

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
**FACULTAD DE QUIMICA**

**CONOCIMIENTOS ACTUALES  
SOBRE EL ANTIGENO  
CARCINOEMBRIONICO**

**T E S I S**  
Que Para Obtener el Título de:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P r e s e n t a

**ELSA VIRGINIA GUTIERREZ AGUILAR**

México, D. F.

1978



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

CLAS TESYS 1978  
ABO ME. 218  
FECHA \_\_\_\_\_  
PROC \_\_\_\_\_ 210  
S \_\_\_\_\_

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA

CONOCIMIENTOS ACTUALES  
SOBRE EL ANTIGENO  
CARCINOEMBRIÓNICO



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

SEMA LIBRERIA DE FARMACIA Y QUIMICA

A la memoria de mi querida hermana Fidalma y de mi querido e inolvidable padre Sr. Profr. Jesús Agripino Gutiérrez Hernández, con profundo respeto.

Con amor a mi madre Sra. Bertha Aguilar Vda. de Gutiérrez, como homenaje a su abnegación.

A mis hermanos: Jorge, Graciela, Alba, Delmira, Celina y Julio, con invariables sentimientos de solidaridad y cariño.

Al Sr. Dr. Luis Angel Terán Ortíz -  
con admiración, respeto y profunda  
gratitud por su sabia conducción du  
rante la elaboración de esta tesis.

A la Srita. Q.F.B. Emilia Martínez Miran  
da con gran afecto y sincero agradecimien  
to por la ayuda que siempre me ha brinda-  
do.

Al Sr. Dr. Salvador Martín Sosa con  
admiración, respeto y gratitud por  
la orientación que me porporcionó  
para realizar este trabajo.

Al Sr. Dr. Miguel Angel Guillén González  
con admiración, respeto y sincero recono  
cimiento a sus orientaciones.

A la Sra. Q.F.B. Dolores de la O  
Rojo con cariño y gratitud, por la  
ayuda que me proporcionó para la  
realización de esta tesis.

A los Sres. miembros del Jurado,  
con gratitud y respeto.

Con sincero agradecimiento a todas  
aquellas personas que de alguna ma-  
nera contribuyeron a la realización  
de este trabajo.

A mis amigos, con afecto.

## I N D I C E

1. Introducción	pág. 1
2. Capítulo I. Generalidades Biología del Cáncer	5
3. Capítulo II. Diagnóstico del Cáncer.	17
4. Capítulo III. Antígeno - Carcinoembriónico.	25
5. Conclusiones	44
6. Bibliografía	45.

JURADO:

Presidente: PROFR. JOEL TEJEDA VELAZCO

Vocal: PROFRA. MAGDALENA ACOSTA SEGURA

Secretario: PROFR. SALVADOR MARTIN SOSA

1er. Suplente: PROFRA. DOLORES LASTRA AZPILICUETA

2o. Suplente: PROFRA. ESTHER GUTIERREZ HIDALGO.

Sitio donde se desarrolló el tema: Diferentes Bibliotecas de  
la Ciudad de México.

Nombre del sustentante: ELSA VIRGINIA GUTIERREZ AGUILAR.

Nombre del Asesor del tema: PROFR. SALVADOR MARTIN SOSA.



## I N T R O D U C C I O N

La interacción huésped-tumor ha cobrado un gran interés en los últimos 20 años. Se sabe que gran parte de las células tumorales producen sustancias que están ausentes o virtualmente ausentes en tejidos normales. Como estos componentes se han demostrado con técnicas inmunológicas utilizando antisueros específicos se les ha llamado colectivamente "Antígenos Específicos Tumorales", (aunque debe enfatizarse que este término es simplemente una conveniencia semántica, ya que la gran mayoría corresponde a constituyentes de tejidos embrionarios cuya síntesis es enteramente o casi reprimida en la madurez. La síntesis de estas sustancias puede ser reiniciada por gran variedad de cánceres). (1,2,3)

Uno de los principales obstáculos en el humano fue el contar con tejido canceroso y su respectivo control normal (del mismo individuo). Esto no se presenta en el CA de colon,

donde las lesiones neoplásicas son bien delimitadas y cuando se realiza la colostomía se cuenta con ambos tejidos; así anticuerpos preparados contra tejido maligno y posteriormente absorbidos con tejido sano, dejan libre un anticuerpo específico contra un componente neoplásico al cual se le llamó Antígeno Carcino-Embrionario ( ACE )<sup>(4)</sup>. Los estudios fueron iniciados por el Dr. Phil Gold en 1965; a la fecha se cuenta con técnicas de radioinmunoanálisis que permiten su detección y cuantificación con alto grado de precisión y sensibilidad.

Se ha sugerido que cuando el tumor se detecta en sus inicios, en el 90% de los casos son curables quirúrgicamente, de donde una de las aplicaciones más importantes de la determinación de estos antígenos es precisamente el diagnóstico temprano (aún antes de sintomatología alguna).

En la actualidad existen campañas de detección temprana de Cáncer, en casi todos los hospitales importantes; para tal fin la citología exfoliativa ha demostrado beneficios innegables; así, si aumentamos la variedad de recursos, los diagnósticos además de tempranos serán también más seguros por contar con un mayor número de parámetros que dicten la actitud adecuada, la cual no siempre es sencilla y en algunos casos hasta riesgosa para el mismo paciente.

En la Tabla No. 1, se presenta la frecuencia de neoplasias diagnosticadas en 578 necropsias realizadas entre 1962 y 1969 en el Centro Hospitalario "20 DE NOVIEMBRE" del I.S.S.S.T.E. (5) Se marcan las neoplasias donde la citología puede darnos datos y hemos adjuntado la frecuencia con la que se ha asociado la determinación positiva de ACE a estos mismos ejemplos.

Como se puede apreciar hay una gran asociación, en frecuencia, a precisamente los tumores más comunes, por lo que podemos anticipar indudablemente la gran ayuda proporcionada por la determinación de ACE en estos casos además de otros antígenos similares (por ej. alfa-1-feto-proteína).

El estudio de los antígenos tumor-específicos (ACE) no solo plantea situaciones promisorias en cuanto al diagnóstico temprano, también aunque no es el tema de esta tesis, tiene implicaciones muy importantes en la terapia inmune.

TABLA No. 1

Comparación entre la frecuencia de tumores diagnosticados por necropsia en el Centro Hospitalario "20 De Noviembre" con la ayuda positiva en el diagnóstico de: Citología Exfoliativa y Determinación de ACE.

TUMOR	No. de casos de 1962-1969 (5)	Frecuencia en %	Participación del Laboratorio en el diagnóstico.	
			Citología Exfo- liativa(6)	Det. de ACE. Se asocia en: (4)
Pulmón	81	14.01	+	77 %
Ginecológico (útero, vulva)	67	11.59	+	65
Vías biliares extrahepáticas	58	10.03	+	-
Estómago	54	9.34	+	61
Páncreas	48	8.30	-	92
Mama	40	6.92	+	47
Colon y recto	34	5.88	+	83
Hígado	31	5.36	-	63
Vejiga	31	5.36	+	42
Próstata	30	5.19	-	40
Otros (14 tumo- res diferentes)	90	15.57	-	-
TOTAL:	578			

# C A P I T U L O I

## G E N E R A L I D A D E S

### BIOLOGIA DEL CANCER

La importancia del estudio de los fenómenos biológicos que ocurren en el cáncer, que fue esbozada en la introducción es de gran interés a causa del número de víctimas al año en todo el mundo.

El concepto de cáncer como una consecuencia de desequilibrios inmunológicos ha intrigado en los últimos años a investigadores, animados por la posibilidad de entender la participación de la respuesta inmune en la instalación, crecimiento e invasión del cáncer y de cuándo y cómo ocurre un desequilibrio a favor del tumor.

Los conocimientos actuales sobre técnicas de inmunosupresión no solo han confirmado la participación inmune en el desarrollo tumoral, sino que han abierto un amplio campo a fenómenos tales como:

- a) Mecanismos inmunológicos contra el tumor.
- b) Antígenos tumorales específicos y su detección por el aparato inmune.
- c) Determinación de antígenos tumorales propiamente dichos y su identificación con fines diagnósticos.
- d) Producción de sustancias propias de etapas fetales y su cuantificación diagnóstica, y
- e) Empleo de la inmunoterapia como tratamiento adicional a los ya existentes (cirugía, antimetabolitos, radiaciones, etc.)

En la década pasada resurgió el interés en la participación inmune en el cáncer, pues sabemos que las modificaciones que sufre una célula normal al transformarse en cancerosa, son de tal magnitud que fácilmente son detectadas por el aparato inmunocompetente. Estos estudios se han realizado intensamente y con gran precisión en el ratón.

En las células que se transforman a células cancerosas, la parte más alterada es su membrana que es donde se encuentran gran cantidad de receptores, muchos de los cuales controlan en condiciones normales el crecimiento y multiplicación.

(7,8) Es posible que exista una aberración en la superficie celular y a eso se deba la pérdida, en las células cancerosas, de la inhibición de contacto presente en las células normales.

Tanto las células normales como las malignas poseen en su superficie marcas moleculares formadas principalmente por proteínas con un contenido pequeño de carbohidratos; estas marcas difieren de una célula tipo a otra y se llaman antígenos (por su capacidad para provocar una respuesta inmune en un animal receptor no relacionado).

Entre individuos de una misma especie existen diferencias inmunológicamente detectables que en un trasplante pueden provocar su rechazo (antígenos de histocompatibilidad)<sup>(9)</sup> Se considera que los antígenos de trasplante están presentes en todas las células del organismo. Los antígenos tumor-específicos (ATE) se comportan como antígenos de histocompatibilidad y al ser reconocidos por el aparato inmune despiertan una respuesta semejante al rechazo de trasplante, debe aclararse que la existencia de los ATE, desafortunadamente, no nos asegura este rechazo.<sup>(10)</sup>

Los antígenos tumor-específicos son constituyentes de la superficie de la célula tumoral, principalmente de la membrana de la misma. Por analogía con los antígenos normales de trasplante se ha pensado que son moléculas de naturaleza glucoproteica y estudios recientes han proporcionado datos que sugieren grandes similitudes estructurales entre estos dos ti

pos de antígenos.<sup>(11)</sup> Los ATE son capaces de estimular las reacciones inmunes, tanto la humoral como la celular, en la región afectada por el tumor; sin embargo, tanto en los animales como en el hombre todavía no está bien definida la interacción de estas dos formas de respuesta inmune contra los antígenos tumorales.

En tumores inducidos por agentes químicos (carcinógenos) se obtiene una variedad muy grande de antígenos (uno por tumor) aún cuando se estén empleando animales de la misma especie; es más, en un mismo animal al que se le han inducido dos tumores, habrá antígenos diferentes. En cambio, cuando el tumor es trasplantado o bien inducido por virus (polioma, SV 40 ó adenovirus-12), el antígeno es característico de este tumor y es igual aunque esté inducido en animales de diferente especie.<sup>(12,13)</sup>

Los tumores causados por cualquier agente, ya sea químico o viral presentan grandes variaciones en su capacidad de producir inmunidad (immunogenicidad).

Debido a que la técnica empleada para detectar los antígenos puede no ser lo suficientemente sensible, no se sabe si los ATE son característicos de todos los cánceres, sin excepción, o si las células pueden volverse cancerosas sin tener



estas marcas distintivas.

La respuesta inmunológica del huésped a los antígenos, como el rechazo de los tumores, es mediada en primer lugar - por los linfocitos que pueden ser de 2 tipos, y que se derivan de las células primitivas de la médula ósea, emigrando después a órganos en donde se diferencian en células que pueden interactuar específicamente con antígenos. Una ruta de diferenciación da como resultado los linfocitos B que interac-- túan con antígenos y subsecuentemente sintetizan y secretan anticuerpos; éstos son proteínas complejas que presentan si-- tios activos capaces de unirse específicamente con el antígeno estimulante.

La otra ruta de diferenciación es a través de la glándula timo en donde se forman diferentes clases de linfocitos T, los cuales son responsables de la respuesta celular de inmunidad. Las células T que son expuestas al antígeno, sintetizan en su superficie moléculas semejantes al anticuerpo y con ésto ellas reconocen ese antígeno iniciando una serie de reacciones que pueden provocar la destrucción de células que tienen antígenos en su superficie. Los linfocitos T también liberan factores que sirven de mediadores en la interacción entre las células T, las células B y otras células del sistema inmune, parti

cularmente los macrófagos.

En relación a los mecanismos de escape no existe una explicación satisfactoria sobre el desarrollo de los tumores - cuando se tiene una respuesta inmune.<sup>(8,11,12)</sup> Sin embargo, - se ha propuesto una serie de mecanismos que podrían permitir a las células tumorales escapar a la consecuencia de su antigenicidad; algunos son muy simples, como el que consiste en - la no excitación del sistema inmune del huésped cuando el cáncer comienza, como células individuales, de tal manera que cuando el cuerpo que lo va a rechazar tiene su sistema inmune en alerta ya el cáncer está bien establecido.

Tal vez el mecanismo de escape más sorprendente y mejor estudiado sea la modulación antigénica que es la habilidad de la célula cancerosa para enmascarar o perder antígeno en presencia del ataque inmunológico; obviamente no todos los antígenos tumorales sufren modulación antigénica, pues si así fue ra no habría sido posible detectar los antígenos tumorales - inducidos viral o químicamente por técnicas de trasplante.

Un tercer mecanismo de escape consiste en una liberación a la circulación de antígenos de tumor los cuales se unen entonces a anticuerpos específicos o a receptores específicos - sobre los linfocitos, evitándoles reconocer y destruir las cé lulas cancerosas.

Además de los 3 mecanismos mencionados las deficiencias y anomalías en general de la reactividad inmunológica específica del huésped, también pueden jugar un papel importante en el desarrollo y crecimiento progresivos de los tumores antigénicos. Sin embargo, el cáncer también se produce en seres cuya respuesta inmune general es perfectamente normal. En este caso y debido a que ahora ya se sabe que las reacciones inmunológicas se hallan bajo control genético, existe la posibilidad de que estos individuos carezcan de los genes causantes de la respuesta inmune y que son requeridos para el reconocimiento de ciertas clases de ATE. (14,15)

Morton, (11) en un trabajo sobre tumores mamarios en ratón dió a conocer otro mecanismo de amortiguación específica de la inmunidad de tumor en presencia de un sistema inmune normal. En este caso encontró que los ratones que adquieren la infección con el virus de Bittner a través de la leche materna se convierten en "tolerantes" inmunológicamente a ciertos antígenos relacionados con el virus y al tumor que induce, por lo que son incapaces de contar con una inmunidad efectiva al tumor cuando éste aparece en su vida futura. En cambio, en ratones que carecen del virus por haber sido amamantados por madres adoptivas no infectadas, los tumores mamarios son bas-

tante antigénicos.

La ausencia de inmunidad específica puede ser mediada por el complemento; éste consiste de una serie de proteínas plasmáticas que están envueltas en un amplio rango de reacciones inmunes incluyendo la destrucción de células por anticuerpos y complemento. En algunos animales (conejos) leucémicos existen niveles adecuados de anticuerpos específicos, pero carecen de suficiente complemento y a causa de esto los anticuerpos no destruyen las células leucémicas.

Por medio de los mecanismos de escape que se han sugerido, algunos de los cuales se han presentado aquí, queda claro que el crecimiento progresivo de un tumor, de ninguna manera indica ausencia ya sea de una respuesta inmune o de antígenos tumor-específicos.

En la Tabla No. 2 se muestra una lista de los posibles parámetros inmunológicos que pueden afectar el crecimiento tumoral.

En el hombre, la hipótesis de que el desarrollo del tumor no se lleva a cabo debido a un mecanismo de vigilancia inmunológica antitumor ha cobrado gran prominencia, aunque no aceptación universal.<sup>(10)</sup> Esta hipótesis se basa en la demostración de que existe una mayor predisposición al desarrollo

TABLA No. 2

Factores inmunes antitumor que pueden estar activos en la relación huésped-tumor.(4)

---

1. Factores inmunes antitumor mediados por células.
  2. Efector citotóxico, linfocitos T.
  3. Efector citotóxico, linfocitos B.
  4. Macrófagos citotóxicos.
  5. Factores humorales inmunes antitumor.
  6. Anticuerpo antitumor citotóxico dependiente de complemento.
  7. Anticuerpo de bloqueo.
  8. Antígeno tumoral libre.
  9. Complejos inmunes correspondientes a antígeno tumoral y anticuerpo tumoral.
  10. Factores que suprimen el bloqueo.
  11. Fagocitosis por macrófagos estimulada por anticuerpos.
  12. Anticuerpos capaces de conferir citotoxicidad celular a - linfocitos B previamente insensibilizados (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o CCDA).
  13. Componentes de complemento (vías clásica y alterna).
  14. Linfocinas varias (Factor inhibidor de macrófagos, Factor activador de macrófagos, etc.)
  15. Factor de transferencia
- 

de cáncer en pacientes que presentan algún síndrome de deficiencia inmunológica, como por ejemplo agammaglobulinemia congénita ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia tardía, síndrome de Wiskott-Aldrich, Ataxia Telangectásica y Síndrome de Inmunodeficiencia severa combinada; en estos casos se ha ob--

servado una frecuencia en el desarrollo de cáncer de 15 a 30 veces mayor que en la población general y además sucede a una edad temprana ya que las inmunodeficiencias predisponentes son congénitas. Asimismo, pacientes con diferentes tipos de hipogammaglobulinemia parecen tener mayor predisposición a la leucemia linfocítica; además el hecho de que en pacientes que después de trasplante de órganos reciben un tratamiento inmunosupresivo exista una incidencia mayor de formación de tumores que en la población general, ha proporcionado crédito adicional a la relación entre el desarrollo del tumor y la función inmunológica aberrante.

La búsqueda de anticuerpos antitumor se ha llevado a cabo por medio de técnicas de laboratorio de las más variadas sensibilidades entre las que se encuentran pruebas tan sencillas como la inmunoprecipitación simple en gel hasta el radioinmunoanálisis, que es actualmente la prueba de mayor sensibilidad que se usa con este fin.<sup>(16,17)</sup> También se han empleado las técnicas de inmunofluorescencia de membrana y de citoplasma,<sup>(18,19)</sup> la hemaglutinación pasiva y la fijación de complemento que se han utilizado conjuntamente<sup>(20,21)</sup> la demostración de células muertas de tumor se ha realizado in vitro por medio de colorantes como el azul de tripan. También se ha lle

vado a cabo el desalojo de isótopos incorporados como  $Cr^{54}$  (22,23) Estos procedimientos han demostrado que existen anticuerpos antitumor en el suero de pacientes que presentan los siguientes tumores: tumor de Burkitt, carcinomas nasofaríngeos, neuroblastomas, adenocarcinomas del sistema digestivo melanomas malignos y una variedad de sarcomas y de cánceres de la vejiga.

Los títulos más altos de anticuerpos humorales antitumor se han encontrado en la sangre de pacientes que presentan un tumor poco desarrollado o en la de aquellos pacientes en los que el tratamiento ha tenido éxito; en cambio, se ha observado una disminución en el título en estos anticuerpos en los casos de recurrencia. Sin embargo, el hecho de que esta circunstancia constituya la causa o el efecto de un progreso en el desarrollo tumoral, todavía no está bien determinada.

La inmunidad antitumor mediada por células ha llamado la atención de los investigadores en los últimos años, a causa de la acumulación de evidencias que sugieren que este tipo de respuesta puede tener valor diagnóstico., así como valor pronóstico en la clínica. Las técnicas más utilizadas con este fin son: la técnica de inhibición de colonias, <sup>(24)</sup> los ensayos de citotoxicidad con células cultivadas de tejidos frescos, <sup>(25)</sup> las reacciones de hipersensibilidad de la piel con extractos

tumorales, <sup>(26,27)</sup> la estimulación linfocítica por células tumorales o extractos de las mismas y la inhibición de la migración de leucocitos, <sup>(28)</sup> entre otros.

Desde este punto de vista, los tumores que probablemente se hayan estudiado más son: el tumor de Burkitt, linfomas varios, sarcomas de varios tipos, carcinomas de colon, nasofaríngeos, de vejiga, de mama, de pulmón, de riñones, de testículos, de endometrio y de ovario, melanomas malignos y cánceres de cabeza y nuca.

La demostración de una buena respuesta inmune mediada por células frecuentemente tiene correlación ya sea con una buena respuesta a la terapia aplicada o bien con la presencia de tumores localizados.

Debe notarse que las diferentes técnicas para la detección de este tipo de inmunidad se han realizado con éxito para demostrar el efecto citotóxico de los linfocitos de los pacientes con cáncer, contra las células tumorales autóctonas y alogénicas. En la situación alogénica el tejido tumoral debe ser del mismo tipo histopatológico que el tumor del donador linfocítico.

Aunque, como ya se dijo, se desconoce el papel sinérgico entre la inmunidad humoral y la celular en el rechazo de tumores, esta última parece ser muy importante.



## C A P I T U L O    I I

### DIAGNOSTICO DEL CANCER

La condición para proporcionar un tratamiento efectivo en el control del cáncer es detectar al tumor en sus inicios; ésto se ha intentado con la ayuda de la citología exfoliativa y de las técnicas de detección de antígenos tumorales y de otras sustancias presentes normalmente en tejido embrionario y que reaparecen en el adulto en algunos casos de enfermedad maligna.

#### HISTORIA:

La primera noticia que se tuvo de la presencia de sustancias asociadas a tumores se dió a conocer en 1963, cuando Abelev<sup>(29)</sup> reportó la síntesis de una proteína anormal en un hepatoma inducido químicamente, la que era idéntica antigénicamente a una alfa-globulina presente en el suero de ratón embriogé

nico. Después Tatarinov<sup>(30)</sup> reportó la presencia de esta alfa1-fetoporteína en el suero de pacientes con hepatoma primario.

Posteriormente, en 1965 Gold y Freedman<sup>(31)</sup> descubrieron una proteína que se hallaba presente en intestino, hígado y páncreas de fetos durante los primeros seis meses de gestación, encontrándola también en los tejidos de tumores cancerosos de colon, hígado y páncreas. En esa época, esta sustancia no fue detectada en tejidos de adultos normales, ni en pacientes con enfermedad benigna de colon, por lo que le dieron el nombre de antígeno carcinoembriónico (ACE). Más tarde, la aplicación del radioinmunoanálisis permitió la detección de la presencia de este antígeno en tejido de colon humano maduro y sano, por lo que el nombre dado a esta sustancia es incorrecto ya que el material no está relacionado exclusivamente con enfermedad maligna y el estado fetal.

En años más recientes se han reportado otros antígenos asociados a tumor los cuales son de menor importancia que los mencionados anteriormente, ya que algunos de ellos todavía no están suficientemente estudiados y bien caracterizados.

Hakkinen,<sup>(32)</sup> en 1969, reportó una sulfoglucoproteína detectada en intestino fetal, pero que también ha sido identificada en un alto porcentaje de pacientes con cáncer gástrico;

sin embargo, como esta sustancia también se encuentra en secreciones y en tejidos gástricos normales no puede considerarse como un antígeno exclusivamente indicativo de tumor.

En 1970, Tal y Halperin, <sup>(33)</sup> propusieron la prueba "T - globulina" en suero como un procedimiento de diagnóstico en el cáncer. La prueba está basada en la idea de que la célula de cáncer produce un glucolípido que sirve como hapteno para producir una proteína anticuerpo específica de cáncer, la T-globulina. El resultado de esta prueba fue un porcentaje alto de positividad en casos de cáncer.

Eldynak y colaboradores, <sup>(34)</sup> en 1972, demostraron la presencia de un antígeno fetal asociado a neoplasia, el cual fue identificado en suero y tejidos fetales, así como en el 20% de los sueros de pacientes adultos con tumores malignos y en una amplia variedad de tejidos neoplásicos, sin embargo, no se detectó en suero o tejidos de adultos normales.

Banwo en 1974, <sup>(35)</sup> demostró la presencia de un antígeno exclusivo de carcinoma de páncreas utilizando para esto la inmunoelectroforesis bidimensional en gel de agarosa.

Por último, en 1975 Fritsché y Cols. <sup>(36)</sup> dieron a conocer el antígeno beta-oncofetal (ABOF) llamado así a causa de su - movilidad beta en la inmunoelectroforesis. Su detección se ha

llevado a cabo en varios tipos de carcinomas y en varios órganos fetales humanos. Los descubridores de este antígeno realizaron estudios por medio de los cuales lograron determinar sus propiedades.

A continuación se mencionan algunas características de los antígenos tumorales que han sido mejor estudiados.

#### ALFA-1-FETOPROTEINA.

En el suero fetal humano, como en el de otras especies de mamíferos se encuentra una alfa1-globulina de origen hepático y que está ausente o presente sólo en trazas en la circulación del adulto, a excepción de las mujeres embarazadas en cuyo suero se hallan valores normalmente elevados. Esta sustancia, que ha recibido el nombre de alfa1-fetoproteína, es una proteína que contiene en su composición aproximadamente 3% a 4% de carbohidratos, y ha sido muy estudiada en los últimos años, llegándose a demostrar que su síntesis es reiniciada en los hepatocarcinomas, además se ha encontrado que los carcinomas de células embrionarias, así como los teratocarcinomas de testículos y ovarios también elaboran grandes cantidades de AFP. (37)

La medición de AFP en suero materno se ha propuesto como medio para detectar el sufrimiento fetal y muerte intrauterina. (38)

Niveles:

En el feto la AFP es producida por el parénquima hepático y el saco vitelino, su mayor concentración en el suero del embrión se alcanza a las 13 semanas de gestación aproximadamente, disminuyendo después rápidamente, hasta que entre las semanas 18 y 22 su nivel es de aproximadamente 3% del nivel máximo, alcanzando entre las semanas 34 y 36 un nivel menor del 2% del máximo. (37)

La concentración de AFP en un feto de 13 semanas fue de 2,790 000 ng/ml, al nacer los niveles se hallaban entre 200 000 y 300 000 ng/ml y fueron descendiendo en las primeras semanas de vida extrauterina.

La vida media de esta globulina es de 5 días en las primeras semanas, siendo sólo de 3 días en las siguientes semanas. Existen reportes de que después de la operación de un hepatoma o de la inyección de AFP purificada la vida media es de 6 días.

Propiedades Físicoquímicas:

La alfa1-fetoproteína posee propiedades físicoquímicas

similares a las de la albúmina, aunque contiene una pequeña cantidad de carbohidratos y tiene una movilidad electroforética catodal ligeramente más baja; como la albúmina, la AFP tiene un peso molecular de 70 000 daltons, -aproximadamente, y sus características de solubilidad son semejantes a las de la albúmina con consideraciones de pH y una variedad de disolventes químicos. A causa de estos parámetros ha sido difícil aislar la AFP libre de albúmina, sin embargo, recientemente el uso de procedimientos inmunoquímicos ha permitido separar pequeñas cantidades de AFP purificada.

#### Función:

El papel biológico de la AFP no ha sido bien determinado todavía, pero a causa de las similitudes que existen entre sus moléculas se ha propuesto para la alfa-globulina funciones osmóticas y/o funciones de transporte como las de la albúmina. (39)

Los primeros estudios clínicos de alfa-1-fetoproteína sérica se realizaron mediante la inmunoprecipitación en gel de agar de Ouchterlony. Posteriormente se han utilizado otras técnicas como la hemaglutinación, la inmunoradioautografía, la inmunolectroforesis y el radioinmunoanálisis en un esfuerzo por aumentar la sensibilidad de los métodos de detección; con el propósito de evaluar el progreso de la enfermedad y

la respuesta a la terapia aplicada se han desarrollado ensayos cuantitativos muy sensibles. Actualmente los procedimientos más usados son la doble difusión en gel, la inmunoelectroforesis y el radioinmunoanálisis.

En el caso de la determinación de AFP se ha estimado que el radioinmunoanálisis es aproximadamente 40 000 veces más sensible que la técnica original de inmunodifusión. Las diferencias en los métodos empleados obviamente afectarán la utilidad clínica del ensayo por lo que es muy importante establecer el procedimiento que fue utilizado.

#### ANTIGENO BETA-ONCOFETAL (ABOF).

Este es un antígeno diferente de la AFP y el ACE que se ha encontrado en varios tipos de carcinomas y en varios órganos fetales humanos. Recibió su nombre en base a su movilidad beta en la inmunoelectroforesis. (36)

Utilizando una modificación descrita por Rowe a la prueba convencional de difusión radial que es aproximadamente 30 veces más sensible que la técnica de doble difusión, ha sido posible detectar este antígeno en plasma de fetos, y de pacientes con cáncer y en un nivel más bajo en adultos sanos.

El antígeno beta-oncofetal tiene movilidad de beta-2, su punto isoeléctrico está en el rango de 6 a 7, su peso molecular va de 70 000 a 90000 daltons, su precipitación puede hacerse con ácido perclórico 0.1M y 33% de sulfato de amonio saturado. Su antigenicidad puede anularse por tratamiento con pronasa o por incubación a 70°C durante 30 minutos; su densidad se encuentra entre 1.30 y 1.32 en un gradiente de cloruro de cesio. Estas características sugieren que es una proteína que no contiene gran cantidad de carbohidratos o de lípidos.

Los estudios realizados indican que el ABOF es inmunológicamente diferente de AFP, ACE y ferritina; esta última se estudió porque se ha demostrado que antígenos inmunológicamente idénticos a ferritina, descritos como alfa-2 ó isoferritina poseen propiedades oncofetales. Es distinto también de la glucoproteína normal.



## C A P I T U L O    I I I .

### ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNICO (ACE)

Hasta hoy, el antígeno fetal y asociado a tumor que más se ha estudiado es el llamado antígeno carcinoembriónico (ACE) que fue descubierto por Gold y Freedman<sup>(4)</sup> en 1965 y que recibió su nombre debido a que inicialmente sólo se encontró en tumores malignos de colon y en tejido fetal, pero en ningún otro caso; sin embargo, más tarde y gracias a la aplicación del radioinmunoanálisis en el estudio de este antígeno se encontró que también se hallaba, aunque en menor concentración que en los casos ya indicados, en el tejido de colon humano sano. Chu y Reynoso<sup>(40)</sup> demostraron que el ACE se encuentra en pequeñas cantidades en el suero de pacientes con enfermedades no malignas y aún en el de jóvenes sanos. Su función todavía no ha sido determinada.

### Preparación:

En la preparación del ACE se utiliza generalmente tejido de tumor de cáncer de colon con metástasis a hígado, que se obtiene por operaciones o de autopsias y se guarda inmediatamente después a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de la extracción, cuando ésta se va a realizar el tejido se desmenuza y homogeneiza en agua fría, se extrae con ácido perclórico 2M y se dializa. Después se concentra en una membrana de ultrafiltración PM 30 y se liofiliza; posteriormente se hace la purificación en dos cromatografías, una en Sepharose 4B y la siguiente en Sephadex G-200, así se han identificado dos picos activos. El material más activo se purifica por cromatografías repetidas en columnas de Sephadex G-200 hasta obtener una sola línea de precipitación en inmunoelectroforesis contra antisueros anti-ACE. Su pureza se comprobó por medio de electroforesis en gel de acrilamida.

### Propiedades Físicoquímicas:

El ACE es una glucoproteína soluble en ácido perclórico, posee una sedimentación de 7 - 8S y un peso molecular de a-

proximadamente 200 000 daltons; tiene movilidad electroforética de beta-globulina sérica bajo condiciones moderadamente alcalinas (ver Tabla No. 3). Sus principales residuos de aminoácidos son ácido aspártico, ácido glutámico, treonina y serina, su mayor residuo de monosacárido es la N-acetilglucosamina. (4)

Investigaciones tanto físicoquímicas como inmunoquímicas han demostrado heterogeneidad molecular en el ACE, lo que puede explicar la reactividad cruzada entre ACE y los constituyentes obtenidos de otros tejidos de tumores derivados del tubo digestivo de adultos (ver Tabla No. 4). Esta reactividad antigénica cruzada se atribuye a sitios específicos en la molécula de antígeno carcinoembrionario.

El ACE contiene aproximadamente 65% de carbohidratos y 35% de proteínas, por microscopía electrónica aparece como una partícula en forma de vara retorcida de aproximadamente 40nm por 9 nm . Después de la reducción y alquilación la molécula de ACE se alarga indicando así un papel importante para las ligaduras bisulfito en su ultraestructura. Cuando se desaloja el ácido siálico, la molécula reducida y alquilada se vuelve una espiral compacta. (17)

Se ha estudiado la estructura de la porción de carbohidratos por oxidación con peryodato y análisis de metilación;

TABLA No. 3

Algunas propiedades del antígeno carcinoembriónico (Modificación de Fuks y Cols.).

---

Proporción de proteína a carbohidrato. Variable 1:1 en preparaciones de tejido de cáncer de colon a 1:5 en aquéllas de tejido gástrico.

Soluble en ácido perclórico o agua.

Soluble en sulfato de amonio saturado al 50%

Insoluble en etanol.

Estable al calor.

Coefficiente de Sedimentación de 7 a 8 S.

Movilidad beta en electroforesis en agar a pH 8.6

Banda única polidispersa en electroforesis en gel de acrilamida.

Peso molecular a  $200\ 000 \pm 20\ 000$ .

Punto isoeléctrico de 3 y  $3.75 \pm 0.25$

---

toda la fucosa y el ácido siálico son terminales, así mismo, un 50 % de la galactosa y pequeñas cantidades de manosa y de N-acetilglucosamina. El ácido siálico está unido a la posición 3 de la galactosa. La mayor parte de la fucosa está enlazada a la N-acetilglucosamina lo que explica la mayoría de las ramificaciones de esta última observadas en el análisis de metilación. El 75% de la manosa está ramificada y enlazada probablemente a 3 moléculas de N-acetilglucosamina.

La porción proteica de la molécula de ACE consiste de una sola cadena peptídica en la que la secuencia de aminoáci-

TABLA No. 4

Materiales que dan reacción cruzada con el antígeno carcinoembriónico.

---

Antígeno	Investigador
1. Antígeno inespecífico que da reacción cruzada. <sup>a</sup>	Von Kleist y Cols.
2. Glucoproteína normal. <sup>a</sup>	Mach y Pusztaszeri.
3. Antígeno carcinoembriónico-2 de colon. <sup>a</sup>	Tunberville y Cols.
4. Glucoproteína de carcinoma mamario. <sup>a</sup>	Kno y Cols.
5. Antígeno III de carcinoma de colon. <sup>a</sup>	Newman y Cols.
6. Antígeno II de carcinoma de colon.	Newman y Cols.
7. Antígeno inespecífico II que da reacción cruzada.	Burtin y Cols.
8. Antígeno fetal sulfoglucopeptico.	Hakkinen

---

a. Glucoproteínas con P.M. de 50 000 a 60 000 con movilidad electroforética, presumiblemente similares o idénticas(56).

dos parece ser característica y se ha determinado en muestras de varias fuentes.

Todavía no se ha determinado el sitio antigénico de la molécula y no sería sorprendente encontrar más de un determinante antigénico en una molécula del tamaño y la complejidad

de la del ACE.

Localización celular:

La localización de la molécula de ACE se ha llevado a cabo por medio de técnicas de inmunofluorescencia y se ha encontrado al menos en parte en la superficie celular. En el intestino fetal el lado luminal de la célula. Se han realizado estudios de ultraestructura que han hecho posible localizar este antígeno en el glicocálix que rodea la membrana celular de donde es liberado a los fluídos corporales circundantes, lo que sugiere que es un componente de la membrana. (4,17)

Utilidad clínica del ACE:

Los investigadores dedicados al estudio del ACE han concluido que su determinación es útil cuando se realiza en conjunto con otros procedimientos de diagnóstico tales como la endoscopía, la radiología y la citología, entre otros; o cuando se realizan determinaciones en serie del antígeno para seguir la evolución de la enfermedad, pero no debe considerarse como una prueba de elección para detectar cáncer en la población general. (4,37,39)

Debe tenerse en cuenta que los valores de antígeno pueden sufrir variaciones relacionadas con las técnicas usadas - en su determinación y también considerar el hecho de que el radioinmunoanálisis no es completamente específico y puede medir sustancias que dan reacción cruzada. (16,39)

La causa de que deban tomarse en cuenta varios estudios en la detección de cáncer, es que no siempre los resultados obtenidos para un solo parámetro indican con exactitud el estado del paciente. Así por ejemplo, se han obtenido niveles negativos de ACE en pacientes con lesiones cancerosas tempranas y en cambio se han observado niveles elevados del antígeno - en enfermedades inflamatorias no malignas, en cirrosis alcohólica y obstrucción del tracto biliar, aún cuando no se conoce el papel del hígado en el metabolismo del ACE. También han sido encontrados niveles elevados de ACE en pacientes con colitis ulcerativa y pólipos benignos en el colon lo que refleja alteraciones en el flujo normal de las secreciones gastrointestinales. En enfermedades acompañadas por producción anormal de moco como en la bronquitis crónica, en la fibrosis quística y en fumadores fuertes los niveles de ACE también están elevados. (4)

Sin embargo, debe aclararse que el aumento observado en

estos casos, generalmente es menor que aquél hallado en los - casos de enfermedad maligna, principalmente cuando existen me-  
tástasis.

El aumento en los niveles del antígeno carcinoembrionario no solo se ha encontrado en los casos de cáncer en el sistema digestivo sino que también se han demostrado en el suero de pa-  
cientes con cáncer de mama, (41,42) pulmón, (43) cérvix, útero,  
ovario, (44) neuroblastoma (38) y tiroides. (18)

La rapidez en la detección de cáncer de colon fue mayor cuando se realizaron tanto un enema de bario como el análisis de determinación de ACE. (4)

También se ha demostrado el valor del ensayo en este anti-  
geno en el diagnóstico temprano de cáncer pancreático. (45)

Las determinaciones postoperatorias de ACE en serie son de gran utilidad pues, por medio de ellas puede seguirse el - estado clínico del paciente; por ejemplo, la disminución ha-  
cia los niveles normales indican resección completa y cura - quirúrgica. En cambio, la persistencia de valores elevados de ACE después de la operación indica generalmente una resección incompleta o metástasis, en tanto que las elevaciones consecutivas en las determinaciones indican progreso de la enfermedad.

La aparición de un nivel positivo de ACE en un individuo



que previamente tuvo un resultado post-operatorio negativo es un indicador confiable de crecimiento recurrente.

La reaparición de ACE en la circulación generalmente precede a las evidencias clínicas, por lo que en muchas ocasiones las determinaciones en serie de ACE permiten la iniciación de una terapia antitumor en un estado más temprano del progreso de la enfermedad.

Se ha encontrado buena correlación también entre los niveles del antígeno y la regresión o progreso del crecimiento del tumor durante la quimioterapia de cánceres gastrointestinales.

La determinación combinada de ACE y de enzimas como la fosfo-hexosa-isomerasa, gamaglutamiltranspeptidasa y dehidrogenasa láctica realizada por Munjal y Cols.<sup>(46)</sup> dió excelentes resultados correlacionando niveles altos del antígeno con niveles altos de las enzimas y éstos a su vez con la extensión del tumor, hallándose los niveles más elevados en pacientes con metástasis hepática. En pacientes con cáncer en el tracto gastrointestinal los dos tipos de pruebas parecen complementarse.

Otra aplicación novedosa y de gran utilidad ha sido la determinación de ACE en orina, demostrando una muy buena co-

rrelación con procesos malignos de vejiga.<sup>(47)</sup>

Por último, recientemente, se ha ensayado con éxito la determinación de ACE por inmunofluorescencia en biopsias transoperatorias<sup>(18)</sup> lo que ha constituido un paso muy importante.

METODOLOGIA USADA EN EL ESTUDIO DEL ANTIGENO  
CARCINOEMBRIONICO.

Los métodos que se utilizan en la determinación del antígeno carcinoembriónico no son considerados como de rutina ya que se necesitan reactivos cuidadosamente estandarizados y un procedimiento técnico meticuloso. Inicialmente el ensayo era únicamente cualitativo convirtiéndose después en cuantitativo debido a que permite vigilar la evolución a través de los cambios de concentración del antígeno.

A partir de 1969 en que Thompson y Cols.<sup>(48)</sup> dieron a conocer su método de sulfato de amonio-ácido perclórico se han desarrollado varias técnicas de radioinmunoanálisis sensibles y reproducibles para el estudio del ACE, que son capaces de detectar cantidades en nanogramos de este material, en suero o plasma.

En el radioinmunoanálisis se utiliza un anticuerpo específico al antígeno que se va a determinar, en este caso el ACE.

Se agrega la muestra problema y antígeno estandarizado y marcado isotópicamente; el anticuerpo anti-ACE se une al antígeno presente en el plasma o al marcado isotópicamente dependiendo de sus cantidades relativas, es decir, se establece una competencia por el anticuerpo.

Se construye una curva estándar que relaciona el porcentaje de antígeno marcado isotópicamente unido a cantidades conocidas de antígeno no marcado agregado. La cantidad de antígeno presente en un suero desconocido puede obtenerse por extrapolación en esta curva estándar.

Las técnicas de radioinmunoanálisis utilizadas en la determinación de ACE difieren fundamentalmente en dos aspectos: (39)

- a) La preparación de la muestra a determinar, y
- b) En la separación de los complejos antígeno-anticuerpo formados.

En el primer aspecto los métodos indirectos utilizan una extracción con ácido perclórico para concentrar proteínas ricas en carbohidratos como el ACE.

Los métodos directos no utilizan esta extracción y en general requieren volúmenes más pequeños de suero o plasma.

En el segundo aspecto, hay varios métodos para precipitar el complejo antígeno-anticuerpo. Esta precipitación puede con-

seguirse con sulfato de amonio (Método de sulfato de amonio-ácido perclórico de Thompson y Cols., 1969);<sup>(48)</sup> gel de zirconil fosfato (Método de Gel de Zirconil fosfato-ácido perclórico de Hansen y Cols., 1971),<sup>(49)</sup> un segundo anticuerpo (Técnica de triple isótopo-doble anticuerpo de Egan y Cols., 1972)<sup>(50)</sup> o con los inmunoabsorbentes de la fase sólida.

Los niveles normales dependen de la técnica empleada y de las curvas de calibración que varían de acuerdo con cada laboratorio.

Algunas curvas estándar se preparan con suero o plasma humano normal enteros o extraídos con ácido perclórico y otras usan amortiguadores de fosfatos o de etilen diamino-tetraceta-to (EDTA) como diluyente.

En la Tabla No. 5 se resumen algunos métodos que se han desarrollado para la medición del ACE circulante,<sup>(37)</sup> especificando las características de cada uno.

Las diferencias básicas de las 3 principales técnicas de radioinmunoanálisis se establecen en la Tabla No. 6.

Aún cuando estos tres métodos proporcionan información clínica similar, se ha propuesto el método del Gel de Zirconil-fosfato como el más conveniente para este fin, ya que la precisión es buena y el control de calidad de alícuotas con

TABLA No. 5

Comparación de condiciones para el radioinmunoanálisis utilizado en el estudio del Antígeno Carcinoembrionario (ACE).

Referencia	Extracción	Coprecipitación	Muestra y tiempo necesarios	Nivel normal (ng/ml)
Thompson	APC <sup>2</sup> , 1.0 M	Sulfato de amonio 50%	Suero, 5ml; 5 días	< 2.5
Smith	APC, 1.0 M	Sulfato de amonio 50%	Suero o plasma 1ml, 3días	< 1.3
Mach	APC, 1.0 M	Sulfato de amonio 50%	Plasma 2ml, 4 días	< 5.0
Hansen	APC, 0.6 M	Gel-Z	Plasma 0.5ml; 1 día	< 2.5
Lange	APC, 0.55M	Inhibición de Hemaglutinación.	Suero, 2.5ml; 1 día	< 5.0
Martin	Inmunoprecipitación más APC	Sulfato de amonio 50%	Suero, 5ml; 6 días	< 4.0
Egan	ninguna	Anticuerpo anti-IgG	Suero 0.2ml; 1 día	2.5
Laurence <sup>4</sup>	ninguna	Anticuerpo anti-IgG	Plasma 0.2ml; 2 días	< 12.5 <sup>5</sup>
Mac Sween	ninguna	Anticuerpo anti-IgG	Suero, 25microlitros 3 días	< 5.0
Searle	ninguna	Anticuerpo anti-IgG	Plasma 0.5ml; 2 días	< 2.5
Go	ninguna	Gel-Z	Plasma 0.1ml; 2 días	< 2.0
McPherson	ninguna	Tubo de fase sólida	Suero o plasma 1ml; 5días	< 2.5
Coller	ninguna	Unión radioinmunoeléctroforética.	Suero 10 microlitros 2 horas	cualitativo.

Referencia	Extracción	Coprecipitación	Muestra y tiempo necesarios	Nivel normal (ng/ml)
Edgington	ninguna <sup>6</sup>	Anticuerpo anti-IgG	Suero 0.33 ml 2días	-- <sup>7</sup>

- Especificaciones:
- 1) Basada en datos de la Tabla de Zamcheck y Rupcheck.
  - 2) APC; ácido perclórico.
  - 3) Los volúmenes mostrados son para determinaciones únicas (requieren duplicados)
  - 4) Modificación al ensayo del doble anticuerpo de Egan.
  - 5) Se reportó el valor normal para negros en un nivel superior a 30ng/ml
  - 6) Suero clarificado a 7,000 xg durante 10 minutos.
  - 7) Reportado como 14 unidades de ACE -S/ml; el equivalente de ACE no está claro.

TABLA No. 6

Radioinmunoanálisis para antígeno carcinoembriónico(ACE)<sup>16</sup>

	Acido Perclórico -sulfato de amonio	Método directo del triple isótopo-Doble Ac.	Acido perclórico-Gel Zirconil -fosfato
Suero(ó plasma EDTA)	5.0 ml	0.2 ml	(1.0ml)
Extracción con ácido perclórico	+	-	+
Diálisis	2 días	-	toda la noche
Liofilización	+	-	-
Reactivos marcados isotópicamente	ACE-I <sup>125</sup>	IgG cabra I <sup>131</sup> ACE-I <sup>125</sup> Na <sup>22</sup>	ACE-I <sup>125</sup>
Anti-ACE de cabra	+	+	+
Separación	sulfato de amonio	IgG de caballo anti-ca bra	Gel de - Zirconil -fosfato

geladas ensayadas diariamente durante un mes fue de 5.4 ng/ml (Sd = 0.97) y 3.0 ng/ml (Sd = 1.6).

Se han realizado varias modificaciones de estos radioinmunoanálisis, por ejemplo, Laurence y Cols. (1971)<sup>(51)</sup> han usado el procedimiento del doble anticuerpo pero eliminando la a-



dición del  $\text{Na}^{22}$ .

Go y asociados (1972),<sup>(52)</sup> llevaron a cabo el método de Zirconil-fosfato, pero eliminaron la extracción del plasma y los pasos de diálisis; su volumen de reacción fue de solamente 1.0 ml y la mezcla se dejó toda la noche a 4°C en vez de 60 minutos a 45°C.

Recientemente se ha encontrado que el  $\text{Co}^{57}$  posee ventajas sobre el  $\text{Na}^{22}$  para usarse como tercer isótopo en el método de triple isótopo-Doble anticuerpo, sin embargo, para usar  $\text{Co}^{57}$  es necesario agregar un agente quelante como el ácido etilendiamino-tetracético (EDTA) para evitar la formación de complejos de  $\text{Co}^{57}$  con proteínas.

En 1971, Engvall y Perlmann<sup>(54)</sup> por un lado y Van Weeman y Schuurs<sup>(55)</sup> por otro, desarrollaron un ensayo inmunoespecífico que se basa en los mismos principios que el radioinmunoanálisis, pero que usa una enzima como marcador para el antígeno o el anticuerpo en lugar de un isótopo radioactivo y se ha convertido en el método de elección de los laboratorios con facilidades limitadas.

Este método ha sido desarrollado ya que el uso de radioisótopos en los inmunoensayos tiene varias desventajas como son la vida media corta de los isótopos usados que da como resultado un deterioro rápido de los estándares marcados, además

de los riesgos inherentes al material radioactivo y, por último, lo caro del equipo de conteo. Por otro lado, el método de marcaje con enzimas tiene la ventaja de que puede ser completamente automatizado, lo que permite el análisis diario de un número muy elevado de muestras por un solo técnico.

Las enzimas que se han usado son la fosfatasa alcalina, la peroxidasa del rábano fuerte y la beta-galactosidasa, que también pueden ser detectadas por técnicas colorimétricas aún en concentraciones muy bajas; sin embargo, debe aclararse que aunque el marcaje con enzimas es altamente sensible, el radioinmuno-análisis correspondiente es ligeramente más sensible en la determinación de ACE en suero o plasma sanguíneos.

En el estudio del antígeno carcinoembriónico también se ha utilizado el procedimiento de inhibición de la hemaglutinación (Lange y Cols., 1971).<sup>(53)</sup>

En este procedimiento se lleva a cabo también una extracción con ácido perclórico (1.1M). Después de la centrifugación el sobrenadante es dializado, luego liofilizado y posteriormente rehidratado. Se hacen diluciones en serie y éstas se ensayan para usarse como indicadores de eritrocitos "0" unidos a ACE.

Finalmente y en relación a los niveles normales puede de-

cirse que éstos pueden variar entre 0 y 12.5 ng/ml según la técnica utilizada como puede verse en la Tabla No. 5.

El método indirecto de la casa Hoffman-La Roche, quizá el más ampliamente usado en la actualidad, mide concentraciones de ACE en plasma con valores superiores a 20 - 25ng/ml. Sin embargo, las muestras con concentraciones superiores a 20 ng/ml deben ser reanalizadas por un método directo (sin extracción con ácido perclórico).

Aún cuando los niveles normales de ACE dependen de la técnica empleada, muchas de las técnicas de radioinmunoanálisis utilizadas en la determinación de este material consideran como positivos valores superiores a 2.5 ng/ml de ACE en suero o plasma, estando en la zona de peligro niveles entre 2.5 y 5.0 ng/ml sin embargo, un resultado dentro de este rango es difícil de interpretar, sobre todo, cuando se trata de una determinación aislada y no de una secuencia de pruebas hechas para un mismo individuo, por lo que la prueba debe repetirse con una muestra de sangre fresca.

De este modo vemos que el resultado de estos ensayos ha sido un potencial de aplicaciones clínicas de las determinaciones de antígeno carcinoembriónico en el diagnóstico y manejo de los pacientes con enfermedad neoplásica.

## C O N C L U S I O N E S .

Aunque muchos aspectos de la biología del cáncer permanecen desconocidos, como son la génesis y factores propiciatorios tanto del huésped como del medio ambiente, y son objeto de estudios por innumerables grupos en todo el mundo, es necesario reconocer la fase experimental en que se encuentran.

Por otro lado, es también importante el conocimiento de logros que la investigación ha proporcionado fuera de toda e-lucubración y de gran aplicación práctica, como son la deter-minación de antígenos embrionarios asociados a cáncer, entre los que sobresalen el antígeno carcino-embriónico y la alfa-1-feto-proteína, pruebas de laboratorio tan justificadas como la citología exfoliativa.

Esta tesis es una revisión acerca del antígeno carcino-embriónico, como un esfuerzo en la actualización de los cono-cimientos sobre procedimientos diagnósticos que tenemos la -obligación de ofrecer a los enfermos.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Klein G: Tumor Antigens. Ann. Rev. Microbiol. 20:223, 1966.
- 2.- Smith RT: Tumor-specific immune mechanism. N. Engl.J. Med. 278:1207, 1268, 1326. 1968.
- 3.- Bodansky, O. Reflection on biochemical aspects of human cancer. Cancer 33: 364. 1974.
- 4.- Gold. P. and Freedman, S.D. Clinical Immunology. pag. 420-444. 2a. Ed. Harper & Row Publisher, New York, 1976.
- 5.- Gorraez de la Mora, M.T. Neoplasias malignas. Rev. Med. I.S.S.S.T.E. 7:153. 1972.
- 6.- Comunicación Personal. Depto. de Citología Exfoliativa C.H."20 De Noviembre", I.S.S.S.T.E. Dra. Carmen Laguna.
- 7.- Nicolson, L.G., and Poste, G. The Cancer cell: Dynamic aspects and modifications in cell-surface organization (First of Two parts) N. Engl. J. Med. 295: 197. 1976.
- 8.- Nicolson, L.G., and Poste, G. The Cancer cell: Dynamic aspects and modifications in cell-surface organization (second of two parts) N. Engl. J. Med. 295:253. 1976
- 9.- Yunis, E.J.; Gatti, R.A.; Amos D.B. Tissue typing and organ transplantation, pag. 180-191. Academic Press New - York and London, 1973.

- 10.- Godd, A.R. and Fisher D.W. Immunobiology. pag. 209-218  
Sinaver Associates, Inc. Publishers, Stamford, Connecticut,  
1973.
- 11.- Old, L.J. Cancer Immunology. Scientific American 236:62.  
1977
- 12.- Old, L.J. Boyse, E.A. Immunology of experimental tumors.  
Ann. Rev. Med. 15:167, 1964.
- 13.- Sjören, H.D.: Transplantation methods as a tool for detec  
tion of tumor specific antigen. Progr. Expl. Tumor Res.  
6:289. 1965.
- 14.- Hanghton G., Whitmane, A.C.: Genetics. The immune respon-  
se and oncogenesis. Transplant. Rev. 28:75, 1976.
- 15.- Mc Devitt, H. O., Oldstone, M.B.A.; Pincus T: Histo-compa-  
tibility linked genetic control of specific immune respon  
ses to viral infections. Transplant. Rev. 19:209, 1974.
- 16.- Rose, N.R. and Friedman, H. Manual of Clinical Immunology  
pag. 753-762. American Society for Microbiology. Washing-  
ton, 1976.
- 17.- Egan, M.L. Engvall, E.; Ruoslahti, E.I. and Todd C.W. De-  
tection of circulating tumor antigens. Cancer 40:458, 1977
- 18.- Isaccson, P. and Judd, M. Carcinoembryonic antigen in me-  
dullary carcinoma of thyroid. The Lancet. pag. 1016 Nov.  
6, 1976.
- 19.- Goldstein, G.; Klein, .G. Pearson, G. and Clifford, P. Di  
rect membrane immunofluorescence reaction of Burkitt's -  
lymphoma cells in culture. Cancer Res. 29:749. 1969.
- 20.- Eilber, F.R. and Morton, D.L. Sarcoma Specific Antigens:  
Detection by complement fixation with serum from sarcoma  
patients J. Nat. Cancer Inst. 44:651, 1970.
- 21.- Morton, D.L. Eilber, F.R., Malmgren, R.A. and Wood, W.C.  
Immunological factors which influence response to immuno  
therapy in malignant melanoma. Surgery 68:158, 1970.

- 32.- Hakkinen, J.P.T. FSA-foetal sulphoglycoprotein antigen associated with gastric cancer. *Transplant. Rev.* 20:61 1974.
- 33.- Tal, C. Halperin, M. Presence of serologically distinct protein in serum of cancer patients and pregnant women. *Isr. J. Med. Sci.* 6:708, 1970.
- 34.- Edynack, E.M. Old, L.J., Vrana, M. Landis, M.P. A foetal antigen associated with human neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 286:1178, 1972.
- 35.- Banwo, O., Versey, J., and Hobbs, J.R. New oncofetal antigen for human pancreas. *Lancet* 1:643, 1974.
- 36.- Fritsché R., Mach, J.P.: Identification of a new oncofetal antigen associated with several types of human carcinomas. *Nature* 258:734, 1975.
- 37.- Rose, N. E. Friedman, H. *Manual of Clinical Immunology* pag. 765-770. American Society for Microbiology Washington, D.C. 1976
- 38.- Clarke, M.: Feasibility of serum alpha-fetoprotein screening for fetal neural-tube defects. *Lancet* (p. 1098, may 1977.
- 39.- Bach, F. and Good, R.A.: *Clinical Immunobiology* Vol. 3. Morton K.S. Detection of tumor-associated antigens in plasma or serum p. 406. Academic Press. 1976.
- 40.- Chu, T. M. Reynoso, G. and Hansen H.J. Carcinoembryonic antigen levels in a healthy population. *Nature* 238:152, 1972.
- 41.- Pico, J.L. Henry, R., Meriadec, B., Salrd, J.L.: Clinical evaluation of carcinoembryonic antigen in breast cancer. Unite Fred Siguier-Hospital Paul Brousse and I.C.I.G. (I.N.S.E.R.M.USO) 14 Av. P.V. Couturier, 94800 Villejuif, France.
- 42.- Tormey, D.C. Waalkes, T.P. Snyder, J.J. and Simon, R.M.: Biological markers in breast carcinoma *Cancer* 39:2397, 1977.

- 43.- Bell, C.E.Jr.: A normal adult and fetal lung antigen - present at different quantitative levels in different histologic types of human lung cancer. *Cancer* 37:706, 1976.
- 44.- Di Saia, P.J. Morrow, C.P., Haverback, B.J. and Dyce, B.J.: Carcinoembryonic antigen in cancer of the female reproductive system. *Cancer* 39:2365, 1977.
45. Denk, H. et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastro intestinal and extragastrointestinal tumours and its relationship to tumor-cell differentiation. *Int. J. Cancer* 10:262 1972.
- 46.- Munjal, D., Chanela, P. L., Lokich, J.J. and Zamcheck, N: Carcinoembryonic antigen and phosphohexose-isomerase, gamma-glutamyl-transpeptidase and lactate dehydrogenase levels in patients with and without liver metastase. - *Cancer* 37:1800, 1976.
- 47.- Neville, A.M. et. al.: Aspects of the structure and clinical role of the carcinoembryonic antigen (CEA) and related macromolecules with particular reference to urothelial carcinoma. *Br. J. Cancer* 28: Suppl. 1: 198, 1973
- 48.- Thompson, D.M.P., Krupey, J. Freedman, S.O. and Gold, P: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 64:143, 1971.
- 49.- Hansen, H.J., Lance, K.P. and Kruper, J.: Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcinoembryonic antigen using zirconyl phosphate gel. *Clin. Res.* 19:143 1971.
- 50.- Egan, M.L. Latenschleger, J.T. Coigam, L.E., and Todd C.: Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen. *Immunochemistry* 9:617 ,1972.
- 51.- Lawrence, D.J.R., Stevens, V., Bettelheim, R., Daray, D. Lecse C. et al.: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal mamary and bronchial - carcinoma. *Brit. Med. J.* 3:1605, 1972.



- 52.- Go, V.L.M., Schutt, A.J., Moertel, O., Summerhill W.H.J. and Butt, H.R. Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen (CEA), A modified method and a clinical evaluation. Gastroenterology 62:754, 1972.
- 53.- Lange, R.D., Chernoff, A.I., Jordan, T.A. and Collmann, I.R.: Experience with a hemagglutination inhibition test for carcinoembryonic antigen: Preliminary report. Proc. Conf. Workshop Embryonic Fetal Antigen. Cancer Inst. 1971. p. 379
- 54.- Engvall, E. and Perlmann, P.: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochemistry 8:871, 1971.
- 55.- Van Weemen and Schuurs, A.H.W.M.: Immunoassay using enzyme conjugates. FEBS Letters 15:232, 1971.
- 56.- Darcy, D.A.C. Tunberville and R. James. Immunological study of carcinoembryonic antigen (CEA) and a related glycoprotein. Br. J. Cancer 28:147, 1973.