociadas a la localización de

los oncogenes celulares humanos sugieren un posible mecanismo para la inducción del cáncer mediante irradiaciones. Como mínimo hay dos loci implicados en la transformación neoplásica de los fibroblastos y estos genes se localizan en cromosomas diferentes.

La iniciación es un requisito previo, pero no conduce necesariamente a la formación de un cáncer. El hecho de que determinados cánceres que se atribuyen al efecto de las irradiaciones aparecen sólo cuando se llega a la edad en que se produce la incidencia natural e indica la importancia de los factores propios del huésped. En algunos tejidos, las células potencialmente cancerosas pueden permanecer inactivas durante años. En otros tejidos el cáncer puede ser un proceso de varias etapas, incluidas las mutaciones y la selección. Hay factores implicados claramente en los mecanismos de producción de distintos tipos de cáncer, especialmente en la etapa de expresión (De vita y cols., 1989).

3.4. FACTORES BIOLÓGICOS

Entre los factores de tipo biológico están: edad, sexo, constitución genética, peso corporal, salud, variaciones diurnas, stress y alimentación (Karp, 1987).

3.4.1. PARASITOSIS

Se han descrito lesiones cancerosas, derivadas de parasitismo irritativo crónico en aparatos digestivo, respiratorio y reproductor.

3.4.2. ALCOHOL

La asociación entre una alta ingesta de alcohol y el cáncer de boca, laringe, faringe y esófago está en discusión. En varios países se ha encontrado una alta incidencia de éstas neoplasias, entre trabajadores que preparan bebidas alcohólicas o simplemente

en zonas de consumo alto. Varios estudios han demostrado una alta ingesta de alcohol entre sujetos con cáncer de esófago u otras neoplasias del tracto respiratorio. Sobre todo ya que el alcohol está normalmente asociado a los fumadores y complicado con una dieta deficiente en vitaminas. El culpable no puede ser el mismo alcohol, sino alguna impureza del licor (UICC, 1978).

3.4.3. TABACO

Existe una gran relación entre el cáncer del pulmón y los siguientes factores: el número de cigarrillos fumados diariamente y número de años en los que ha fumado y la edad en la que se empezó a fumar. Una correlación no significa una relación causa-efecto y se ha sugerido que el hábito de fumar y el cáncer de pulmón y bronquios quizá provienen de una causa común o genética.

Otro cáncer correlacionado con los fumadores es el cáncer de esófago, debido a la creciente asociación entre alcoholismo y

nicotinismo. También hay correlación (menos frecuente), con el cáncer de vejiga ya que el cigarrillo actúa en la mucosa de la vejiga. Los principales hidrocarburos policíclicos no están presentes en el tabaco, sino se forman en la combustión. Se calcula que la cantidad de benzopireno inhalado en un fumador de 20 cigarrillos diarios es de 0.32 microgramos/día (Chen y cols., 1991).

La N-nitrosopiperidina, es un potente carcinógeno presente en el tabaco y el 3,4, benzopireno es un hidrocarburo aromático policíclico, que tiene un alto índice de carcinogenicidad, se extrae de la hulla no refinada.

Se ha demostrado una asociación entre fumadores de pipa y las neoplasias de labio o de la cavidad oral, ya que en los fumadores de pipa y habanos, la mortalidad se debía a carcinoma de la cavidad oral que es 3.4 veces superior a los no fumadores (UICC, 1978).

3.4.4. ALIMENTACION

La idea de relacionar parte de la diversidad geográfica, en la incidencia del cáncer a los diferentes hábitos de alimentación, es lógica, pero la diferente distribución geográfica del cáncer de esófago, estómago e intestino y el hecho de que la incidencia del cáncer gástrico no ha disminuído, mientras que el cáncer de esófago e intestino está aumentando; hace pensar que hay diferentes factores etiológicos implicados en cada tumor del tracto digestivo.

El cáncer gástrico es más frecuente en Japón, Islandia, Finlandia y Chile que en otros países. Se ha considerado como una posible explicación, el exceso o la deficiencia de varios factores en la dieta. Las zonas con alto consumo de frutas ácidas y vegetales, de leche y productos lácteos y de vitamina A, B12 y C. Se han citado como posibles factores relacionados con el desarrollo de cáncer gástrico. El principal problema se refiere a los aditivos, colorantes y pesticidas; que se han encontrado en

algunos productos o subproductos y tienen propiedades productoras de cáncer o podían desarrollarlas en los procesos de almacenamiento y preparación (Amrein, 1991).

El primer carcinógeno alimentario, son las aflatoxinas, lactonas producidas por el hongo *Aspergillus flavus* que puede contaminar varios productos durante el proceso de conservación a temperatura caliente o húmeda. Los productos que se pueden contaminar con el *A. flavus* son los cacahuates, semillas de algodón, semilla de soya, maíz, arroz y otros. Las aflatoxinas de los cacahuates son destruidas en los procesos de refinamientos. Hay un mecanismo de defensa automática: la ingestión de proteínas estimula una abundante secreción de jugo gástrico, que diluye bien el producto carcinógeno y promueve su eliminación. Además, en la población donde se consumen grandes cantidades de carne a la parrilla, es menor la incidencia de cáncer gástrico (UICC, 1978).

La sacarina es un promotor efectivo para la vejiga urinaria, pero no para la hepatocarcinogénesis (De vita y cols., 1989).

3.4.5. AVITAMINOSIS

Son predisponentes al cáncer, el déficit de vitaminas, ya que se cree que esto produce bajas en el cambio respiratorio celular (De vita y cols., 1989).

3.4.6. VIRUS ONCOGENOS

Hasta la fecha las únicas neoplasias virósicas comprobadas en seres humanos son la verruga de la piel (verruga vulgar) y la verruga de las mucosas (condiloma acuminado) de la región genital. Ninguna de éstas lesiones es maligna aunque en casos raros el condiloma puede transformarse en cáncer.

Los virus oncógenos se dividen en dos grupos: un grupo DNA y otro RNA. Los miembros del grupo DNA se llaman papovavirus.

Los virus oncógenos RNA, llamados oncornavirus (virus oncógenos: RNA) o bien retrovirus, cifran una transcripción inversa crítica para la función de transformación. Causan 3 clases de neoplasias: leucemia, sarcoma en animales y carcinoma mamario en ratones (Land 1983, Shoroger y cols., 1991).

Los virus de tumor mamario (MTV) son interesantes porque pueden transmitirse por la leche materna. Hay diferencias importantes entre el mecanismo de acción de los virus oncógenos DNA y RNA.

Los virus DNA no presentan replicación en las células que transforman, aunque por lo menos una parte del DNA virósico se incorpora en el genoma de la célula huésped. Estas células se llaman no permisivas y provienen de especies que no son huéspedes normales del virus DNA. En cambio, en las células del huésped natural que son permisivas y provienen de especies que no son huéspedes normales del virus DNA. El virus puede presentar replicación para producir viriones completos y por último las células no se transforman, sino experimentan lisis con liberación de viriones en la llamada infección productiva o lítica.

Durante la hibridación de un ácido nucleico, una sola parte de DNA virósico es indispensable para la transformación neoplásica. La hibridación del ácido nucleico es, en esencia, la formación de RNA marcadamente radiactivo por transcripción del DNA viral. La sucesión complementaria de nucleótidos en el RNA marcado se asociarán con el DNA virósico dentro de la célula huésped. La transformación de las células se llevó a cabo por adenovirus, el producto genético parece ser una proteína específica de virus llamada antígeno T (tumor) porque puede descubrirse inmunológicamente, es sintetizado en etapa temprana del proceso de la transcripción de DNA virósico y aparece en el núcleo. Se han hecho observaciones sobre la oncogénesis por virus DNA. Cuando las células transformadas se fusionan, cada célula normal disminuye progresivamente cromosomas, la transformación neoplásica se localiza en el cromosoma. Sin embargo, no debe considerarse que todas las transformaciones virósicas neoplásicas entrañan éste cromosoma, pues se explicó que puede ser una causa genética recesiva (Youns, 1991; Gessaint, y cols., 1992).

Los retro virus RNA siguen un camino diferente en la transcripción neoplásica de las células. El virus RNA puede presentar una replicación dentro de las células huésped y al mismo tiempo

producir transformación neoplásica. Es decir, la célula huésped produce viriones completos que pueden advertirse como partículas virales dentro de las células transformadas. Algunos retro virus son deficientes y, aunque pueden transformar células no pueden presentar replicación (Gessaint y cols., 1992).

Todos los retro virus oncógenos poseen la información genética para la síntesis de polimerasa DNA, que depende de RNA que suele llamarse transcriptasa inversa o invertida. Esta enzima es prueba de presunción de que un virus es oncógeno, pues rara vez guarda relación con virus no oncógeno. Mediante la hibridación de ácido nucleico se puede demostrar la presencia de DNA cifrado por virus llamado "provirus" en el genoma de las células transformadas por retro virus. Otra parte importante es el llamado "gen pol", que cifra la polimerasa (transcriptasa inversa) y otro gen que se ha llamado "sarc o src", que cifra la transferencia celular. Este gen por cifrar una proteína de transferencia, se llama "oncogen". Dirige la síntesis de una enzima (proteínasa), pero aún no se ha precisado hasta la fecha que algún cáncer humano guarde relación con virus oncógenos RNA (Youns, 1991).

Las neoplasias que guardan relación con las pruebas más interesantes de etiología virósica, esto es, el virus Epstein

Barr (EBV) en la etiología de la forma africana del linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo y la relación del herpes virus tipo 2 con el cáncer cervical.

Se ha propuesto que el EBV produce mononucleosis infecciosa en huéspedes normales, pero no se torna oncógeno en individuos con deficiencia inmunitaria.

Los datos que permiten culpar a EBV como causa del carcinoma nasofaríngeo son, los mismos requisitos que los que correlacionan al virus con el linfoma de Burkitt.

La comprobación de que el cáncer cervical es causado por herpes virus tipo 2 (HSV-2) es menos sólida que la que culpa a EBV como causa del linfoma de Burkitt y del carcinoma nasofaríngeo (Zeuss y cols., 1991).

VIRUS ONCOGENOS

A) Virus DNA (aprox. 50)

1. Grupo del virus papiloma
Virus de papiloma de conejo, ser humano, perro,
vaca y otros.
2. Grupo del virus polioma.
3. Virus de simios vacuolantes (SV 40)
4. Adenovirus
Adenovirus (16 serotipos, 8 de los cuales son de
origen humano, producen tumores en animales
neonatos, transforman células in vitro o ambas co-
sas).
Adenovirus de simios (6 virus)
Adenovirus aviario
Adenovirus bovinos
5. Familia Herpes viridae
(?) Linfoma de Burkitt (ser humano) -virus de
Epstein Barr (EBV)
(?) Carcinoma nasofaríngeo (ser humano) - virus
de Epstein Barr (EBV)-
(?) Cáncer cervical en mujeres - herpes virus II-
Enfermedad de Marek (gallina)
Carcinoma de Lucke (rana)
Enfermedad linforreticular (duruculi y titi)
- Herpes salmíri

B) Virus RNA (aprox. 100)

1. Virus aviario de leucemia-sarcoma (Rous) (20 o
más)
2. Virus murinos de leucemia-sarcoma
3. Virus murino de tumor mamario (3 tipos)
4. Virus de leucemia-sarcoma de gato, criceto, rata
y cobayo.

Tomada de Robbins S.L. PATOLOGIA HUMANA, 1989.

3.4.7. ONCOGENES

Oncogen, es el término general que se aplica a los genes que producen cáncer. Se encuentran versiones favorables de éstos genes transformadores que se denominan protooncogenes.

Los oncogenes y secuencias de DNA tipo oncogen se encuentran muy generalizados en el mundo biótico. Se piensa que los protooncogenes, participan en el crecimiento y embriogenia normal. El hecho de que los cánceres sean cada vez más frecuentes en quienes sufren anomalías cromosómicas o que estén asociadas con defectos cromosómicos conocidos y específicos sugiere que la posición de los protooncogenes tiene importancia (De vita, 1989).

Es probable que el ser disociados de sus regiones reguladoras normales, esos genes se convierten en oncogenes reales. Se han encontrado algunos virus oncogenes de origen evidentemente animal, sobre todo los retrovirus, que son capaces de transmitir a nuevas víctimas celulares. Otros virus más son portadores de secuencias oncogénicas que no parecen haberse originado de esa manera, pero que también son causa eficaz de cánceres (Zeuss y

cols., 1991). No obstante, parece probable que varios oncogenes, cada uno de los cuales debe ser inducido en forma independiente, deben participar de una manera coordinada para producir el cáncer (Land, 1983). Así mismo, las sustancias alimenticias carcinógenas pueden generar otro oncogen en una de las células de esa línea, con lo que se complementaría su transformación en una célula cancerosa. A través del tiempo, esa célula cancerosa se rehusaría a obedecer la inhibición normal por contacto y crecería sin ninguna limitación hasta que se formara un tumor obvio y el cáncer fuera diagnosticado (Salomon, 1987).

Las células normales poseen el germen de su propia destrucción bajo la forma de genes cancerígenos, cuyas actividades anómalas intervendrían en la génesis tumoral. El término de genes cancerígenos se emplea por conveniencia, aunque es visto como un nombre inapropiado; el locus en cuestión puede ser un constituyente fisiológico esencial del aparato genético celular que se convierte en patológico sólo cuando su estructura o su control son perturbados por agentes oncogénicos, puede haber numerosos genes "mundanos", en las células normales que causen la conversión neoplásica, si es que fueron hechos para funcionar a niveles

superiores a los normales, genes de este tipo pueden promover el crecimiento y la diferenciación de las células progenitoras inicialmente normales más allá del periodo habitual "bloqueándolas" de este modo en la fase de células progenitoras y haciéndolas insensibles a los estímulos de diferenciación (De vita y cols., 1989).

Se requiere la expresión de varios oncogenes diferentes dentro de una célula para lograr la carcinogenicidad.

La proliferación de la mayoría de células, está controlada en gran medida por las interacciones entre factores peptídicos específicos de crecimiento y sus receptores. Muchos de éstos péptidos actúan en las células del cuerpo a través de los mecanismos endócrinos y paracrinos clásicos, es decir, los factores de crecimiento proceden de fuentes exógenas. El control de la disponibilidad de péptidos exógenos se usa como un mecanismo de regulación de la proliferación de células específicas.

Las células malignas, no son igualmente susceptibles de la regulación debida a factores de crecimiento exógenos. Se ha sugerido que las células transformadas o malignas escapan de los controles normales del crecimiento por requerir menos hormonas o factores de crecimiento (De vita y cols. 1989).

3.4.7.1. CLASIFICACION DE LOS ONCOGENES

Los oncogenes se descubrieron gracias a estudios de retrovirus de transformación aguda. Se encontró que las células normales contenían copias muy relacionadas (pero no idénticas) de diversos genes de los retrovirus transformadores. La transducción de los genes celulares fue un accidente y de esta manera se llevó a cabo la replica de retrovirus.

Se han identificado cerca de 20 oncogenes celulares diferentes en virtud de su presencia en los retrovirus aislados. Los oncogenes celulares se pueden agrupar de forma amplia basándose en sus funciones y propiedades.

Los oncogenes representan componentes individuales de vías complicadas que se ocupan de regular la división, proliferación y diferenciación celular. La expresión incorrecta de cualquiera de los componentes interrumpirían esta regulación desencadenando el crecimiento incontrolado de las células (cáncer) (Jawetz, 1992).

CLASE	NOMBRE	ONCOGENES CELULARES		REPRESENTATIVOS	
		ORIGEN		PRODUCTO PROTEINICO	
		RETROVIRUS	ESPECIE	PROPIEDAD	UBICACION
	src	Virus de Sarcoma de Rous	Pollo	Tirosina cinasa	M.P.
Tirosina proteinas cinasas	abl	Virus de leucemia murina de Abelson	Ratón		M.P., Cit.
	fes	Virus de sarcoma felino	Gato		M.P., Cit.
	net	Ninguno			
Serina y Tirosina cinasa	mos	Virus de sarcoma murino de Moloney	Ratón		Cit.
	fms	Virus del sarcoma felino de Mizumoto	Ratón	Receptor del FCE (truncado)	Cit.
Receptores del factor de crecimiento	erb-B	Virus de eritroblastos tóxicos evolutiva	Pollo	Rel. con receptor del factor de crecimiento (FCE-1)	M.P., R.E.
	erb-A			Receptor de la H. Tiroides	
Factores de crecimiento	neu	Ninguno	Rata	Rel. con el receptor de FCE	M.P.
	sis	Virus de sarcoma de Simons	Mono	Análogo al FGF	Cit. secretado
	Int-2	Ninguno	Ratón	Rel. con factor de crecimiento de fibroblastos	
	H-ras	Virus de sarcoma murino de Harvey	Rata	Fijación GPP/GTP GTPasa	M.P.
Nucleótidos que dan la guanosina en la transducción	K1-ras	Virus de Sarcoma murino de Kirstein			
	H-ras	Ninguno	Hombre		
	myo	Virus de mieloblastos aviares	Pollo		
Proteinas nucleares	myc	Virus de mielocito miosis M23			
	fos	Virus de osteosarcoma F8	Ratón		
Factor de transcripción	jun	Virus 17 del sarcoma avia-ro	Pollo	Rel. con el factor de transcripción AP-1	

Abreviaturas utilizadas: M.P. = membrana plasmática, Cit. = citoplasma, R.E. = retículo endoplásmico; FCE = factor de crecimiento epidérmico, FGF = factor de crecimiento de fibroblastos, GPP/GTP = difosfato y trifosfato de guanosina, Ace = núcleo.

3.4.7.2. MECANISMOS DE ACTIVACION ONCOGENICA

Se cree que cambian los mecanismos moleculares responsables de la activación de un protooncogen benigno y su conversión en un gen de cáncer. El gen puede presentarse en exceso y su producto en concentración elevada puede cambiar el proceso del crecimiento celular. Estos mecanismos conducen a la pérdida de la regulación normal, por lo cual el gen se expresa en un momento erróneo durante el ciclo celular o en tipos celulares inapropiados. Las mutaciones pueden alterar la interacción regulada en forma estrecha por una proteína protooncogénica, una proteína simple, o bien, los ácidos nucleicos.

A. Transducción por un retrovirus

La recombinación entre genes retrovirales y celulares, puede inducir un gen celular en el genoma viral, donde pueden replicarse y transmitirse como un gen viral. El gen celular capturado, termina invariablemente por ser mutado de alguna manera (mutaciones puntuales, supresiones, sustituciones, etc) y el gen que sufrió transducción se expresa en forma abundante bajo el control de señales virales potentes.

B. Mutagénesis por inserción

La expresión de un protooncogen en abundancia, puede ser causada por un promotor de la transcripción potente, de adquisición reciente o por secuencias "amplificadoras". La inserción de un promotor retroviral adyacente en un oncogen celular, puede amplificar la expresión de ese gen. En otras ocasiones, la expresión del gen celular puede incrementarse por la acción de secuencias virales "amplificadas" cercanas. La mutagénesis por inserción también se puede originar por síntesis de productos genéticos truncados.

C. Traslocación

Una traslocación cromosómica que separa un protooncogen de sus secuencias reguladoras normales y lo yuxtapone cerca de un componente promotor potente, puede activar la expresión del oncogen. Las traslocaciones pueden ser también mutágenas, al suprimir porciones del gen, así como afectar la expresión del protooncogen o la función del producto genético. Estudios citogenéticos del cáncer, han establecido, que muchos neoplasmas humanos tienen anormalidades cromosómicas características; y resulta que la ubicación de los protooncogenes (unos 20 de ellos), tiene una correlación notable con éstos puntos de rotura específicos del cáncer. Es probable que las traslocaciones que activan a los oncogenes, sean los fenómenos primarios en el desarrollo de un tumor.

D. Amplificación genética

Un incremento en el número de copias, conduce a un aumento en la cantidad del producto genético. Las secuencias de oncogenes se amplifican algunos tumores. Con relativa frecuencia hay amplificación del oncogen HER-2/neu en el cáncer mamario humano y al parecer se correlaciona con recaídas del padecimiento y tiempos de supervivencia más cortos. Es probable que la amplificación

genética acompaña a las etapas tardías del progreso neoplásico más que el inicio de la transformación.

E. Mutación

Puede haber alteraciones en la estructura del producto proteínico de un protooncogen, por mutaciones puntuales o supresiones del gen. Estas alteraciones combinarían la función de la proteína, por ejemplo, especificidades de sustrato de una activación enzimática y de fijación de un factor de transcripción, las mutaciones puntuales específicas que causan sustituciones de determinados aminoácidos (Jawetz, 1992).

3.5. PREDISPOSICION HEREDITARIA DEL CANCER

Las causas determinantes del cáncer, cualesquieran que sean, sólo producen transformación cancerosa de células en individuos hereditariamente susceptibles. Se ha demostrado que la susceptibi-

lidad del cáncer se transmite en algunos casos como recesivos y en otros como dominantes. Se informa que la susceptibilidad no cambia de forma tanto animales como en el hombre, se presenta como carácter dominante y en otros como recesivo.

El cromosoma Filadelfia, es una aberración cromosómica consistente en la desaparición de una parte del brazo largo de uno de los cuatro pequeños cromosomas acrocéntricos, perteneciendo en forma variable, al grupo 6, 12, 21, 6 22.

Este cromosoma Filadelfia, constituye la única anomalía cromosómica relacionada con un tipo específico de cáncer en el hombre.

El cromosoma Filadelfia (PH¹) se descubrió de precursores granulocíticos y en los megacariocitos de pacientes con leucemia mieloide crónica. Los pacientes que poseen el cromosoma PH¹ presentan comportamiento especial en su enfermedad, distinto a los negativos del cromosoma PH¹ (Ruddon, 1987).

3.6. FACTORES FISIOLÓGICOS QUE PREDISPONEN AL CÁNCER

pH SANGUÍNEO

Las cantidades normales oscilan de 7.36 a 7.39. En los pacientes con cáncer, hay alcalosis con pH de 7.45. Se ha investigado que la alcalosis en los cancerosos, es constitucional. No consecuencia de la enfermedad se señala la frecuencia con que el pH de la orina de los cancerosos tiene un valor de 5.66 en vez de la cifra normal de 5.5.

EQUILIBRIO IÓNICO DE INDIVIDUOS NORMALES Y CÁNCEROSOS

El pH sanguíneo y el punto isoeléctrico del plasma, guardan íntima relación con el equilibrio iónico. La absorción de los iones y el equilibrio están subordinados al pH del medio y al punto isoelectrónico proteico. Los iones de Ca, Mg, Na, Cl y K, modifican la permeabilidad de la membrana originando desequilibrios coloidales endocelulares.

En los casos de neoplasias malignas, la relación K/Ca, no corresponde a los tejidos normales.

Los iones monovalentes de Na y K favorece la división celular, los bivalentes de Ca y Mg, la contra-restan.

Se ha comprobado que la zona cancerosa contiene más K y menos Ca que los normales.

METABOLISMO DE LA COLESTERINA

En los enfermos cancerosos es constante la pérdida del valor de la tensión superficial en la sangre y líquido cefaloraquídeo. Sustancias como la tributirina que abate la tensión superficial, aceleran el desarrollo del cáncer.

Los tejidos cancerosos, retienen colessterina como se demuestra dosificandola en la sangre eferente y aferente.

En la colessterinemia familiar puede constituir una condición apropiada para la condición del cáncer. La sangre de los cancerosos y la capacidad proteolítica del plasma se encuentra reducido, el abatimiento de las enzimas proteolíticas normales del plasma es circunstancia previa, no resultado del padecimiento. La pérdida de la propiedad proteolítica es una cualidad hereditaria.

GLANDULAS DE SECRECION INTERNA Y CANCER

Las hormonas son inductores fisiológicos a distancia de una función determinada. Ciertos órganos, dependen funcionalmente de varios tipos de hormonas secretadas a menudo por glándulas endócrinas.

Las hormonas pueden tener influencia sobre la evolución más que por la propia génesis de los canceres. Esta influencia puede ser resultante de carencia, hiperactividad o alteración de las hormonas causantes de lesiones.

La herencia, condiciona la calidad del individuo, así como la actividad funcional de sus propias glándulas de secreción interna.

El conocimiento de la acción de la acción de las hormonas sobre neoformaciones, ha permitido el control de ellas, a veces de sus metástasis y en ocasiones hasta la regresión de las lesiones malignas.

E) ANORMALIDADES CROMOSOMICAS Y REPRESION DEL GEN

GENERALIDADES

En la célula normal, el DNA se condensa en forma de cromatina; hay dos copias del genoma en cada célula somática, cada una con una colección de 50 000 genes o más, que determinan las características genéticas. Esta información está codificada en el DNA en cuatro unidades monoméricas, denominadas nucleótidos y de los cuales hay dos tipos: bases púricas (ácido desoxiadénílico A y desoxiguanílico G) y bases pirimidínicas (ácido desoxitimidílico T y desoxicitidílico C). Estos nucleótidos o bases se unen entre sí formando cadenas que pueden ascender a varios millones por molécula de DNA.

Cada molécula de DNA consiste en dos cadenas (cada célula somática es diploide y, por tanto, posee cuatro cadenas) apareadas entre sí en forma de la denominada doble hélice de **WatsonCrick**. Cada una de las cadenas es complementaria a la otra

en la doble hélice y que ambas corren en direcciones opuestas. El nucleótido A se aparea con T, mientras que G siempre se aparea con C (denominado apareamiento de bases).

La información genética se trasfiere en 3 pasos: 1) duplicación del ADN, 2) transcripción del ADN en ARN y, 3) traducción de la información genética en proteínas (síntesis de proteínas). Sin embargo, en ciertas condiciones, el ARN puede ser transcrito en ADN (transcripción inversa).

El ciclo celular comprende una larga interfase y el periodo de división (mitosis, meiosis), durante la interfase se produce la duplicación de todos los componentes de la célula, es decir, ADN, ARN y proteínas.

La autoduplicación y transcripción del ADN ocurre cuando ésta molécula se encuentra en su estado más disperso (desenrollado) en los cromosomas.

La duplicación del ADN se produce por un mecanismo de molde en el cual las cadenas del ADN se desenrollan y forman dos nuevas cadenas paralelas, por acción del ADN polimerasa que liga a los nucleótidos dispuestos en forma complementaria (puede ser imaginada como el avance de una bifurcación que forma una Y con las cadenas protectoras). El ADN polimerasa funciona solo cuando la

base presenta en el nucleótido que se va a agregar es complementaria a la base de la cadena patrón. La duplicación es secuencial, es decir, debe finalizar antes que el proceso recomience. Una vez que la duplicación del DNA de las cadenas progenitoras se logra mediante la acción del DNA polimerasa que une los nucleótidos (adenina, guanina, citocina, timina). La síntesis se realiza en segmentos cortos de ambas cadenas. La ADN ligasa es la enzima que participa en la unión covalente entre los segmentos de ADN. La síntesis de ADN ocurre en las células de los organismos superiores principalmente durante la fase S del ciclo celular. No obstante, el ADN también se sintetiza en otras ocasiones para reemplazar segmentos defectuosos que son eliminados durante el proceso de reparación del ácido nucleico. El ADN empieza a reproducirse aproximadamente 5 horas antes que ocurra la mitosis y se forman dos duplicados exactos de todo el ADN que se convierten respectivamente ARN.

El RNA puede ser transcrito en DNA, se debe a la acción del ADN polimerasa y el ARN dependiente (transcriptasa inversa), enzima que ha sido detectada en los virus que producen tumores

(oncogénicos). La duplicación de ADN está relacionado con la reparación y recombinación. La reparación ocurre cuando se ha producido una alteración del ADN y la acción de ciertas drogas.

La reparación comprende: 1) una endonucleasa, que corta la cadena de ADN afectada; 2) una exonucleasa, que extirpa la porción afectada produciendo una brecha; 3) una ADN polimerasa, que rellena la brecha por duplicación.

En la recombinación las cromátidas homólogas sufren un proceso similar a la reparación de ADN, en el que intervienen también, endonucleasas, exonucleasas, ADN polimerasas y ligasas.

En la recombinación el constante apareamiento de las cromátidas de ADN homólogas, seguido de rupturas de 4 cadenas de ADN, el desenrollamiento de las cadenas y la reasociación de las dos cadenas recombinadas.

La síntesis de ARN es un proceso continuo, a lo largo del ciclo celular, pero, se interrumpe durante la mitosis los principales tipos de ARN, ribosómico, de transferencia, mensajero y heterogéneo nuclear, siguen un mismo patrón de síntesis. Por otra parte, la síntesis de ARN en las células procarióticas ocupa todo el ciclo celular.

La síntesis de proteínas es un proceso continuo pero está inhibida durante la metafase de la mitosis.

El ARN mensajero (ARNm), representa la transcripción de la información genética contenida en el ADN. El ARNm se sintetiza a partir de una sola de las cadenas del ADN y la polimerasa del ARN se une al sitio de la iniciación y cataliza la síntesis hasta que alcanza el sitio de terminación.

Las moléculas de ARNm son bandas rectas largas suspendidas en el citoplasma. Estas moléculas suelen estar compuestas por varios cientos a varios miles de nucleótidos en bandas impares y contienen codones exactamente complementaria de las palabras de código de los genes de ADN. Los codones son CCG, UCU, GAA, y corresponden a prolina, serina y ácido glutámico. Los ARNm, transportan mensajes de distinta longitud y de acuerdo con la proteína o proteínas, que codifican. La polimerasa del ARN es una enzima compleja que consta de 5 subunidades.

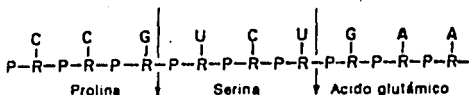


Fig. (5) Parte de la molécula de ácido ribonucleico en la que se encuentran las palabras de código, CCG, UCU y GAA, que representan los 3 aminoácidos, serina y ácido glutámico. (Tomado de Guyton A.C., FISILOGIA HUMANA 1988).

El ARNm es sintetizado en el núcleo como parte del ARN heterogéneo nuclear (ARNhn), aproximadamente el 80% del ARNhn es degradado dentro del núcleo y el resto permanece como ARNm. Este es metabólicamente estable y puede estar asociado con proteínas formando complejos ribonucleoproteínas, algunos de los cuales permanecen libres en el citoplasma sin unirse a los ribosomas.

El grupo proteico específico del RNAt que le permite reconocer un codón específico en la banda del RNAm, se llama anticodón y se encuentra localizado aproximadamente en la mitad

de la molécula del RNAt (se ve en la parte baja de la configuración de trebol). Durante la formación de una molécula de proteínas, las bases del anticodón se combinan débilmente mediante enlaces de hidrógeno con bases de codón del RNAm. Los aminoácidos respectivos se alinean uno tras otro a lo largo de la cadena del RNAm; con lo que se establece la secuencia apropiada de aminoácidos de la molécula proteínica. El ARN de transferencia (ARNt), es capaz de reconocer los codones de ARNm y de aceptar el aminoácido específico requerido para formar un péptido. También existe un sitio de reconocimiento específico para los ribosomas que tiene la misma secuencia de bases de todos los ARNt.

El ARN ribosómico es el tercer tipo de ARN y constituye el 60% aproximadamente del ribosoma y el resto está formado hasta por 50 tipos diferentes de proteínas, tanto proteínas estructurales como enzimas necesarias para la elaboración de las moléculas proteínicas. El ribosoma es la estructura física y química del citoplasma en la que se sintetiza en realidad las moléculas proteínicas. Sin embargo, siempre funciona en concordancia con otros dos tipos de ARN: el ARNt transporta aminoácidos hacia los ribosomas para que se incorporen en las moléculas de proteínas en

desarrollo, en tanto que el ARNm brinda la información necesaria para la sucesión de aminoácidos, en orden adecuado a la elaboración de cada tipo específico de proteínas.

Las moléculas de ADN para la formación de ARN se localizan en un par único de cromosomas del núcleo. Sin embargo, este par de cromosomas contienen muchos duplicados de estos genes ribosómicos, a causa de la gran cantidad de ARNr que se requiere para la función celular.

El ARNr producido se acumula en el nucléolo, organito especializado que se encuentra junto al cromosoma. El ARNr recibe a continuación un tratamiento especial en el nucléolo y se combina con "proteínas ribosómicas", para formar productos granuloso de condensación que son formas primordiales de los ribosomas. A continuación salen del nucléolo y emigran de los polos a la membrana nuclear a casi todas las partes del citoplasma, en el que por último la mayor parte se une a la superficie del retículo endoplásmico.

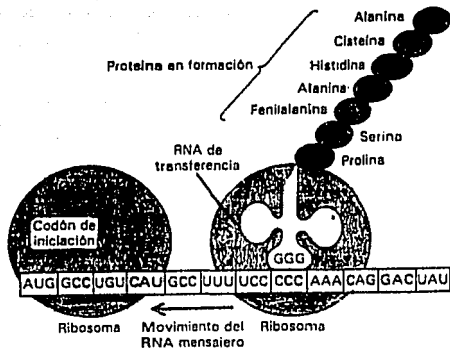


Fig. (6) Mecanismo postulado por medio del cual se forma una molécula proteínica en los ribosomas bajo la acción simultánea del RNAm y el RNAt. (Tomado de Guyton A.C., FISIOLÓGIA HUMANA, 1988).

4.1. TRANSCRIPCIÓN DE ARN

Aunque casi todo el RNA se localiza en el núcleo de la célula; y la mayor parte de las funciones celulares se efectúan en el citoplasma, debe existir algún medio para que los genes del núcleo regulen las reacciones químicas del citoplasma. Esto se logra por la intermediación de otro tipo de ácido nucleico, el RNA cuya función se encuentra bajo función del DNA nuclear, a éste proceso se conoce como "transcripción". En seguida el RNA se transporta hacia la cavidad citoplasmática, sitio en el que regula síntesis de proteínas.

Los bloques básicos de construcción del RNA son casi los mismos que los del DNA, excepto por dos diferencias: 1) no se usa desoxirribosa en la formación del RNA; en su lugar hay otro azúcar de composición diferente, la ribosa; 2) la timina es reemplazada por otra base el uracilo.

Los bloques básicos de RNA forman nucleótidos, exactamente de la misma manera que ocurre para la síntesis de ADN.

La siguiente etapa en la síntesis de ARN, es la activación de los nucleótidos. Esto se produce por la adición a cada nucleótido de cuatro radicales de fosfato para formar enlaces de fosfato de alta energía. El resultado de este proceso consiste en que se dispone de grandes cantidades de energía para cada uno de los nucleótidos y que esta energía se emplea para promover las reacciones químicas subsecuentes que culminan en la formación de la cadena de ARN.

A continuación, se separan las dos bandas de las moléculas de ADN y una de estas bandas se emplean como modelos sobre el cual se ensambla la molécula de ARN. Esta banda es la que contiene los genes en tanto que la otra se conserva genéticamente inactiva. El ensamble de la molécula de ARN se efectúa bajo la influencia de la enzima polimerasa del ARN. Las etapas de este procedimiento consiste en: 1) fijación temporal de una base de ARN con cada base de ADN, 2) enlace de los nucleótidos sucesivos de RNA ente si y 3) separación entre la banda de ADN y la banda de ARN. Debe recordarse que las bases de ADN son diferentes a las de ARN y se combinan entre si de diferente manera.

BASE ADN	BASE ARN
GUANINA	CITOSINA
CITOSINA	GUANINA
ADENINA	URACILO
TIMINA	ADENINA .

Fig. (7) Los cuatro diferentes tipos de bases del DNA y también hay cuatro diferentes bases de nucleótidos del RNA que llegan a combinarse entre si. (Tomadode Guyton A.C., FISILOGIA HUMANA, 1988).

Por lo tanto, el código genético que se encuentra en la banda de DNA se transmite de forma complementaria a la molécula de ARN.

Una vez formadas las moléculas de RNA, se difunden hacia el exterior del núcleo hacia el citoplasma, sitio en el que ejercen otras funciones.

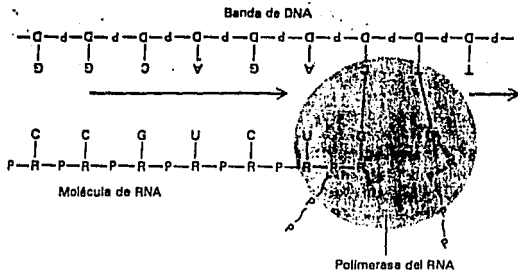


Fig. (8) Combinación de los nucleótidos de ribosa con una banda de DNA para formar una molécula de ácido ribonucleico (RNA) que lleva el código de DNA de un gen al citoplasma. (Tomado de Guyton A.C., FISILOGIA HUMANA, 1988).

4.2. TRADUCCION DE ARN

Cuando un molécula de ARNm entra en contacto con un ribosoma, se desplace a través del mismo a partir de un extremo prede-

terminado por una secuencia apropiada de base de ARN. Las moléculas de proteínas no se empiezan a formar hasta que entra en el ribosoma un codón de iniciación (iniciador de cadena); mientras que el ARNm viaja por el ribosoma, se forma una molécula de proteínas por el proceso llamado traducción. El ribosoma lee el código del ARNm de manera muy semejante como se lee una cinta magnética al paso por la cabeza de una grabadora. Cuando ha pasado más allá del ribosoma con un codón de "alto" (o terminador de cadena) se anuncia la terminación de la nueva molécula proteínica y ésta sale del ribosoma.

El ARNm puede formar una molécula proteínica en cualquier ribosoma, es decir no hay especificidad de los ribosomas por tipos determinados de proteínas. El ribosoma simplemente parece ser la estructura física en las que se efectúan las reacciones químicas.

4.5. SINTESIS PROTEICA

I. Las cadenas peptídicas se sintetizan a partir del extremo que posee el grupo amino terminal y crecen por incorporación sucesiva de aminoácidos en el extremo que tiene el grupo carboxilo en la cadena.

II. Cada aminoácido está unido a un RNAt específico, con el grupo carboxilo del aminoácido unido al grupo OH del carbono 3' de la ribosa de la adenosina que se encuentra en el extremo CCA (3') del RNAt. La unión de cada tipo de aminoácido y su RNAt específico es catalizada por su enzima específica.

La síntesis de proteínas consta de 3 procesos independientes: a) inicio, b) elongación y c) terminación.

A. El inicio se caracteriza por la formación de un complejo de inicio.

El primer complejo de RNAt, que típicamente es el formilmetionil-RNAt, se une al RNAm, un factor de inicio y la subunidad más pequeña del ribosoma para formar un complejo de inicio.

B. La elongación empieza con la unión del segundo aminoácido, todavía unido a su RNAt, al complejo ribosomal.

El ciclo de elongación continúa con la formación enzimática de un enlace peptídico, la liberación del RNAt descargado y el movimiento del RNAt que contiene la cadena en crecimiento de un sitio del ribosoma, llamado sitio A; a otro, se llama el sitio P, de modo que el sitio A queda vacío y listo para recibir el siguiente complejo aminoácido-RNAt.

Se usa GTP para unir el RNAt al ribosoma y mover el complejo RNAt-aminoácido de un sitio del ribosoma al otro.

C. La síntesis de la cadena peptídica termina con la acción de factores de liberación que identifican los codones terminadores del RNAm.

Toda la síntesis de proteínas ocurre en los ribosomas del citoplasma de las células. El ribosoma se forma a partir de subunidades cada vez que se sintetiza una cadena peptídica. Esto permite que el RNAm se fije por apareamiento de bases complementarias a la subunidad pequeña del ribosoma, justo en el punto correcto, de manera que la lectura del mensaje sea precisa (Salomon, 1987).

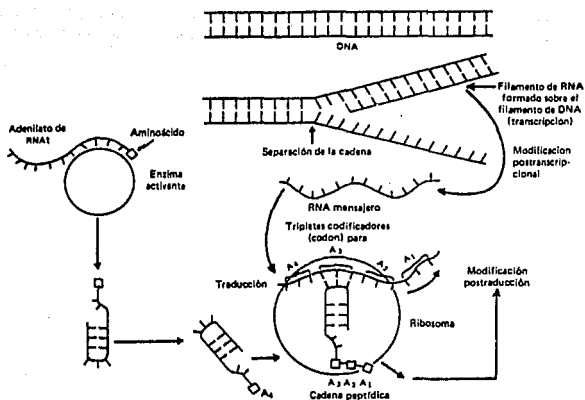


Fig. (9) Secuencia de reacciones a través de la cual se traduce la información genética para formar los productos polipeptídicos. Los aminoácidos específicos son activados, acoplados a RNAT especiales y luego, en el ribosoma, transferido a sitios definidos en una cadena polipeptídica en crecimiento, tal como lo dirigen los codones del RNAm (Tomado de Salomon E.P., BIOLOGIA, 1987).

4.6. CODIGO GENETICO

La importancia del DNA reside en su capacidad para regular la formación de otras sustancias en la célula, ésto lo hace por medio del llamado Código genético.

Se ha demostrado que las llamadas palabras de código consisten en "TRIPLETES" de bases, es decir, cada 3 bases constituyen una palabra del código. Las palabras sucesivas del código regulan la secuencia de aminoácidos de una molécula proteínica durante su síntesis en la célula.

El código genético como se ha mencionado, es un código de tripletes, y cada codón es un grupo de 3 nucleótidos adyacentes que especifican la localización de un aminoácido en la cadena peptídica.

La información genética fluye desde el DNA del gen hasta el RNAm, y luego a la secuencia específica de aminoácidos de las cadenas peptídicas sintetizadas en los ribosomas; el RNAm contiene una secuencia de ribonucleótidos complementaria a la secuencia de desoxirribonucleótidos del gen.

Para que se incorporen a una cadena peptídica, los aminoácidos deben ser activados primero mediante una reacción con ATP, después de la cual son transferidos a una molécula adaptadora específica al RNAt.

a) Cada tipo de ARNt posee un anticodón, que es una secuencia de 3 nucleótidos complementarios a los del codón específico del RNAm.

b) Los complejos aminoácidos RNAt se disponen sobre el RNAm en un orden dictado por la condición complementaria de los tripletes de los nucleótidos del codón del RNAm y el anticodón del RNAt.

c) La información codificada en forma de una secuencia específica de desoxirribonucleótidos en el DNA se transcribe como una secuencia específica de ribonucleótidos en el RNAm y, por último, se traduce en el orden específico de los aminoácidos de una molécula de proteína (Salomon, 1987).

4.6.1. GENES

Los genes están formados por DNA y se localizan en los cromosomas. Cada gen contiene información almacenada en forma de secuencia específica de purinas y pirimidinas, la cual se expresa por medio de sistemas enzimáticos muy complejos de transcripción y traducción (Karp, 1987).

Los genes, de los cuales hay aproximadamente 100 000 tipos diferentes de las células humanas; se encuentran como moléculas helicoidales largas de doble banda de DNA que tienen pesos moleculares que se miden en micrones (Guyton, 1988).

Algunos genes codifican la síntesis de enzimas que catalizan un sólo paso de la biosíntesis de un compuesto químico en particular:

A. Un alelo mutante del gen puede producir una enzima alterada y, por tanto, la biosíntesis de ciertas sustancias se altera o se suspende.

B. En errores innatos del metabolismo como la fenilcetonuria, la alcaptonuria y albinismo, la falta de la enzima interfiere con la secuencia normal de reacciones.

Los genes sufren cambios llamados mutaciones, lo que da por resultado alteraciones de los productos génicos, y por lo tanto, del tipo de proteína sintetizada. (Karp, 1987)

4.6.2. NATURALEZA QUIMICA DEL GEN

COMPOSICION QUIMICA DE LOS CROMOSOMAS.

Los cromosomas son los portadores o acarreadores del material genético y para saber exactamente la naturaleza química del gen es necesario, el análisis de la composición química de los cromosomas.

Los cromosomas están constituidos por dos partes principales.: DNA y protefina. La protefina, a su vez, está compuesta por moléculas pequeñas, muchas de ellas son: Histonas, y probablemente sirven para plegar o empaclar de algún otro modolas bandas de DNA hasta tamaños adecuados. Por otra parte, las proteínas cromosómicas no histónicas son componentes importantes del sistema regulador genético, las cuales actúan como activadores, inhibidores y enzimas.

Experimentos recientes han demostrado que el DNA de un cromosoma particular está distribuido en una espiral doble larga, y que los genes están unidos extremo contra extremo entre sí, en ésta espiral para formar una s6la molécula cargada de DNA. Dicha molécula tiene un peso molecular aproximadamente de 60 millones, si se extendieran en línea tendría aproximadamente 7.5 cm de largo, es decir, varios miles de veces el diámetro de su propio núcleo; pero los experimentos indicados que ésta espiral doble larga está alejada o enrollada como un resorte, gracias a sus enlaces con las moléculas de histona.

LA duplicación de los cromosomas se produce como resultado de la duplicación de las espirales dobles del DNA. Cuando la nueva espiral doble se separa del espiral original lleva con ella

parte de las proteínas viejas o se combina con nuevas proteínas para formar un segundo cromosoma.

Cada célula humana contiene 46 cromosomas distribuidos en 23 pares. En general, los genes de los dos cromosomas de cada par son idénticos o casi idénticos entre sí, por lo que suele decirse que los genes diferentes se encuentran por pares; aunque no ocurre así en ocasiones. Sin embargo, lo más importante es que los 23 cromosomas son de un tipo diferente y reconocible, es decir, se puede reconocer en base a su tamaño y forma. Se encuentran once pares de cromosomas identificables y un cromosoma adicional; llamado cromosoma accesorio, que parece no tener pareja (Karp, 1987).

4.7. GENOMA EUCARIONTE

La complejidad cinética agregada es un reflejo de que las difieren tres secuencias de nucleótidos en una solución de DNA

preparada a partir de un organismo superior, puede llegar a presentarse a concentraciones marcadamente diferentes. Por lo general, se reconocen tres clases de fragmentos de DNA. Estas tres clases se distinguen por su velocidad de reasociación, la cual refleja el número de veces que repite dentro de ésta población la secuencia de nucleótidos. A mayor número de copias de una secuencia en particular en el genoma, mayor concentración y mayor resolución. A las tres clases de cinética se les denominan fracción altamente repetitiva, fracción moderadamente repetitiva y fracción no repetitiva.

4.7.1. SECUENCIAS DE DNA ALTAMENTE REPETITIVAS

La fracción altamente repetitiva, se define como la consistencia de secuencias presentes en por lo menos 10 (exponente) copias por genoma, constituye aproximadamente el 10% de DNA total. Puede variar la longitud de secuencias altamente repetiti-

vas, fluctuando desde dos hasta varios miles de nucleótidos. Las secuencias más cortas se localizan en racimos por la secuencia determinada repitiéndose una y otra sin interrupción. En muchas especies, la composición de bases de éstas secuencias de fragmentos altamente repetitivos es diferente a la mayor parte del DNA que contiene las secuencias de fragmentos. La función de las secuencias altamente repetitivas se desconoce, pero se ha sugerido que interviene en el apareamiento de los cromosomas o en la recombinación genética en la meiosis.

4.7.2. SECUENCIAS MODERADAMENTE REPETITIVAS

La fracción moderadamente repetitiva, varía del 20 al 80% del total, dependiendo del tipo de organismo, incluye secuencias que se repiten en grado variable dentro del genoma. Las secuencias que reasocian ésta fracción pueden fluctuar entre varios miles de copias disminuyendo hasta aproximadamente 10.

Se piensa que estas fracciones moderadamente repetitivas pueden tener una función reguladora, mientras que la gran mayoría de ellas puede carecer de una función determinada. Incluidos dentro de ésta fracción están los genes causantes de la producción del RNAt, del RNAr; así como de los que codifican para un grupo importante de proteínas cromosómicas, las histonas. Es esencial, que los genes que codifican el RNAr del RNAt están presentes en gran cantidad puesto que éstos RNA se necesitan en cantidades importantes y su síntesis no se beneficia del paso de su amplificación extra, utilizado por los genes que codifican la proteína en los cuales el RNA puede alternar como molde para la síntesis de numerosos polipéptidos.

4.7.3. SECUENCIAS DE DNA NO REPETITIVAS

La fracción restante de DNA se compone de secuencias de nucleótidos que se reasocian con una cinética que indica que se encuentra presente desde una hasta unas cuantas copias por genoma. La fracción no repetitiva contiene la mayor cantidad de información genética. Incluida en la fracción no repetitiva está la secuencia de DNA que codifica a toda las proteínas diferentes de las histonas.

Los genes estructurales; es decir, los que codifican a los polipéptidos, son miembros típicos de una familia pequeña relacionada, conocida como familia multigénica. Esto es cierto para las globinas, actinas, interferones, tubulinas, numerosas enzimas, proteínas de almacenamiento de las plantas, etc., y es posible que solo unas cuantas proteínas se han codificadas por genes no repetitivos. Es decir, presente en una sola copia por genoma.

4.8. ORGANIZACION DEL GENOMA

Se sabe que una gran fracción del genoma eucarionte se organiza de manera que las secuencias repetitivas y no repetitivas se alternan entre sí. En la mayoría de los organismos eucariontes, el genoma está formado por DNA en el que están dispersos segmentos cortos de secuencias repetitivas junto con segmentos más largos no repetitivos en éste patrón de "períodos cortos de interdispersión". Las secuencias no repetitivas tienen un límite en promedio de 300 a 600 pares de bases de longitud, mientras que las no repetitivas fluctúan entre 800 a 2 000 pares de bases.

4.8.1. TRANSPOSICION Y TRANSFERENCIA DE GENES

La existencia de familias dispersas de todos los miembros de secuencias repetitivas, sugieren que los segmentos de DNA puedan ser capaces de movilizarse de un cromosoma a otro. Los citólogos, mencionan que se rompen fragmentos de cromosomas, este tipo de fenómenos puede explicar como las copias de una secuencia en particular llegan a quedar distribuidas entre diferentes cromosomas. Sin embargo; estudios recientes muestran que puede provocar otro tipo de fenómeno.

Algunos segmentos del genoma pueden ser capaces de "brincar" con facilidad y rapidez de una posición a otra, sin ir acompañados de un cambio apreciable en estructura del cromosoma. Este fenómeno, conocido como transposición.

Todos los elementos intercambiables comparten ciertas propiedades básicas, las cuales parecen tener un importante papel en la capacidad de estos segmentos de DNA, para insertarse en diferentes sitios dentro del genoma.

1. Cada elemento intercambiable posee una longitud definida.

2. La secuencia de un extremo está relacionada con la frecuencia de extremo opuesto.

3. Si se compara la secuencia de nucleótidos en la región del DNA antes y después de la inserción de un elemento intercambiable, es evidente que la integración del elemento crea una pequeña duplicación en el DNA blanco en el sitio de la inserción. En cualquier sitio en donde se encuentre una reproducción (copia) de la secuencia de una copia, los pares de bases preceden al elemento siempre, constituyen una repetición directa de los pares de bases que siguen a éste elemento (Karp, 1987).

F) INTERACCION TUMOR-HUESPED

Dentro de las características clínicas que conforman el síndrome paraneoplásico, encontramos las endocrinopatías, en el caso de tumores hormonosectores (como hipoglucemia, hiponatremia, policitemia, hipercalcemia, etc.); algunos trastornos nerviosos y musculares (miastenia y alteraciones en el SNC y SNP), trastornos dermatológicos, hematológicos y vasculares, y en el caso de cánceres avanzados caquexia, la cual, consiste en la pérdida de peso, anemia y emaciación progresiva, así como un cuadro de inmunosupresión.

Por lo que se refiere al comportamiento del tumor y la respuesta del huésped, tenemos que los neoantígenos tumorales de superficie celular desencadenan reacciones inmunitarias mediadas por células y humorales en el huésped. Se supone que la inmunidad mediada por células es la defensa más importante. Por lo menos hay 4 categorías básicas de células efectoras.

1) Linfocitos T, dependen del timo, citotóxicos específicamente sensibilizados, que conocen por contacto antígenos específicos en la superficie de la célula blanco.

2) Células mortíferas (M), neutrófilos y macrófagos, todos los cuales poseen receptores Fc que pueden presentar interacción con anticuerpos IgG ligados a células tumorales blanco para destruirlas por citotoxicidad celular que depende de anticuerpo (CCDA).

3) Macrófagos activados o armados, pueden participar en la destrucción de células tumorales. El armado puede ser específico o no específico. Resulta armado específico de absorción por el macrófago de un factor citófilo ("factor específico de armado del macrófago"), elaborado por linfocitos T sensibilizados. Los macrófagos armados son capaces de matar células tumorales a las cuales se han sensibilizado las células T, pero carecen de efecto sobre otras células neoplásicas.

4) Las células mortíferas naturales (MN) tienen la capacidad de producir lisis de células malignas con poco efecto sobre la mayor parte de las células normales. Se han identificado células

MN en huéspedes que no poseen tumor y que poseen tumor y pueden explicar parte de la citotoxicidad tumoral atribuida antes de reacciones inmunitarias específicas mediadas por células.

Se han identificado en el suero de animales y humanos con tumor, que poseen anticuerpos antitumor y brindan el revestimiento de anticuerpo y por activación del complemento pueden causar lisis de células tumorales mediadas por complemento. Por otra parte, un mecanismo humoral de destrucción de células tumorales, es la elaboración de linfotoxinas por células T sensibilizadas. Las linfotoxinas pueden ser producidas por mitógenos inespecíficos, que actúan contra diversas células en cultivo normales y malignas (Fougereau, 1984).

Hay pruebas de que por lo menos algunas neoplasias clínicas producen reacción inmunitaria. Algunos tumores presentan infiltración por células inmunocompetentes y pueden aparecer cambios reactivos en ganglios linfáticos de drenaje. En algunos casos la concentración de anticuerpos guarda relación con el progreso o la regresión del tumor.

Se han identificado factores bloqueadores en el suero del huésped que poseen tumor, que pueden ser antígenos solubles relacionados con tumor, anticuerpos complejos antígeno-anticuerpo y otros factores no inmunológicos. La sola presencia de reacción inmunitaria no puede equipararse a reacción antitumoral.

Despertó gran entusiasmo la potencialidad de la inmunoterapia en cánceres, dando algunos enfoques como:

- 1) activación de macrófagos y células MN por agentes de BCG (*Corynebacterium parvum* y levamisol).
- 2) Inmunización activa específica con antígeno-tumoral.
- 3) Acrecentamiento de la inmunogenicidad de las células tumorales por tratamiento con neuraminidasa para desenmascarar antígenos.
- 4) Inmunización pasiva con células linfoides inmunitarias.

Se usó principalmente en el tratamiento de leucemias, linfomas malignos, sarcomas, tumores de S.N.C. y melanomas malignos. En algunos casos se ha informado de beneficio y en otros no ha habido beneficio alguno. Solo se puede deducir que, la inmunoterapia se está estudiando, pero no se ha comprobado como la terapéutica eficaz.

Las reacciones inmunitarias no erradican las neoplasias establecidas y la vigilancia inmunológica es más frecuente en pacientes con cáncer y con estados de inmunodeficiencia espontáneos o provocados. Un dato que apoya la vigilancia inmunológica es que los agentes carcinógenos producen cánceres más fácilmente, cuando se ha tratado previamente con regímenes inmunosupresores. También, la aparición de cánceres en humanos no invalida la vigilancia inmunológica, pues cualquiera de los siguientes mecanismos pudiera explicar el posible escape.

5. ESCAPE SOLAPADO

En etapa inicial, el pequeño número de células tumorales antigénicas quizá no sea un desafío inmunológico suficiente y la masa se tornaría muy voluminosa para ser determinada por la reacción inmunitaria del huésped, tal fenómeno se describirá con detalle más adelante (Margni, 1989).

5.1. INMUNOSUPRESION

Los pacientes con cáncer por diversos motivos, tal vez no son capaces de producir reacción inmunitaria eficaz.

1. Se ha comprobado que con el envejecimiento disminuye la competencia inmunitaria.

2. Las células T supresoras pudieran tornarse más activas o abundantes en éstos pacientes.

3. En huéspedes que albergan cáncer se han identificado "globulinas inmunorreguladoras" específicas que inhiben las respuestas mediadas por células.

5.2. DESCAMACION DE ANTIGENOS

Las células neoplásicas presentan descamación de antígenos tumorales de superficie, lo cual disminuye su antigenicidad, además pudiera actuar como factores bloqueadores.

5.3. MODULACION DE ANTIGENOS

Como reacción a la inmunidad tumoral, los antígenos de superficie pudieran reducir de número a tornarse envueltos o englobados, Como alternativa, al ocurrir progreso tumoral, pudieran surgir continuamente nuevas clonas de antígenos, lo que escaparía a la respuesta inmunitaria establecida (Fougereau, 1984).

5.4. FACTORES BLOQUEADORES SERICOS

Ya se han mencionado como mecanismos que puede inhibir o bloquear la respuesta inmunitaria.

5.5. INCAPACIDAD GENETICA PARA REACCIONAR

El paciente pudiera ser incapaz de reaccionar a los antígenos tumorales a causa de falta de genes de respuesta inmunitaria adecuados como alternativa, los antígenos pudieran ser lo más semejantes a los antígenos normales de histocompatibilidad para no ser reconocidos como "ajenos".

Tal vez, las neoplasias espontáneas no posean antígenos específicos de tumor. Además, la mayor parte de los tumores que aparecen en los pacientes de inmunodeficiencia o inmunosupresión

son de origen linfoide. Se afirma que no son neoplasias malignas verdaderas, sino proliferaciones linfoides ingobernadas relacionadas con la pérdida de algún mecanismo inmunorregulador (Holtzman y cols., 1986).

G) SISTEMA INMUNE: PROCESOS DE DEFENSA

Sabemos que el humano y los animales poseen dos sistemas de protección, las defensas naturales y las defensas adquiridas. Las defensas naturales bloquean al microorganismo cuando por primera vez penetran a los tejidos, simultaneamente, las células circulantes conocidas como linfocitos, al estar en contacto con el microorganismo invasor reconocen esta infección y responden formando sustancias capaces de neutralizar la acción nociva del microorganismo. Estas sustancias se conocen como anticuerpos y constituyen el sistema de defensa adquirido el cual referiremos como SISTEMA INMUNE.

7. LAS DEFENSAS NATURALES

La médula ósea, además de ser el órgano donde se producen los globulos rojos produce varios tipos de células incoloras que conocemos como leucocitos; los cuales se clasifican por la presencia o ausencia de granulos citoplasmaticos: las que tienen citoplasma granular son de tres tipos:

Neutrofilos, que se encargan de la fagocitosis; eosinófilos, que tienen su participación en las reacciones alérgicas; basófilos, cuya característica principal es su alto contenido en histamina y heparina.

Los leucocitos no granulares son los linfocitos, que son los elementos responsables del reconocimiento inmune y los monocitos células que posteriormente se diferencian en macrofagos, los cuales colaboran en la respuesta inmune.

La sangre circulante es entonces una suspensión densa de celulas, la mayor parte de las cuales son globulos rojos, portadores de oxígeno suspendido en el plasma, en menor proporción existen circulando leucocitos. Estas células son uno de los

principales actores en el proceso de reacción inflamatoria. La participación de los neutrofilos en la inflamación consiste en los siguientes pasos: en primer lugar se adhieren a la pared capilar más cercana a la zona infectada y en seguida, mediante un proceso de locomoción cruzan la pared del capilar atraídos hacia los microorganismos mediante el mecanismo de quimiotaxis; al alcanzar el sitio de invasión bacteriana los neutrofilos capturan a los microorganismos mediante el proceso de fagocitosis, los eosinofilos fagocitan de manera similar a los neutrofilos. Por lo tanto, el proceso de defensa natural consiste en un incremento en el afluente; que se manifiesta por la inflamación, constituida principalmente por un reclutamiento de células fagocíticas, los leucocitos granulares, los cuales participan en el exterminio de los microorganismos (Margni, 1989).

7.1. LAS DEFENSAS ADQUIRIDAS O RESPUESTA INMUNE

El otro tipo de leucocitos no granulares, los linfocitos, son unas células pequeñas de un núcleo redondo relativamente grande en proporción a su escaso citoplasma. Los linfocitos existen en la glándula del timo, bazo, ganglios linfáticos, así como en la circulación. Grandes acúmulos de ellos se localizan en numerosas zonas situadas alrededor del tracto digestivo, en las amígdalas y las vegetaciones adenoideas que están situadas por debajo de la membrana que tapiza la garganta. Estas células trabajan en el proceso de reconocimiento de los microorganismos invasores desarrollando una acción defensiva contra ellos, proceso que conocemos como respuesta inmune (el término inmune, del latín *immunis*, que significa lo que está exento de gravámenes o penas, y también implica, la resistencia al ataque de un agente enemigo) (Bowry, 1980). Es decir, la inmunología es el estudio de los procesos por los que el organismo, rodeado por un medio externo contaminado, se defiende y mantiene la estabilidad.

de su medio interno contra la invasión de elementos "extraños" y la mutación o el desarrollo de células o productos celulares indeseables dentro de sí (Bowry, 1980).

Una de las respuestas biológicas más importantes y complejas originadas por los receptores de superficie está formada por los anticuerpos.

Para comprender más fácilmente ésto, se hará una revisión de las células que participan en el SISTEMA INMUNE.

Hay dos tipos de linfocitos, los T y los B que se encuentran dentro de los tejidos linfoides (nódulos linfáticos, bazo, timo, médula ósea, etc.). Estas células son causantes de la producción de moléculas de anticuerpos. Estos dos linfocitos tienen función inmunológica diferente. La respuesta humoral más estudiada está mediada por moléculas de anticuerpos disueltas en la sangre; y se conocen con el nombre de inmunoglobulinas, las cuales son secretadas por las células plasmáticas, siendo un producto terminal altamente diferenciado de los linfocitos B.

La respuesta por inmunoglobulinas es también conocida como respuesta humoral; básicamente, la inmunidad humoral se encuentra dirigida contra infecciones virales y bacterianas, cuando éstos agentes están presentes en su fase extracelular de su ciclo infectivo.

A diferencia de los linfocitos B, cuya función inmune está básicamente dada por la secreción de anticuerpos de linfocitos T participan directamente en una gran variedad de interacciones intercelulares sumamente específicas, ya que pueden actuar como "células asesinas" destruyendo los parásitos invasores, como célula huésped que contiene virus intracelulares, o controlar infecciones micóticas, también, causan destrucción durante los trasplantes (Fougereau, 1984; Karp, 1987).

7.2. LA INMUNIDAD HUMORAL

La recuperación de la enfermedad mediante la respuesta inmune se atribuye en parte a los anticuerpos, que aparecen en la circulación sanguínea en respuesta a una infección. Debido a que los anticuerpos o inmunoglobulinas son de primordial importancia con respecto a la recuperación de la salud e inmunidad, es

esencial, conocer en detalle la estructura química de las inmunoglobulinas y las bases físicas y químicas de su especificidad hacia el microorganismo o antígeno, por lo tanto, tenemos que los anticuerpos son proteínas sintetizadas y secretadas por las células plasmáticas para responder al estímulo antigénico. Las inmunoglobulinas son glucoproteínas formadas por cuatro cadenas de polipéptidos. Desde el punto de vista estructural todos los anticuerpos son inmunoglobulinas, pero, desde el punto de vista funcional, no es igual, ya que no todas las inmunoglobulinas actúan como anticuerpos, es decir, los anticuerpos son las proteínas del suero que corresponden a las inmunoglobulinas. Estas moléculas poseen un sitio de unión exclusivo hacia una porción química del antígeno. Los antígenos son sustancias que al inyectarlas a un animal provocan el igual que las toxinas, los virus y las bacterias, la aparición de moléculas modificadas de inmunoglobulinas, que son los anticuerpos que se unen con el antígeno formando un complejo molecular de anticuerpos-antígeno (Margni, 1989; Barret, 1991).

7.2.1. ESPECIFICIDAD DE LA UNION DEL ANTICUERPO

Los microorganismos son elementos celulares de estructura muy complicada, lo que hace difícil identificar sus sitios químicos por donde se ensambla el anticuerpo para neutralizar su efecto nocivo, pero sabemos que existe un fenómeno en el cual un anticuerpo no puede unirse con cualquier otro antígeno, ya que sólo lo hará con aquel para el cual fué constituido, debido a que los anticuerpos se unen con el antígeno, através de sus cavidades combinantes, a ésto se le conoce como especificidad. Esta interacción, depende de la arquitectura tridimensional de ambas moléculas, permitiéndoles un ensamble estrecho entre el sitio combinante del anticuerpo o el determinante antigénico, el cual, es una porción destacada de la molécula del antígeno.

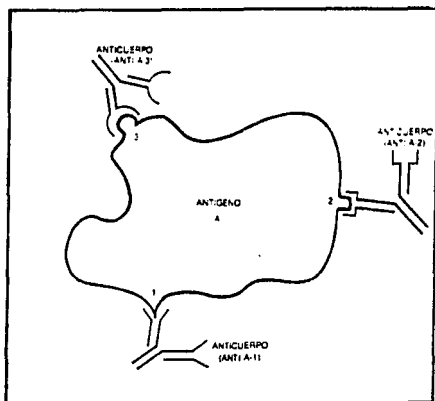


Fig.(10) Complejo inmune antígeno-anticuerpo. El esquema representa los diferentes determinantes antigénicos (1,2 y3) de una molécula reaccionando con anticuerpos de diferentes especificidades (A1,A2 y A3). (Tomado de J. Calderon, 1984. FISILOGIA III, INMUNOLOGIA. CECSA. pp. 25).

Existen en las proteínas y polisacáridos varios tipos de organización estructural reconocibles por el sistema inmune. Se ha demostrado que los anticuerpos reconocen la estructura química de una molécula antigénica, es decir, que el anticuerpo detecta la orientación y magnitud de los grupos químicos del determinante antigénico; así por ejemplo, distinguen entre la configuración química de D o L de un aminoácido en un polipéptido, o bien, la presencia o ausencia de un grupo químico en la molécula del antígeno. Si nos imaginamos la gran variedad de las estructuras químicas que constituyen a los miles de antígenos que tenemos en el medio ambiente, y hacia los cuales nuestro sistema inmune es capaz de generar anticuerpos específicos cuando estas moléculas extrañas penetran a nuestro organismo, se cree que en los linfocitos de cada individuo, humano o animal, debe de existir un código de información genética suficiente para diseñar y construir los anticuerpos para cada uno de ellos (Bowry, 1980; Barrett, 1991).

7.2.2. LA INMUNOGENECIDAD DE LOS ANTIGENOS

Para que un antígeno sea capaz de inducir respuesta inmune en un animal, se requieren tres factores dependientes del antígeno: 1). Que el antígeno sea extraño al organismo, 2). Que el antígeno tenga un peso molecular mayor de 25000 daltons, y 3). Que el antígeno tenga cierto grado de complejidad química. cuando nos referimos a que el antígeno debe ser extraño al organismo queremos indicar que el antígeno es estructuralmente diferente a las moléculas del individuo que es inmunizado, por lo que respecta al tamaño de la molécula antigénica, esta deberá de ser mayor de 25000 daltons o estar formado por un mínimo de 25 aminoácidos, compuestos de menor peso molecular no son capaces de inducir anticuerpos, como un ejemplo de esto, son la mayoría de los medicamentos que tomamos frecuentemente, los cuales tienen un peso molecular aproximado de 200-2000 daltones, los virus y las bacterias están constituidos por centenares de proteínas y glucoproteínas con pesos superiores a los 13000 daltones cada uno. Cuando compuestos de bajo peso molecular se conjugan a una pro-

teína inmunogénica sí se observa inducción de anticuerpos contra estos haptenos. Una molécula antigénica debe poseer cierto grado de complejidad química como requerimiento para inducir respuesta inmune; además de estas condiciones, existe otra en relación, ya no al antígeno sino al individuo que ha invadido, ésta es: la cualidad genética que le permite responder o no a la invasión . En animales de una misma especie se ha determinado que algunos no manifiestan respuesta inmune del antígeno inyectado y ello se puede deber a la falta de información en el código genético o a que la capacidad de expresión está suprimida, ya que existen células linfoides de propiedades supresoras para ciertos antígenos (Barret, 1991).

7.2.3. RESPUESTA INMUNE PRIMARIA Y SECUNDARIA

Cuando un animal se expone por primera vez con un antígeno, se requieren de cuatro a seis días para que se detecten linfocitos secretores de anticuerpos específicos en los tejidos linfoides, así como, anticuerpos en la circulación cuyos niveles describen una curva en aumento hasta alcanzar un óptimo entre los diez y quince días, descendiendo hasta niveles ínfimos en la siguiente semana. A ésta respuesta se le llama respuesta primaria, y contiene principalmente inmunoglobulinas de tipo M. Si el organismo se vuelve a inmunizar con el antígeno original (reinmunización), en uno o dos días aparecen anticuerpos en la circulación, alcanzando niveles de mayor magnitud que anteriormente. Esta respuesta se llama secundaria y la clase de inmunoglobulina predominante en la respuesta secundaria es la IgG, su nivel permanece más tiempo y desciende lentamente en el curso de dos a tres meses. Se ha demostrado que la razón de la manifestación rápida de la respuesta inmune y de mayor proporción, es la

existencia de linfocitos de memoria inmunológica que se generaron durante la respuesta primaria. Otra característica de la respuesta inmune secundaria es que los anticuerpos tienen mayor energía que los antígenos; la cual, es superior en las inmunoglobulinas que se inducen en las inmunizaciones subsecuentes. De ésta manera, el antígeno expuesto al organismo consecutivamente desempeña una función de estimulador selectivo de aquellos linfocitos que contiene en sus membranas receptores de mayor afinidad por el antígeno. Este incremento en la afinidad es de importancia, porque la eficiencia de la inmunidad depende también de la energía con que interaccionan los anticuerpos con el antígeno para bloquear suficientemente su efecto tóxico al organismo, así como, para destruir a las bacterias y células antigénicas con anticuerpos de mayor calidad (Margni, 1989).

7.2.4. ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS ANTICUERPOS

La unidad básica de los anticuerpos consiste en cuatro cadenas de aminoácidos o polipéptidos, de los cuales dos tienen una longitud de 446 aminoácidos y son idénticas entre sí; el otro par es de 214 aminoácidos. Las cadenas largas se denominan H y las cortas L. El sitio de unión para el antígeno está formado por los primeros 110 aminoácidos a partir de la región aminoterminal de los polipéptidos H y L de la inmunoglobulina, por lo que la unidad tetrapolipéptídica del anticuerpo posee dos sitios de unión, la presencia de estos sitios activos tienen la ventaja de formar agregados de antígenos cuando se unen a ellos entre las cadenas, lo cual propicia su captura por las células fagocíticas que forman parte del sistema inmune.

Cada cadena H pesa 50 000 daltons, en tanto que las L pesan 25000. Estas cadenas de aminoácidos contienen de dos a cuatro plegamientos a manera de asa cerrada por las uniones químicas conocidas como puentes disulfuro o cisteínas. La longitud de cada asa polipeptídica es de 55 a 75 aminoácidos.

Si se fragmentó parcialmente y una molécula del anticuerpo con la acción de las enzimas proteolíticas, por ejemplo, la

papaína, resultando fragmentos llamados Fab; los cuales tienen el sitio de unión para el antígeno, y un fragmento Fc (fracción cristalizante) que corresponde a la región carboxilo terminal de las cadenas H.

Este fragmento Fc corresponde al sitio donde se unen y se activan las proteínas del complemento, las cuales son un conjunto de enzimas proteolíticas que se encuentran en la circulación y cuya función se dispara cuando reaccionan con ésta reacción de los anticuerpos unidos al antígeno. También, a través del Fc los antígenos se unen a la membrana de algunas células que contienen receptores para el Fc, resultando de ello una activación de varias funciones de esas células que participan en la expresión del fenómeno inmune (Barret, 1991).

7.2.5. SITIO ACTIVO DEL ANTICUERPO

Una de las regiones más interesantes de la estructura de las inmunoglobulinas es el llamado sitio activo del anticuerpo, que si bien parece relativamente pequeño en comparación con el resto de la inmunoglobulina, realiza la importantísima función de la especificidad inmunológica. Este sitio está formado por segmentos de las cadenas L y H del extremo aminoterminal. Su extensión abarca 110 aminoácidos en cada cadena, y los aminoácidos que lo constituyen son variables, mientras que en el resto de la molécula son constantes en su ubicación. La cavidad estructurada por éstas regiones variables es el sitio activo del anticuerpo. En su interior protruyen repliegues de los dos polipéptidos, en cuyas crestas existen una alta frecuencia de variación en las clases de aminoácidos, cuando éstos se comparan entre una molécula de anticuerpo a otro. Estas regiones hipervariables son las responsables de la íntima asociación complementaria con el determinante antigénico, por lo que ahí reside la especificidad de los anticuerpos.

7.2.6. FORMACION DE COMPLEJOS ANTICUERPO-DETERMINANTE ANTIGENICO

La observación con microscopio electrónico ha permitido conocer la ultraestructura de los anticuerpos y su interacción con el antígeno. Los investigadores Valentine y Green diseñaron un compuesto químico de cadena de tres carbonos con dos grupos dinitrofenilamino ubicados en sus extremos, formando así un hapteno de dos valencias. Este hapteno lo utilizaron para investigar su unión con los anticuerpos específicos. Las fotografías con microscopio electrónico de los anticuerpos unidos de los haptenos muestran formas anulares con prolongaciones hacia afuera mostrando que los anticuerpos son moléculas flexibles. La flexibilidad en el centro de la molécula se debe a cierta estructura conocida como "bisagra", que permite la apertura de los brazos que contienen el sitio activo, de acuerdo con la distancia de los determinantes antigénicos que se unen al anticuerpo (Margni, 1989).

7.2.7. RECONOCIMIENTO ANTIGENICO POR LOS RECEPTORES DE LA MEMBRANA DE LINFOCITOS

Los linfocitos B al interactuar con el antígeno por medio de las moléculas receptoras específicas, localizadas en su membrana plasmática, las cuales se tratan de inmunoglobulinas receptoras para el antígeno que están ensambladas en su membrana, las cuales son afines y específicas a los anticuerpos que secretan estas células.

La mayor parte de los linfocitos tienen en su membrana inmunoglobulinas de la clase M o D y existen alrededor de 100 000 anticuerpos receptores de la membrana de cada linfocito. Cuando el antígeno se une al anticuerpo receptor de la membrana del linfocito se producen varios fenómenos en la superficie celular, como es su desplazamiento hacia un polo de la célula, y además ocurren cambios en el citoplasma celular ésta interacción es indispensable para inducir la respuesta inmune.

7.2.8. TIPOS DE INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas contienen dos clases de cadenas L que son kappa y lambda, su diferencia consiste en el ordenamiento y sucesión de los aminoácidos que las constituyen. Existen cinco clases de cadenas H designadas con las letras griegas (alfa, beta y gamma), las cuales son homólogas en cada anticuerpo por lo que resultan cinco clases de inmunoglobulinas (Ig) correspondientes a las cadenas H, y se denominan con las letras castellanas correspondientes a las griegas: IgM, IgG, IgD, IgA e IgE. Además, existen

subclases de IgE en algunas de ellas, como en el caso de la IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, cuya diferencia principal consiste en el número de puentes disulfuro que van desde la cadena H a su homóloga H. Todas éstas clases y subclases de Ig se encuentran dentro de la circulación sanguínea.

INMUNOGLOBULINA G. En el humano adulto normal constituye el 75% del total de inmunoglobulinas. Hay cuatro subclases cuyas

proporciones son: IgG1 (65%), IgG2 (20%), IgG3 (8%) e IgG4 (6%); todas tienen dos cadenas H y dos L y pesan aproximadamente 150 000 daltones.

INMUNOGLOBULINA A. Ocupa el 15% del total de las inmunoglobulinas, está formada por dos unidades básicas de cuatro cadenas polipeptídicas unidas al polipéptido llamado J. Se encuentran preferentemente en secreciones salivales, lagrimales, bronquiales, mucosas nasales y a lo largo del tracto digestivo.

INMUNOGLOBULINA M. Forma el 10% de las inmunoglobulinas, estructuralmente es un pentámero con cinco unidades tetrapilipeptídicas, lo que le origina que tenga 10 sitios combinantes, se encuentra en las respuestas inmunes primarias. También se le encuentra formando parte de la membrana en los linfocitos B cuya función es ser receptor para el reconocimiento del antígeno por el linfocito, a diferencia de sus moléculas homólogas circulantes, esta estructura receptora es de sólo cuatro polipéptidos con dos sitios combinantes.

INMUNOGLOBULINA D. Se encuentra en circulación en proporción de 0.2%, es muy frágil, ya que se degrada por las las enzimas proteolíticas de la circulación, y también forma parte de la membra-

na de los linfocitos B como receptor para el reconocimiento inmune.

INMUNOGLOBULINA E. Está Ig es de gran importancia en la reacción alérgica, ya que al interactuar con el antígeno, tiene la capacidad de unirse a la membrana de la célula cebada induciendo la liberación de histamina. Además, es la de menor concentración y de menor tiempo de vida en circulación.

CLASES DE ANTICUERPOS EN LA CIRCULACIÓN

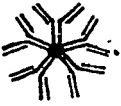

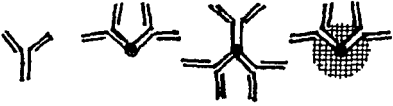


INMUNO- GLOBULINA	ESTRUCTURA
IgM	
IgG	
IgA	
IgD	
IgE	

Fig. (11) Estructura de las inmunoglobulinas. La unidad básica funcional del anticuerpo consiste en 2 cadenas H y L. Las macroglobulinas son múltiplos de esta unidad. (Tomado de J. Calderon (1984) Fisiología III, Inmunología. CECSA pp.39).

7.3. EL SISTEMA DE COMPLEMENTO

El sistema de complemento esta formado por una serie de proteínas diferentes que actúan cuando un anticuerpo se une al antígeno, siendo el responsable de la destrucción de una gran variedad de células como bacterias y parásitos invasores, así como las células del propio organismo que han sido infectadas por virus y células tumorales.

El sistema de complemento está formado por 9 proteínas séricas diferentes, que al interactuar con el anticuerpo unido a los antígenos de la membrana celular, formando complejos proteicos activos que desempeñan múltiples funciones biológicas.

El sistema de complemento se encuentra en el suero en una razón del 10% de las globulinas séricas humanas (3.5 mg/ml de suero). Estas proteínas al ser activadas reaccionan en forma de cascada, originando una gran cantidad de sustancias biológicas activas que terminan en la lisis de las células marcadas por los anticuerpos. La cascada del complemento puede ser activada por múltiples sustancias, la más importante es el complejo inmune o

la inmunoglobulina agregada . Existen dos vías de activación: la vía clásica (anticuerpo- antígeno) y la activación alterna (sistema de la properdina), produciendo así sustancias capaces de desencadenar una serie de conversiones enzimáticas que constituyen la fase ejecutora del complemento originando la lisis celular (Fougereau, 1984). En la activación clásica o directa, sustancias como la IgG o IgM, plasmina, calicicreína, tripsina, etc. reaccionan con el primer componente del sistema (C1) para activar toda la serie de reacciones , la vía alterna es activada por el desdoblamiento del C3, esto puede ser originado por la exposición a exotoxinas bacterianas, cimonasas (pared celular de las levaduras), etc. sin los pasos previos a la activación. Otras vías de activación incluyen la properdina, la descomposición del C5 por tripsina o enzimas lisosomales.

El tercer componente del complemento C3 desempeña un papel importante en la amplificación , cuando se ha formado un sólo complejo enzimáticamente activo de C4 y C2, gran número de moléculas de C3 pueden ser desdobladas, además, C3 y C4 pueden ser activadas y desencadenar la reacción ya sea en forma directa o indirecta. El sistema de complemento pueden originar una gran cantidad de moléculas de acción biológica variable como: elevar

la fagocitosis, iniciar la lisis de las células previamente marcadas por el anticuerpo, reacciones de hipersensibilidad como la anafilaxia, favorecer la adherencia inmune, opsonización, etc.

Por lo tanto, se dice que la acción biológica del complemento es "el resultado de las reacciones concertadas entre sus componentes individuales que conducen al proceso de la inflamación, mediante el cual se facilita la localización y la destrucción del agente infeccioso", es decir, el sistema de complemento actúa como un amplificador y efector de la respuesta inmune (Bowry, 1980; Fougereau, 1984, Margni, 1989).

7.4. LA INMUNIDAD CELULAR

Anteriormente se mencionó que hay dos formas de respuesta inmune, mediante las células T y B, también se dijo que las células B corresponden a la inmunidad humoral; por lo que respecta a las células T y los linfocitos timodependientes diremos que participan en la respuesta inmune de tipo celular, es decir, sus resultados dependen de las células linfoides destructoras (Killer), derivadas de las células T y de los macrófagos reclutados y activados por las células T inmunes (Heberman y cols., 1981; Margni, 1989).

7.4.1. CELULAS RESPONSABLES DEL RECONOCIMIENTO INMUNE

Las células T y B tienen receptores de membrana para reconocer los antígenos, aunque se desconoce la naturaleza exacta de éstos, se cree que son subunidades 75 de IgM, o que se trata de estructuras de la superficie celular controladas genéticamente (gen de respuesta inmune), localizan los genes de histocompatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos (HLA).

Estas dos clases de linfocitos (T y B) que constituyen el sistema inmune, los pueden identificar por los rasgos de las moléculas que forman parte de su membrana celular. De este modo, los receptores de los linfocitos B son inmunoglobulinas y los T son de otra estructura molecular, además presentan proliferación.

Cuando las células T son estimuladas por el antígeno específico, dejan de circular y se conglomeran en las regiones timodependientes de los tejidos linfoides solicitando, donde sufren una transformación blástica, para pasar a continuación a una fase de proliferación y maduración; los primeros productos de esta proliferación y maduración células grandes y medianas, altamente

citotóxicas, las cuales no pueden dividirse o madurar más, es decir, son células finales, que una vez que cumplen su misión mueren. Pero, los últimos productos de la proliferación y maduración son linfocitos pequeños de leve toxicidad, pero que al ser estimulados por el antígeno se dividen y diferencian en células más tóxicas (células de memoria). Estas células pueden dañar a sus objetivos al estar en contacto con ellos y lesionar la membrana celular, este tipo de respuesta inmune se considera como secundaria, la cual se caracteriza por ser más rápida y eficaz (Margni, 1989).

7.4.2. PARTICIPACION DE LOS MACROFAGOS EN LA RESPUESTA INMUNE

Los vertebrados, además de poseer células con capacidad de reconocimiento en la respuesta inmune posee células fagocíticas llamadas leucocitos granulares y macrófagos. Los macrófagos tienen su origen en la médula ósea y se les encuentra circulando dentro del torrente sanguíneo, dentro de la sangre se conocen como monocitos; pero, al entrar a los tejidos toman la forma

definitiva de macrófagos. Estas células además de participar activamente en los procesos inflamatorios, tienen gran actividad en la respuesta inmune (Robbins, 1989).

Aunque los macrófagos no producen anticuerpos, participan en la respuesta inmune capturando bacterias, virus y proteínas; fagocitando y digiriendo estos elementos dentro de su citoplasma rico en enzimas lisosomales.

Su acción directa en la respuesta inmune se inicia cuando es estimulado por las múltiples linfocinas, originadas de los linfocitos T y B. Estas moléculas solubles pueden activar y aumentar su capacidad fagocítica en primera instancia, pero, posteriormente inhiben su acción, actuando a manera de reguladores en la respuesta inmune. También el fenómeno de la inflamación es en gran parte, el resultado de la acción de varias sustancias flogísticas producidas por los macrófagos que se secretaron en la zona de infección, producto de la estimulación de los linfocitos T inmunes al reconocer la presencia del microorganismo, así, tenemos que la inflamación inmune que resultó de la participación de los linfocitos T y los macrófagos es una forma de expresión de la inmunidad celular (Margni, 1989).

Por lo tanto, se establece que el proceso de reconocimiento

y respuesta inmune consiste en la participación concentrada de tres tipos celulares: los macrófagos (responsables de la captura y presentación del microorganismo antigénico para su reconocimiento), linfocitos T (vigilantes responsables del reconocimiento del cuerpo extraño, las cuales proliferan y producen una gran cantidad de sustancias químicas llamadas linfocinas que actúan como mensajeros) y los linfocitos B (cuya membrana poseen receptores para unirse al antígeno, ampliando la respuesta inmune o como supresores de los linfocitos T), además, hay otro tipo celular que actúan cuando se trata de una célula tumoral o extraña al organismo, llamada linfocitos T citotóxico.

7.4.3. REGULACION DE LA RESPUESTA INMUNE

Los reguladores de todas las formas de respuesta inmune son los linfocitos T, éstos tienen funciones amplificantes, elevando la producción de anticuerpos y promoviendo selectivamente la síntesis de algunas clases de Ig. Otra clase de linfocitos que tienen efecto opuesto a lo anterior son los linfocitos T supresores, es decir, suprimen la producción de anticuerpos de un anti-

geno específico, aún no se conoce el sitio de acción de éstos linfocitos en la respuesta inmune, también, se cree que éstas células son las causantes del fenómeno de tolerancia inmunológica, es decir, la incapacidad de un organismo de rechazar ciertas sustancias extrañas, lo explicaría en el caso de las células neoplásicas, la tolerancia a ciertos tumores, es decir, que no existe obstáculo para su crecimiento e invasividad, manifestándose como un tumor en progreso (Bowry, 1980).

La intensidad y calidad de la respuesta inmune que se va manifestando durante el período de infección, convalecencia, hasta la recuperación total de la salud es una acción secuencial y equilibrada de los linfocitos amplificadores y supresores.

7.4.4. LINFOCITOS DESTRUCTORES DE CELULAS EXTRAÑAS

Existe una tercera población de linfocitos T, encargada de rechazar del organismo células tumorales, así como a los tejidos injertados que proceden de otro individuo, y se les conoce como linfocitos T citotóxicos. Inicialmente, cuando un grupo de linfo-

citos T, entra en contacto con una célula extraña tumoral o trasplantada, induce una proliferación y diferenciación celular hacia linfocitos T citotóxicos, que tienen menor tamaño que los linfocitos normales, al igual que ellos poseen memoria inmune, es decir, con el segundo contacto con células extrañas idénticas o reconocidas previamente, se produce una respuesta con mayor rapidez que en la primera ocasión.

La acción citotóxica o destructiva sobre una célula tumoral se lleva a cabo en dos etapas: la primera consiste en un contacto estrecho entre las membranas de ambas células, ésta interacción la promueven los receptores específicos de la membrana de linfocitos, permitiendo una adherencia de 5 a 10 minutos seguida por una separación de ellas, la segunda etapa es la desintegración de la célula tumoral, la cual ocurre en varias horas (Margni, 1989).

7.5. INMUNOLOGIA DEL CANCER

Burnet fué el primero en introducir el término de "control inmune", al fenómeno en el cual, el sistema inmune detecta y destruye las clonas celulares anormales en el momento en el que se originan, evitando así su establecimiento y proliferación. Pero, es evidente que este sistema no es del todo eficiente, de ser así, no existiría el cáncer. ¿Cómo es que ésto sucede? En estudios de laboratorio, los animales expuestos a carcinógenos químicos y virales, manifestaban con gran frecuencia inmunosupresión, lo que explicaría que las acciones sumadas de ambos factores contribuyeran a la formación de una neoplasia maligna, por otra parte, la rapidez de la multiplicación celular es mayor que la velocidad de la respuesta inmune en su contra, ya que la respuesta inmune primaria es lenta, logrando el establecimiento del tumor, es decir, es posible controlar únicamente un pequeño número de células anormales, más no así una masa grande (Pitot 1981). Además, se conoce que el tumor produce una gran cantidad

de antígenos tumorales, los cuales, se combinan con los anticuerpos protectores del huésped formando "Factores bloqueadores".

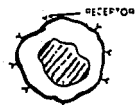
Estos "bloqueadores," inhiben la toxicidad inmunológica de las células malignas, aumentando la producción y circulación del antígeno tumoral en sangre, lo que impide la acción directa sobre las células citotóxicas (Bowry, 1980).

7.5.1. RECHAZO INMUNOLOGICO DE TUMORES

Una reacción inmunológica en contra de un tumor ocurre sólo si hay antígenos extraños, a los de la célula que les dió origen, es decir, que existe la presencia de neoantígenos. La formación de neoantígenos en la célula tumoral, en animales de experimentación, indicó que los cánceres inducidos por cancerígenos químicos provocan la formación de neoantígenos diferentes, no importando que sea el mismo huésped, pero en diferente lugar, más no así en los tumores inducidos por agentes virales determi-

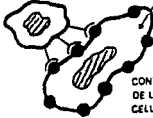
nados, en el que los neoantígenos son iguales independientemente del tejido de origen o de huestped. Lo que significaría que la inmunidad tumoral inducida por virus contra un tumor puede lograrse por medio de vacunación del agente causal o inmunización pasiva de las célula tumorales , más no así en los tumores originados por agentes físicos o químicos; lo que significaría un gran avance en la prevención en los cánceres de origen viral (Rodríguez, 1978, Margni, 1989).

CITOTOXICIDAD POR LINFÓCITOS T



LINFÓCITO CITOTÓXICO

CELULA TUMORAL

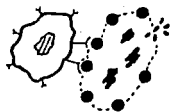


CONTACTO CON LOS ANTIGENOS DE LA MEMBRANA DE LA CELULA TUMORAL

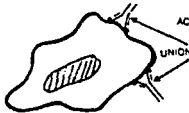
ACTIVACION DEL LINFÓCITO COMO CONSECUENCIA DE LA INTERACCION ESPECIFICA



ACCION DESTRUCTORA ESPECIFICA DEL LINFÓCITO CITOTÓXICO ACTIVADO



DESTRUCCION CELULAR POR ANTICUERPOS Y COMPLEMENTO



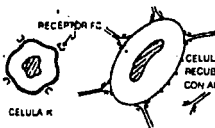
ACTIVACION DEL COMPLEMENTO

UNION DEL COMPLEMENTO



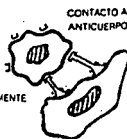
DAÑO A LA MEMBRANA CELULAR

CITOTOXICIDAD POR CELULAS K MEDIADAS POR ANTICUERPOS



CELULA K

CELULA TUMORAL RECUBIERTA SUPERFICIALMENTE CON ANTICUERPOS



CONTACTO A TRAVES DEL ANTICUERPO



DESTRUCCION CELULAR

Fig. (12) Mecanismo de rechazo de las células tumorales por los elementos del sistema inmune. (Tomado de J. Calderon (1984), Fisiología III, Inmunología. CBCSA pp. 65).

7.5.2. MARCADORES TUMORALES

Las macromoléculas originadas en las células cancerosas pueden detectarse por medio de variadas pruebas inmunológicas, como el radioinmunoensayo, la precipitación de agar, o la inmunoelectroforesis cruzada.

Como se mencionó anteriormente, los antígenos son estructuras químicas que pueden ser reconocidas por una respuesta inmune o celular. Un arma utilizada por los inmunopatólogos, es determinar si existen antígenos exclusivos asociados a cánceres humanos, lo que permitiría conocer a los pacientes portadores sus propios tumores como extraños (De vita y cols. 1989), pero cierto número de antígenos se asocian no sólo a tumores, sino también a tejidos no malignos, tal es el caso de los antígenos oncofetales, antígenos asociados a linaje celular, antígenos de diferenciación y antígenos determinantes de histocompatibilidad; los antígenos que no provocan resistencia autóloga al crecimiento tumoral, proporcionan dianas útiles en la detección, monitorización y tratamiento del cáncer. El paciente canceroso se enfrenta a una fuente de

antígenos en constante expansión, ya que a medida que crece el tumor, aumenta la cantidad total de antígenos asociados a él, y de acuerdo a la manera en que el tumor responde al tratamiento, disminuyen en forma proporcional los antígenos, dando de ésta forma una monitorización de la masa tumoral.

Dentro de las aplicaciones de los marcadores tumorales encontramos que sirven como detección (Screening) en personas asintomáticas, así como diagnóstico para determinar las condiciones benignas o malignas, al igual que la monitorización para objetivar el efecto de la terapéutica y detectar recidivas tumorales; como clasificación para escoger el tratamiento y predecir el comportamiento tumoral (pronóstico), así como el estadio y extensión de la enfermedad y su localización (en el caso de la radioinmunodetección) (De vita y cols. 1989).

Es de suma importancia tener en cuenta que las moléculas propuestas como marcadores deberán de ser evaluadas en cuanto a la frecuencia en pacientes con o sin cáncer para determinar su especificidad y sensibilidad. La sensibilidad se mide en proporción de pacientes con cáncer que reaccionan en forma positiva y la especificidad se define en relación a los pacientes sin

cáncer, que muestran reacción negativa; ya que uno de los problemas para el diagnóstico con marcadores tumorales es que, algunas enfermedades no neoplásicas pueden asociarse con las mismas alteraciones de los marcadores; es decir, si un marcador tiene una especificidad del 95%, el 5% restante de los pacientes reaccionarán en forma positiva pero no tendrán cáncer, por lo tanto, todo paciente que presente alteraciones con un marcador tumoral deberá de ser estudiado a fondo para excluir una enfermedad neoplásica, de modo que no se podrá utilizar a los marcadores tumorales como prueba única de diagnóstico.

Existen numerosos marcadores tumorales, entre los más utilizados encontramos a:

La alfa-fetoproteína (AFP) que fué la primera proteína oncofetal descrita y actualmente es el marcador tumoral mejor estudiado. Es un marcador en el carcinoma hepatocelular en las neoplasias de células germinales, y en ocasiones, de otros tumores de origen ectodérmico. Se producen durante el desarrollo fetal en hígado, saco embrionario y epitelio gastrointestinal; estructuralmente es una cadena polipeptídica simple que es

sintetizada como una proteína secretora, tanto en los lugares de producción fetal como en las células tumorales.

La gonadotropina coriónica humana (HCG), es una hormona glucoproteica formada por dos unidades polipeptídicas, se origina a partir de tejido placentario y es posible encontrarla en poca cantidad en extractos de testículo humano; además, de la hipófisis y tubo digestivo. Está hormona se encuentra elevada en muchas neoplasias no trofoblásticas, así como, tumores de células germinales.

Calcitonina (CT). Es un hipocalcemiante sintetizado por las células T del tiroides y se eleva en casos de carcinoma medular del tiroides; este péptido, es secretado por el tiroides en respuesta a aumentos plásmaticos de calcio, o por la estimulación de algunas hormonas gastrointestinales, y su función es inhibir la liberación ósea de calcio y fosfatos. La principal aplicación de la CT, es como se mencionó anteriormente, la detección de los carcinomas medulares del tiroides, ya que su aumento permite diagnosticar neoplasias ocultas o hiperplasias de las células C en pacientes aparentemente sanos; es altamente específica, aunque también se ha observado un aumento en el cáncer de pulmón

de células pequeñas, y se puede utilizar en el cáncer de mama para detectar metástasis óseas.

La fosfatasa ácida prostática se ha utilizado durante mucho tiempo para determinar la existencia de metástasis en carcinomas de próstata. Las fosfatasas ácidas son un grupo de enzimas presentes en muchos tejidos, pero se encuentran en mayor concentración en próstata y secreciones prostáticas, se elevan en procesos neoplásicos como el mieloma múltiple, sarcoma osteogénico y metástasis óseas de neoplasias no prostáticas, aunque se puede encontrar también elevadas en enfermedades no neoplásicas como la osteoporosis, hiperparatiroidismo y en hombres con hipertrofia prostática, es por esto que sólo es utilizado para documentar la progresión del cáncer en próstata previamente identificado, o la respuesta al tratamiento en casos de metástasis.

Dentro de los marcadores tumorales con posibilidades de utilización futura encontramos a los anticuerpos monoclonales obtenidos de hibridomas del mieloma múltiple (De vita y cols. 1989), ya que las células de mieloma múltiple secretan grandes cantidades de anticuerpos dentro del torrente sanguíneo, las cuales se conocen como proteínas de mieloma y son de naturaleza homogénea (monoclonal), posteriormente, estas proteínas son

excretadas por la orina y reciben el nombre de proteínas de Bence Jones (Ponce, 1983). Como se ha mencionado, el cáncer se origina a partir de una línea celular, y en este caso la unidad estructural patológica es una célula plasmática.

Las inmunoglobulinas más utilizadas en la elaboración de los anticuerpos monoclonales son la IgG e IgM.

Aunque los anticuerpos monoclonales se obtienen a partir del mieloma, no todos los mielomas son susceptibles a desarrollarse in vitro, ya que tienen bajo crecimiento y por lo tanto baja secreción de inmunoglobulinas y solo algunas líneas celulares se pueden adaptar perfectamente al medio y permitir un porcentaje alto de inmunoglobulinas.

Actualmente los anticuerpos monoclonales que se están estudiando son los derivados del glóbulo de grasa de la leche humana (HMFG), como marcador del comportamiento de glándulas salivales normales y tumorales, aunque también son aplicables para el diagnóstico de otros órganos, tal es el caso del tracto gastrointestinal, aparato respiratorio, ovario y glándulas sudoríparas.

El estudio del mieloma múltiple ha permitido el desarrollo de anticuerpos sencillos producidos por las células B, por unión de ésta célula activada con un antígeno específico de una célula híbridomas útiles en la formación de anticuerpos monoclonales, los cuales son posibles de immortalizar (Alberts y cols., 1989), lo que detallaremos más adelante.

7.5.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES

En 1975, Kohler y Milstein, dieron a conocer la técnica para la obtención y producción de anticuerpos híbridos a gran escala, "La hibridación somática", obteniendo de una colonia celular de plasmocitoma híbridos, como respuesta a un antígeno predeterminado, tal acontecimiento, los hizo merecedores del premio Nobel.

La técnica para la obtención y producción de anticuerpos monoclonales consiste en la formación de híbridos preliminares

para la síntesis de un antígeno predeterminado, se obtiene inyectando intraperitonealmente (SRC) trinitrofenilado el antígeno en cuestión a un ratón , donde después se obtiene su sangre, separando las células del suero, el cual, entre sus inmunoglobulinas contiene los anticuerpos provocados (antisuero). Normalmente, un antígeno determinado desencadena anticuerpos, los cuales se fijan a diferentes porciones de la molécula antigénica o determinantes antigénicos, es decir, diferentes clonas de la célula B, responden a diferentes partes de las moléculas. Por lo tanto, la especie más abundante ó predominante de la mezcla provocada se fija a un determinante antigénico, a pesar de que ésta no sea de interés primario. Aunque las inmunoglobulinas pueden aislarse del suero, resulta difícil separarlas de los anticuerpos superpuestos. Esto, al parecer origina una pequeña y limitada producción de anticuerpos, sin embargo, si se inyecta un antígeno, las células responden produciendo para que sean aislados del animal, y se cultivan en clonas separadas, obteniéndose de cada uno anticuerpos específicos para un determinante antigénico (anticuerpos monoclonales). Con esto, se debería obtener una cantidad infinita de anticuerpos por cultivo, sin embargo, las células B no crecerán hasta producir poblaciones

voluminosas, pero se utilizan técnicas de fusión celular, para prolongar la vida de las células presentes en un tejido que responden del animal previamente inmunizado, normalmente se trata de células esplénicas de ratón y células de mieloma; el resultado de dichas fusiones se dividen indefinidamente y seguirán produciendo anticuerpos con características de los elementos normales que aportarán las células B (células plasmáticas) en las fusiones, se pueden establecer líneas clonales de la mezcla de hibridomas derivados de la célula esplénica y cada clona producirá un anticuerpo específico para cada determinante en particular, secretando inmunoglobulinas hacia el medio de cultivo de donde se puede obtener fácilmente o conservar indefinidamente en congelación.

Estos anticuerpos son de gran utilidad en la determinación de antígenos, ya sea en microorganismos ó células de animales superiores; además, como marcadores de células cáncerosas, ayudando a determinar su grado de diferenciación.

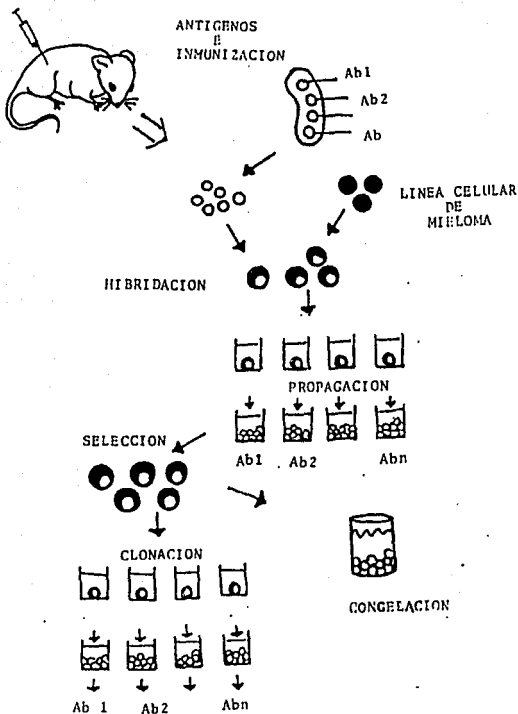


Fig. (13) Representación esquemática de las etapas de hibridación desde la inmunización hasta la caracterización de los anticuerpos monoclonales (Adaptado de Horrell, J.G.R. Monoclonal hybridoma antibodies: Technique and applications. CRC Inc. Florida, 1982).

7.5.4. UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales pueden ser elaborados contra algunos anticuerpos humanos, tal es el caso de los anticuerpos para la especificidad de grupos sanguíneos, los de histocompatibilidad y los asociados a tumores. Estos anticuerpos, también, pueden ser utilizados para elaborar clasificaciones más sencillas de bacterias, virus, parásitos y células; como purificación y enriquecimiento de interferón de membrana celular, así como para detectar y cuantificar combinaciones en bruto, como la gonadotropina coriónica humana en pruebas de embarazo. También, se pueden utilizar para mapear, es decir, para la caracterización de epitopes y la selección de ideotipo en la supresión y realce de la respuesta inmune anti-NP, al igual que la localización de imágenes tumorales en el cuerpo humano (inmunofluorescencia) (Ponce, 1993).

7.5.5. TÉCNICA DE LABORATORIO

La técnica de inmunohistoquímica utilizada con los anticuerpos monoclonales es mediante el procedimiento de la inmunoperoxidasa (Biotina-Avidina). Una vez obtenidos los cortes, se limita el contorno del tejido con un lápiz de diamante y se desparafina en xilol, se deshidrata en atanol del 100-95%, y se rehidrata con agua desionizada; posteriormente se sumerge en etanol a temperatura ambiente, lo cual inhibe la actividad de la peroxidasa endógena, y finalmente, las secciones se lavan con una solución buffer (solución salina fosfatada).

Una vez que se ha hecho esto, se colocan las muestras en una cámara húmeda a temperatura ambiente y se aplica suero normal durante una hora (suero de caballo al 10%). A continuación, se drenan y se colocan dentro de la cámara húmeda y se colocan los anticuerpos, los cuales se incubarán durante 24 horas a 4 grados centígrados. Se lava con agua desionizada y se procede a la tinción con hematoxilina de Harris. Se enjuaga nuevamente con

agua desionizada y se procede a la inmersión en agua amoniacada, donde se lava y se lleva a deshidratar en alcohol ascendente del 95 al 100%. y posteriormente en xileno. Para finalmente, realizar el montaje.

A la observación microscópica se observará un precipitado de color café el cual corresponde a la posición de los complejos antígeno-anticuerpo; donde entre mayor sea la cantidad de precipitado mayor será el grado de diferenciación celular.

II. DISCUSION

Aunque las bases del cáncer siguen sin comprenderse completamente los constantes progresos de la investigación en lo que se refiere a la maquinaria genética y al sistema inmunológico nos permiten tener una visión más amplia de ésta enfermedad celular.

Los cambios permanentes en la herencia celular, pueden alterar los mecanismos de duplicación y diferenciación celular logrando que las células pierdan sus características fenotípicas y genotípicas totalmente; así como, su arquitectura espacial dentro del tejido, adquiriendo la capacidad de difundirse por vía linfática o hemática a tejidos distantes y proliferar en forma caótica. Es por esto, que la célula, por ser la unidad anatómico-funcional de cualquier organismo vivo deberá de mantener un equilibrio interno y externo para lograr de esta manera una armonía funcional, ya que cualquier desequilibrio repercutirá en la salud general del organismo.

La célula al perder sus características morfológicas y fisiológicas, también sufre modificaciones en la estructura

antigénica de su membrana celular, es decir, se da origen a múltiples neoantígenos, lo que naturalmente modifica su relación con el sistema inmune. Aunque durante toda la vida del organismo en forma continua nacen células potencialmente cancerosas que son reconocidas y destruidas por el sistema inmune, es evidente que algunas de ellas evaden dicho "control inmunológico", el cual es mediado por las células T citotóxicas, y proliferan, dando orígenes a tumores establecidos, en los que la cinética celular es más rápida que la respuesta inmune primaria; además, por el número de células tumorales se empieza a difundir por la circulación una gran cantidad de antígenos tumorales, los cuales actúan sobre los anticuerpos formando "factores bloqueadores", ayudando al desarrollo tumoral. También es de importancia el mencionar que muchos cánceres están en estrecha relación con pacientes con alteraciones inmunológicas, las cuales, al actuar con los múltiples carcinógenos, ya sea químicos, físicos o biológicos, actúan de manera sinérgica para el desarrollo de neoplasias malignas.

La progresión de un tumor desde lesiones preneoplásicas a neoplásicas, y finalmente, a la enfermedad en fase metastásica, dan muestra clara de su comportamiento poco predecible, es decir,

la naturaleza multifásica del cáncer, que puede deducirse de las evidencias genéticas, y el incremento de su incidencia con la edad, así como la génesis bifásica de los tumores malignos bajo la influencia de agentes químicos, víricos y ambientales que actúan como predisponentes o desencadenantes de la enfermedad, son evidencias que apuntan hacia la variabilidad de los tumores, lo que explica su cambiante comportamiento biológico, y por lo tanto, las variadas respuestas que presentan a la terapéutica.

Por lo anterior, queda clara la importancia que tienen los marcadores tumorales en la detección de las neoplasias, ya que entre más pronto sean identificadas, su pronóstico podrá ser más favorable. Actualmente, como hemos mencionado, los inmunopatólogos, han determinado la presencia de neoantígenos tumorales, los cuales permitirían a los pacientes portadores reconocer sus propios tumores como extraños, sin embargo, tales antígenos escapan a la respuesta inmune, pero, actualmente, los avances recientes en la genética molecular, producción de anticuerpos monoclonales y la clonación de células T, prometen resolver cierto número e incógnitas, al observar las células que median

la respuesta inmune o en las señales por las cuales se comunican.

Así, dada la tecnología de los anticuerpos monoclonales, el análisis fenotípico de los tumores sólidos, podrá ser más gratificante; ya que con ensayos más precisos y sensibles que han hecho posibles estos anticuerpos, se llegará a disponer de nuevas pruebas de control de crecimiento de las diversas neoplasias humanas; además, se puede considerar que las áreas más importantes en que es probable que la heterogeneidad biológica de las neoplasias tenga una aplicación práctica, comprenden la detección de depósitos tumorales, para nuevas modalidades terapéuticas y las terapéuticas alternativas a la resección quirúrgica, en el caso de las metástasis.

III. CONCLUSIONES

Los múltiples cambios fenotípicos que presenta la célula cáncerosa, principalmente en su membrana celular, facilitan (por la presencia de nuevos antígenos de superficie, los cuales, sirven como dianas) la utilización de marcadores tumorales en el inmunodiagnóstico.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales que reaccionan con neoplasias linforeticulares han permitido el estudio de tumores sólidos, y ha proporcionado marcadores adicionales para la monotorización de la masa tumoral.

La presencia de un marcador tumoral, como lo son los anticuerpos monoclonales, deberán de aumentar la sospecha de la presencia de un cáncer, pero de ningún modo podrá utilizarse como única prueba diagnóstica, ya que, algunas enfermedades no malignas pueden asociarse con las mismas alteraciones de los marcado-

res, como lo son los antígenos oncofetales, los antígenos asociados al linaje celular, los antígenos de diferenciación y determinantes de histocompatibilidad.

El número de antígenos tumorales identificados por anticuerpos monoclonales crecen en forma exponencial, lo que tiene el inconveniente de que algunos de ellos sean poco valorables, debido a la dificultad que conlleva la selección de los grupos más interesantes, y al esfuerzo y tiempo requerido para la evaluación de los más prometedores, ya que los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, es decir, se puede, producir una cantidad ilimitada de anticuerpos de cada hibridoma, pero estos serán únicos para cada antígeno, el cual, previamente se ha seleccionado.

La aplicación más rentable de los marcadores tumorales con anticuerpos monoclonales, es la determinación de la actividad tumoral dando una idea precisa de la efectividad del tratamiento, así como para detectar la recidiva o metastásis de algún tumor previamente identificado.

IV. GLOSARIO

Ácidos nucleicos: (RNA, DNA) Compuestos formados por carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y fósforo, dispuestos en subunidades moleculares llamados nucleótidos que codifican la información que especifica la estructura y función celular.

Afinidad de anticuerpos: Valor termodinámico que define la energía de interacción entre dos moléculas, como es el anticuerpo con el determinante antigénico correspondiente.

Albinismo: Enfermedad hereditaria causada por un bloqueo en la degradación del ácido homogénico en el hombre.

Alelo: Forma alternante de un gen en un locus que causa diferente manifestación fenotípica del gen tipo silvestre.

Alelo silvestre: El alelo que se considera de tipo estándar en su manifestación fenotípica.

Alogénica: Que posee tipos celulares antigénicamente diferentes.

Aminoácido: Acido orgánico que poseen grupo amino y un grupo carboxilo y son las subunidades básicas de las proteínas.

Anafase: Fase de la meiosis en que los cromosomas homólogos se separan dirigiéndose a polos opuestos del huso cromático.

Aneuploie: Dicese de la célula con un número de cromosomas que no es el número haploide.

Anticodón: Grupo de tres bases de RNA y que es complementario del codón

Antígeno: Sustancia que por ser extraña al organismo induce una respuesta inmune cuando se introduce a los tejidos. Son generalmente, proteínas y polisacáridos que constituyen a los virus,

pared bacteriana, paraísitos y membranas de las células tumorales.

Cadena H. La cadena pesada (heavy, H) de una inmunoglobulina.

Cadena J. Cadena polipeptídica unida a IgA e IgM secretorias y puede funcionar como cadena de unión.

Cadena L: Es la cadena ligera (light, L) de una inmunoglobulina.

Calona: Sustancia producida normalmente por los tejidos normales y cuya presencia impide la proliferación excesiva de las células regulando el ritmo de crecimiento dentro de los límites normales.

Canal: Estructura no bien definida, para la cual pueden los iones o partículas cargadas atravesar las membranas celulares.

Cariodiéresis: Separación de los cromosomas al final de la mitosis.

Células plasmáticas: Células completamente diferenciadas cuya única función es la síntesis de anticuerpos.

Chalona: Ver calona.

Citodiéresis: Separación de la célula al final de la mitosis.

Citoesqueleto: Armazón estructural de una célula que probablemente esta compuesta de proteínas.

Citosina: Base perteneciente a las pirimidinas, constituyente del DNA y RNA.

Clona celular: Conjunto de células descendientes de una célula.

Código genético: Conjunto de grupos de 3 bases (codones) del RNA que identifican cada uno, a uno o más aminoácidos en el proceso de síntesis de proteínas. Algunos codones codifican las señales inicio y término de la síntesis.

Codón: triada de bases de DNA correspondiente y complementaria presentes en las bases de RNAm.

Cromosomas: Cuerpos que existen dentro del núcleo, que se tiñen intensamente y que son portadores de los factores hereditarios o genes (en su sentido genérico).

Cromosomas autosómicos: Cromosomas que no tienen que ver con la transmisión del sexo.

Cromosomas homólogos: Par de cromosomas (en organismos diploides) que se aparean longitudinalmente durante la sinapsis. Generalmente son idénticos en su forma, salvo la ocurrencia de aberraciones como deleciones, inversiones, etc.

Desoxorribosa: Azúcar constituyente del nucleótido del DNA.

Emanciación: Enflaquecimiento extremo por causa morbosa.

Endocitosis: Proceso mediante el cual el material extraño es internalizado por una célula particular.

7.5.4. UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales pueden ser elaborados contra algunos anticuerpos humanos, tal es el caso de los anticuerpos para la especificidad de grupos sanguíneos, los de histocompatibilidad y los asociados a tumores. Estos anticuerpos, también, pueden ser utilizados para elaborar clasificaciones más sencillas de bacterias, virus, parásitos y células; como purificación y enriquecimiento de interferón de membrana celular, así como para detectar y cuantificar combinaciones en bruto, como la gonadotropina coriónica humana en pruebas de embarazo. También, se pueden utilizar para mapear, es decir, para la caracterización de epitopes y la selección de ideotipo en la supresión y realce de la respuestpuesta inmune anti-NP, al igual que la localización de imágenes tumorales en el cuerpo humano (inmunofluorescencia) (Ponce, 1993).

Fenilcetonuria: Enfermedad hereditaria causada por el bloqueo de la transformación de la fenilalanina en tirosina.

Fenotipo: Suma de los rasgos que caracterizan a los miembros de un grupo, es decir, es la expresión visible del genotipo.

Fragmento Fc: Porción del anticuerpo, cristizable, que resulta de la digestión parcial de la papaina, que corresponde a la porción constante de la cadena polipeptídica H.

Gametogénesis: Proceso mediante el cual se forman las células sexuales o gametos.

Gametos: Células sexuales portadoras de núcleos con n cromosomas.

Gen: Secuencia de nucleótidos de DNA que codifica la síntesis de una molécula específica de RNA. Factor hereditario, partícula física responsable de la herencia de un carácter. Puede definirse según el nivel de interés: mutón: unidad de mutación.

retón: unidad de recombinación.

cistrón: unidad de funcionamiento.

operón: unidad de regulación.

Gen deletéreo: Gen que causa la muerte del individuo que lo porta.

Genoma celular: Complemento genético total de la célula.

Genotipo: Constitución genética de un individuo, es decir, los genes que contiene en sus cromosomas.

Glucólisis: Proceso mediante del cual se inicia la degradación de la glucosa para convertirla en 2 moléculas de 3 átomos de Ca^{++} , existe la variante de la fermentación en la cual, las moléculas finales son de átomos de carbono (etano).

Guanina: Base perteneciente a las purinas, constituyente del DNA y RNA.

Haploide: Que tiene en los gametos el número de cromosomas reducido, en distinción del número diploide o completo de cromosomas de células somáticas normales.

Hapteno: Molécula que carece de propiedad inmunogénicas por ser bajo peso molecular, pero que conjugadas con una proteína puede desarrollar una respuesta inmune.

Hemofilia: Enfermedad hereditaria en la que la sangre no coagula normalmente.

Herencia: Fénomeno mediante el cual los individuos transmiten sus características a sus descendientes.

Histona: Proteína básica, simple, que existe en el núcleo de las células; algunos tipos son tóxicos y contienen fósforo.

Idiotipo: Marcador antigénico localizado en el sitio de unión del anticuerpo con especificidad a un antígeno definido.

Linfocinas: Sustancias secretadas durante la transformación de linfocitos T y B, que se conocen como mediadores "solubles".

Locus génico: Sitio físico del cromosoma en que se encuentra alojado un gen.

Mutación: Alteración de uno o más genes o simplemente a lo largo de la banda de DNA que contienen muchos genes, en algunos casos la causa es adición o pérdida de grandes segmentos de cromosomas.

Núcleo: Organelo celular que contiene DNA y cuya función es controlar las funciones de la célula.

Nucleólo: Subunidad molecular de ácido nucleico; consta de un grupo de fosfato, una pentosa (azúcar) y una base nitrogenada (purina o piridina).

Nucleótido: Subunidad molecular de ácido nucleico que consta de un grupo fosfato, una pentosa (azúcar) y una base nitrogenada (purina o pirimidina).

Oncogen: Gen productor de cáncer que opera a nivel celular.

Operón: Grupo de genes estructurales, genes reguladores y gen operador estrechamente ligados en el cromosoma.

Paracrino: Perteneciente o relativo a la influencia de la secreción de una clase de célula endócrina, sobre la otra clase que no es la célula diana normal.

Parénquima: Elemento esencial específico o funcional de un órgano.

Pinocitosis: Fagocitosis de gotitas de líquido por parte de una célula. Se observa fácilmente en las células especializadas en la función nutritiva, como las de la mucosa intestinal.

Pleomorfismo: Presentación de varias formas por un individuo o especie celular, cambio fenotípico notable.

Proteína: Compuesto orgánico, grande y complejo; formado por aminoácidos químicamente enlazados, contienen carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y fósforo. Las proteínas son los principales constituyentes estructurales de las células.

Policariótica: Célula gigante con múltiples núcleos.

Quimiotaxis: Proceso de atracción de una célula hacia un gradiente químico.

Receptor Fc: Sitios que se encuentran en la superficie de varios leucocitos en los cuales se une la porción Fc de varias clases de inmunoglobulinas.

Ribosa: Azúcar constituyente del nucleótido del RNA.

Ribosoma: Organelo asociado con el retículo endoplásmico granular que participa en la síntesis de proteínas.

RNA: Acido ribonucleico cuya principal función se relaciona con la expresión genética celular, cuyo azúcar es la ribosa y sus bases nitrogenadas son: adenina, uracilo, guanina y citocina.

Singénicos: Adj. de congénito.

Timina: Base perteneciente a las pirimidinas, que forman parte de la estructura del DNA.

Tolerancia inmunológica: Falla o depresión de la respuesta inmune durante la exposición al antígeno en dosis masivas.

Traducción: Síntesis intracelular de proteína, dirigido por DNA.

Transcripción: Síntesis de RNA a partir de un patrón de DNA.

Transducción: Vehicularización de información genética de una bacteria a otra por medio de bacteriofago.

Transfección: Sin. transferencia. Infección por ácido nucleico viral desnudo.

Trefonas: Sustancia hipotética producto de la secreción de ciertas células, linfocitos, macrófagos, a la que se le atribuye una acción nutritiva en la constancia y crecimiento del protoplasma de otras células.

Tripletas: Grupo de 3 bases adyacentes en la cadena de DNA.

Trofismo: nutrición.

Trofoblasto: Capa celular extraembrionaria epiblastica, que fija al embrión a la pared uterina y lo nutre.

Trofoblastoma: Tumor originado del trofoblasto. Sin. corioepitelioma.

Uracilo: Base que sustituye a la timina en la cadena de RNA.

Vía alterna del complemento: Sistema de activación del complemento que comienza con el C3 y no implica una reacción serológica.

Vía clásica del complemento: Sistema de activación de los 9 componentes del complemento, el cual se inicia con una reacción serológica.

Xenogénico: Que es producido por un cuerpo extraño o que se origina fuera del organismo.

V. BIBLIOGRAFIA

Abdelsayed R.A. (1991) STUDY OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN ORAL EPITHELIAL DYSPLASIA AND EPIDERMOID CARCINOMA IN THE ABSENCE TOBACCO AND ALCOHOL USE. ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL. Vol. 71: 730-2.

Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff. M., Roberts K. and Watson J. D. (1989) MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL. SECOND EDITION. GARLAND PUBLISHING.

Anzano M.A., Roberts A.B., Smith J.M. (1983) SARCOMA GROWTH FACTOR FROM CONDITIONED MEDIUM OF VIRALLY TRANSFORMES CELL IS COMPOSED OF BOTH TYPE ALFA AND TYPE BETA TRANSFORMING GROWTH FACTORS. PROC NAT I ACAD SCI USA 80: 6264-6268

Amrein P. (1991) CURRENT CHEMOTHERAPY OF HEAD AND NECK CANCER. J ORAL MAXILLOFAC SURG. VOL. 49:864-70.

Barret J.T. (1991) INMUNOLOGIA MEDICA. INTERAMERICANA. 5a. EDICION. pp. 148-167; 313-418.

Burke J.D. (1973) BIOLOGIA CELULAR. INTERAMERICANA, 1a. EDICION. pp. 277-281

Bowry T.R. (1980) INMUNOLOGIA SIMPLIFICADA. INTERMEDICA. 1a. EDICION. pp. 156-248, 311-410.

Boyd N.M. and Reade P.C. (1988) DIFFERENCES BETWEEN PRENEOPLASTIC CELLS, NEOPLASTIC CELLS AND THEIR NORMAL COUNTERPARTS. J ORAL PATHOL. Vol. 17: 257-65.

Burdette W.J. (1966) VIRUSES INDUCING CANCER. ED. UNIVERSITY OF UTAH PRESS. pp.177-197, 269-287.

Carl W. and Sako k. (1989) CANCER AND ORAL CAVITY. ED. QUINTESENCE PUBLIHING Co. pp. 22-24

Ceriani L.R., Blank E.W., Rosenbaum E.H., Ben zeev D., Lowitz R.S., Johansen L. and Trujillo T. (1990) DIAGNOSTIC ABILITY OF DIFFERENT HUMAN MILK FAT GLOBULE ANTIGENS IN BREAST CANCER. BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT 15: 161-174.

Chakravorty R.C. (1983) CONCEPTS IN CANCER MEDICINE. HEAD AND NECK. GRUNE AND STRATTON pp. 577-95.

Chen J., Eisenberg E., Krutchkoff D.J. and Katz R.V. (1991) CHANGING TRENDS IN ORAL CANCER IN THE UNITED STATES, 1935 TO 1985: A CONNECTICUT STUDY. J ORAL MAXILLOFAC SURG. Vol. 49: 1152-58.

De vita V.D., Hellman S. and Rosenberg S.A. (1989) CANCER (PRINCIPIOS Y PRACTICA DE ONCOLOGIA). SALVAT. 3a. EDICION. pp. 47-56; 105-112; 142-168.

Eversole R.L. THE HUMAN PAPILLOMAVIRUSES AND ORAL MUCOSAL DISEASE. ORAL DIAGNOSIS, MEDICINE AND PATHOLOGY SCHOOL OF DENTISTRY. EDITORIAL. pp. 700

Fougereau M. (1984) LA INMUNOLOGIA. FONDO DE CULTURA ECONOMICO. 2a. EDICION. pp.25-36; 64-79.

Frankel, E. (1989) DNA, PROCESO DE LA VIDA. SIGLO XXI, 16a. EDICION. pp. 12-23, 45-67.

Frost P., Kerbel R.S. (1983) IMMUNOLOGY AND METASTASIS, CAN THE INMUNE RESPONSE COPE WHIT DISSEMINATED TUMOR?. CANCER MET REV 2:239-257.

Ganong W.F. (1990) FISIOLOGIA MEDICA. MANUAL MODERNO. 12a. EDICION. pp. 16-22.

Gessain A. and Gallo R. (1992) VIRUS Y CANCERES HUMANOS. MUNDO CIENTIFICO, No. 118, Vol. 11: 1084-93.

Giese A. C. (1975) FISIOLOGIA CELULAR Y GENERAL. INTERAMERICANA. 4a. EDICION. pp. 212- 38; 667-9.

Gupta P.C.; (1989) LEUKOPLAKIA AND INCIDENCE OF ORAL CANCER.
J ORAL PATHOL MED. VOL.18:17.

Guyton A.C. (1988) FISILOGIA HUMANA. INTERAMERICANA. 7a
EDICION. pp. 44-58.

Hart I.R. (1982). SEDD AND SOILD REVISITED: MECHANISMS OF
SITE SPECIFIC METATASTASIS. CANCER MET REV 1:5-17.

Heberman R.B., Ortaldo J.R. (1981). NATURAL KILLR CELLS:
THEIR ROLE IN DEFENSES AGAINST DISEASE. SCIENCE 214:24.

Holtzman E. A.V. Novikof. (1986) ESTRUCTURA Y DINAMICA
CELULAR.INTERAMERICANA, 3a. EDICION. pp. 533-39, 495-99, 590-91.

Hynes R.O. (1979) CELL SURFACE PROTEINS AND MALIGNANT TRANS-
FORMATION. BIOCHIM BIOPHYS ACTA. 458: 73-103.

Jacobs L.E. and Haskell C.M.. (1991) CLINICAL USE OF TUMOR MARKERS IN ONCOLOGY. CURRENT PROBLEMS IN CANCER. Vol. XV, No.6 pp. 299-360.

Jawetz E. Melnick J.L. y Adelberg E.A. (1990) MICROBIOLOGIA MEDICA ED. MANUAL MODERNO pp. 87-110, 111-140, 607-616.

Jensen D. (1979) FISILOGIA. INTERAMERICANA. 1a. EDICION. pp. 54-86, 93-102.

Junqueira L.C., Cameiro J. y López-Sáenz J.F. (1978) BIOLOGIA CELULAR. LA PRENSA MEDICA MEXICANA. 1a. EDICION. pp. 33-62.

Karp G. (1987) BIOLOGIA CELULAR. MCGRAW-HILL. 2a.EDICION. pp. 205, 827-859

Kennet R.H. (1979) MONOCLONAL ANTIBODIES, HYBRID MYELOMAS A REVOLUTION IN SEROLOGY AND IMMUNOGENETICS. AM J HUM GENET. 31: 539-547.

Köhler G. (1986) DERIVATION AND DIVERSIFICATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES. SCIENCE Vol. 225: 1231-86.

Kubota E.; Kurokawa H. and Katsuki T. (1991) EVALUATION OF THE SERUM LEVEL OF IMMUNOSUPPRESSIVE SUBSTANCE IN ORAL CANCER PATIENS. J ORAL MAXILLOFAC SURG. VOL.49:121-26.

Land, H.; Parada L.F., Weinger R.A. (1983). TUMORIGENIC COVERSION OF PRIMARY EMBRYO FIBROBLASTS REQUIRES AT LEAST TWO COOPERATING ONCOGENES. NATURE. 304: 596-602.

Land H., Parada L.F, Weinber R.A. (1983) CELLULAR ONCOGENES AND MUTTISTEP CARCINOGENESIS. SCIENCE 222: 771-778.

Langley L.L. (1965) CELL FUNCTION. INTERAMERICANA. pp. 163-180; 144-162.

Lesson T.S., Paparo A.A. (1991) TEXTO/ATLAS DE HISTOLOGIA. INTERAMERICANA. 3a. EDICION. pp. 23-100.

Maillet M. (1978) MANUAL DE CITOLOGIA. TORAY-MASSON. 1a. EDICION. pp. 10-13.

Margni R.A. (1989) INMUNOLOGIA Y DINAMICA CELULAR. INTERAMERICANA, 4a. EDICION. pp. 68-167; 489-497.

Marquez S.F. (1989) GENETICA. ED. CECSA. pp. 11-49, 75-97.

Morilla A. y Bautista C.R. (1989) MANUAL DE INMUNOLOGIA. ED DIANA. pp. 23-43.

Newmark P. (1985) THE MANY MERITS OF THE MONOCLONALS. NATURE Vol. 316; 1.

Oldman R.K. (1983) MONOCLONAL ANTIBODIES IN CANCER THERAPY. J. CLIN ONCOL 1:582-590.

Pitot H.C. (1981) FUNDAMENTOS DE ONCOLOGIA. ED. REVERTE. pp. 25-75

Ponce S. (1993) EXPRESION DEL ANTIGENO HUMAN MILK FAT GLOBULE (GLOBULO DE GRASA DE LA LECHE HUMANA (HMFG)), COMO MARCADOR DEL COMPORTAMIENTO DE LAS GLANDULAS SALIVALES Y TUMORALES. pp. 51-58, 118-122.

Robbins S.L. (1989) PATOLOGIA HUMANA. INTERAMERICANA. 3a. EDICION. pp. 86-128.

Rodríguez E.J. (1978) ONCOLOGIA MEDICA. ED. MONOGRAFIAS MEDICAS MARIN. pp. 58-98.

Ruddon R.W. (1987) CANCER BIOLOGY. OXFORD UNIVERSITY PRESS 2a. EDICION pp. 3-7, 427-432.

Salomon E.P., Villee C.A. y Davis P.W. (1987) BIOLOGIA. ED. INTERAMERICANA. 1a. EDICION. pp. 306-323.

Shklar G. (1984) ORAL CANCER. ED. SAUNDERS Co. pp.202-210

Shoroger K.R. and Greer Jr. R.O. (1991) DETECTION OF HUMAN PAPILOMAVIRUS DNA BY IN SITU DNA HYBRIDIZATION AND POLYMERASE CHAIN REACTION IN PREMALIGNANT AND MALIGNANT ORAL LESIONS. ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL. Vol 71: 708-13.

Smith C., Pindborg J.J. and Binnie W.H. (1990) EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY AND PATHOLOGY. HEMISPHERE PUBLISHING CORPORATION. pp. 17-42.

Tannock I.F. (1969) THE RELATION BETWEEN CELL PROLIFERATION CHARACTERISTICS IN RAT BEFORE AND AFTER X-RADIATION. EUR J CANCER 5: 173-189.

Temin H.M. (1967) STUDIES ON CARCINOGENESIS BY AVIAN SARCOMA VIRUSES. VI DIFFERENTIAL MULTIPLICATION OF UNINFECTED AND OF CONVERTED CELLS IN RESPONSE TO INSULIN. J CELL PHYSIOL 69: 377-384.

Teuchiya H., Tomita Y., Shirasawa H., Tanzawa H., Sato K. and Simuzu B. (1991) DETECTION OF HUMAN PAPILOMAVIRUS IN HEAD AND NECK TUMORS WITH DNA HYBRIDIZATION AND IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS. ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL. Vol. 71: 721-5.

UICC. (1978) ONCOLOGIA CLINICA. (Comité de ediciones profesionales de la Unión Internacional contra el Cáncer) Editado por Científica Médica. pp. 19-28.

Watts S.L.; Brewer E.E.; Fry T.L. and Hill C. (1991) HUMAN PAPILLOMAVIRUS DNA TYPES IN SQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF THE HEAD AND NECK. ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL. VOL. 71:701-7.

Winter G. and Milstein C. (1991) MAN-MADE ANTIBODIES. NATURE. Vol. 349, 24; pp. 293-299.

Yonuis J.J. (1983) THE CHROMOSOMAL BASIS OF HUMAN NEOPLASIA. SCIENCE 221: 227-235.

Young S.K. and Min K.W. (1991) IN SITU DNA HYBRIDIZATION ANALYSIS OF ORAL PAPILLOMAS, LEUKOPLAKIAS AND CARCINOMAS FOR HUMAN PAPILLOMAVIRUS. ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL. VOL. 71:726-9.

Zeuss M.S.; Miller C.S. and White D.K. (1991) IN SITU
HYBRIDIZATION ANALYSIS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS DNA IN ORAL
MUCOSA LESIONS. ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL. VOL. 71:714-20.