

Excmo. Sr. Presidente
Excmos Sres. Académicos
Señoras y Señores

No puedo, ni debo callar en este momento, mi profundo agradecimiento a todos los miembros de esta REAL ACADEMIA DE FARMACIA, por haber decidido, individual y colectivamente, aceptarme como uno más entre ellos.

Tampoco puedo, ni debo, desaprovechar este grato momento, tenso, emotivo, y para mí histórico, para agradecer públicamente a aquellos Académicos que, en su día, me propusieron como candidato para ocupar una de las Sillas de esta Docta Corporación. Mi agradecimiento fundamentalmente porque creyeron en mí y me consideraron digno de sentarme junto a ellos. Expreso también mi agradecimiento a todos los Señores Académicos porque al aceptar la propuesta de mi candidatura, me consideraron con condiciones suficientes para poder participar, junto a ellos, en las tareas del más alto rango de esta longeva REAL ACADEMIA DE FARMACIA.

Quiero también en este trascendental momento de mi historia y desde esta tribuna, que ocuparon en su momento todos los que hoy tan gratamente me reciben, quiero, hacer pública la aceptación de la responsabilidad que sobre mí recae al ocupar la Silla vacante, número 13, que en su día ocupó el Exmo. Sr. D. Francisco Bellot-Rodríguez y de la que tomó posesión el 23 de Noviembre de 1967.

Fue D. Francisco Bellot hombre de amplia formación como atestigua el estar en posesión del título de Doctor en Farmacia y en Ciencias Naturales. Su actividad científica se desarrolla desde la Universidad, fue catedrático de Fitografía de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense, al tiempo que fue Director del Departamento de Botánica y Fisiología Vegetal de la misma Facultad, ya que su formación básica era la Botánica. No en balde había sido Catedrático de Botánica de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela y también director del Jardín Botánico.

Me satisface que en mi trayectoria Universitaria haya seguido por estas mismas Universidades. Primero en Santiago, como Catedrático de Patología General y Propedéutica, de donde guardo un entrañable recuerdo, y después en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, como Catedrático de Patología y Clínica Médicas.

Quiero señalar que la labor científica del que ocupó la Silla que hoy voy a ocupar, fue reconocida en múltiples ocasiones, como lo atestiguan los premios que le fueron concedidos, el premio "Alfonso X el Sabio", por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, el premio "Alfredo Brañas", de la Casa de Galicia en Buenos Aires y el premio "Alfonso Marín Escudero", entre otros.

Al ocupar hoy esta Silla, deseo, espero y en ello va mi empeño, que podré salir airoso de esta grata y honrosa carga.

He hablado de agradecimiento, pero también de satisfacción, porque satisface y engrandece formar parte de esta REAL ACADEMIA DE FARMACIA y poder sentarse entre tan ilustres Científicos. Satisfacción también porque para un Médico Internista es muy importante llegar a ser Académico de Número de la REAL ACADEMIA DE FARMACIA. Desde el campo de la Medicina y más concretamente de Medicina Interna, que es donde desarrollo mi actividad profesional, profesoral e investigadora, se ve a la Ciencia Farmacéutica como la base de la culminación del acto médico, es decir, como base científica del tratamiento. Sin éste —sin tratamiento— aquel —el acto médico— no tendría sentido ni razón de ser, porque la empresa común entre un hombre que sufre y busca ayuda —el enfermo— y otro hombre que está preparado y dispuesto a darla —el Médico— termina siempre en el tratamiento. Este es lo que da sentido al acto Médico. Sin tratamiento el contacto entre el Médico y el enfermo sería simplemente una actividad social, sería una actividad más del hombre como ser social. Pero todo el largo camino, en ocasiones corto, que recorremos a través de la historia clínica, de la inspección y de la exploración para llegar al diagnóstico, lleva implícitamente desde el principio la búsqueda de la solución de la dolencia del enfermo, la búsqueda del tratamiento. Por esto siento una particular satisfacción como internista por entrar como Miembro Activo en la REAL ACADEMIA DE FARMACIA.

INTRODUCCION

Hablando de Médico y de tratamiento, justo es que diga que en no pocas ocasiones brotan en aquel —en el Médico— sentimientos de frustración cuando éste — el tratamiento— no está en sus manos. Todos sabemos que existe una enfermedad con múltiples formas de expresión histopatológica y clínica ante la cual, en no pocas ocasiones, la terapéutica, hoy por hoy, se muestra impotente. Me refiero al Cáncer, enfermedad en la que algunas células del propio organismo adquieren propiedades de comportamiento biológico extraño, llegando a adquirir un potencial de invasión, de extensión y de crecimiento ilimitado, hasta matar irremediablemente al huésped, cuando ha adquirido la masa próxima a mil gramos después de haberse duplicado su diámetro 40 veces.

En el planteamiento teórico del tratamiento del Cáncer hay que destruir las células transformadas sin destruir las normales. Alcanzar este equilibrio es siempre difícil y en muchas ocasiones imposible. Por esto es fácil comprender que en el entorno del enfermo canceroso se genere un fuerte sentimiento de tragedia.

Los científicos médicos, los biólogos y ¡como no! los farmacéuticos, con su esfuerzo común, han conseguido controlar e incluso erradicar muchas enfermedades. Pero los esfuerzos coordinados de muchos científicos no nos permiten todavía enfrentarnos con plena confianza ante la enfermedad cancerosa. Mucho se ha conseguido, pero aún estamos lejos de asegurar el triunfo terapéutico total. Por esto, muchas veces ante mis enfermos me he preguntado ¿qué circunstancias o factores etiológicos producen con seguridad el Cáncer? porque conocidas éstas, la prevención del Cáncer sería, al menos teóricamente, posible.

Por esto he creído oportuno traer hoy, ante los miembros de la REAL ACADEMIA DE FARMACIA y ante todos los compañeros y amigos que me acompañan en este emotivo acto, algunas consideraciones sobre la etiología y prevención del Cáncer. Sobre esta, sobre la prevención, trata mi Discurso de ingreso en la REAL ACADEMIA DE FARMACIA con el siguiente título: **“LA IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO DE LA CARCINOGENESIS QUIMICA EN LA PREVENCION DEL CANCER”**.

Quiero desde el principio de mi exposición señalar que todo lo que aquí he escrito, ha sido elaborado con la mentalidad y el conocimiento de un Médico Internista, preocupado por la enfermedad cancerosa más allá de los límites del diagnóstico y del tratamiento, y no por un especialista en medio ambiente o epidemiología o en química orgánica o en genética o experimentación animal. Es pues con la visión de un Clínico generalista como trataré este tema. Primero hablaré de la envergadura del problema de Cáncer, trataré después de demostrar la presencia de los factores etiológicos del Cáncer

en nuestro medio ambiente, refiriéndome exclusivamente a los factores químicos. Pasaré revista al mecanismo del contacto entre los carcinógenos y la célula, así como a alguno de los factores que nos permiten comprender la diferente susceptibilidad individual ante los mismos. Me referiré después al llamado "estilo de vida" y su importante influencia en la etiología del Cáncer, para finalmente terminar haciendo referencia al tema de mi discurso, a la PREVENCIÓN DEL CÁNCER.

LA ENVERGADURA DEL PROBLEMA Y LA REALIDAD DE CARCINOGENOS QUIMICOS

El cáncer es en la actualidad la segunda causa de muerte en los países desarrollados. Dejada la enfermedad a su evolución natural mata al enfermo.

La correcta utilización de las armas terapéuticas a nuestro alcance, cirugía, radioterapia, quimioterapia, y en algunas ocasiones inmunoterapia, consiguen la curación de un número próximo al 50%. Aun así el cáncer sigue siendo una enfermedad de pronóstico sombrío y representa una considerable carga humana y social.

Según las predicciones actuales, en las próximas décadas dos de cada tres familias pasarán por la desgraciada experiencia de tener un miembro con cáncer (1). La reducción media de la vida en los enfermos cancerosos es de 16 años. El 60% de las muertes por cáncer se dan en personas de más de 65 años, el 36% en edades comprendidas entre los 45 y 64 años y el 6% en individuos con edad inferior a los 45 años. La posibilidad de sufrir cáncer para los nacidos después del año 1970 es de 27,13% para los varones y de 27,85% para las hembras. Una cifra estadística, que requerirá comentario posterior, es la que refleja que entre el año 1950 y 1974 ha habido un incremento total de mortalidad por cáncer del 1,24 por cien mil varones de raza blanca y del 3,42 entre los de la raza negra. En las hembras, las cifras comparativas arrojan una reducción del 0,59 para las blancas y del 0,23 para las negras (2).

Desde un punto de vista social el problema del cáncer es muy grande. Inmensos gastos hospitalarios, grandes pérdidas de producción. En E. E. U. U. los gastos hospitalarios, durante el año 1977 por cáncer, se cifran en 5,5 billones de dólares (2).

Por todo esto fácilmente comprenderemos que, desde hace años se busca con gran interés el poder disponer de adecuados medios de PREVENCIÓN PRIMARIA, ya que, en la actualidad, todos los esfuerzos humanos y cargas económicas orientadas al diagnóstico precoz son, salvo casos muy concretos, de dudosa eficacia (3,4).

Los estudios estadísticos sobre porcentajes de mortalidad por cáncer en relación a otras causas de muerte, como he señalado, parecen reflejar que en los últimos años ha habido un significativo incremento. Este incremento

porcentual de la mortalidad por cáncer ha generado la idea de que la sociedad actual está asistiendo a una auténtica "epidemia de cáncer" y que la causa de tal situación recae en los cambios producidos en nuestro medio ambiente general o por el llamado "estilo de vida". Todas estas circunstancias son fruto de las modificaciones de la sociedad actual (5, 7).

Más adelante volveré a comentar con profundidad y diferente interpretación, este incremento en la incidencia del cáncer, basta decir aquí que un análisis más detallado de este problema nos permite ver la situación de otra manera. Un factor evidente que interviene en el aumento porcentual de la mortalidad por cáncer es la real reducción de mortalidad por otras enfermedades en los grupos sociales desarrollados. Además, en los últimos años, por el alargamiento de la vida se ha producido un cambio en la pirámide de población con envejecimiento de la misma, y como es sabido el cáncer es más frecuente en las edades avanzadas de la vida (6).

Me interesa señalar desde un principio, que toda esta problemática se apoya sobre un hecho considerado como cierto, como es, el que en la producción del cáncer intervienen factores exógenos o ambientales, siendo algunos de estos claramente reconocidos. Por esto parece lógico que nos preguntemos: ¿podemos prevenir el cáncer?, ¿es el cáncer, o aun mejor, son algunos cánceres evitables?. Es evidente que para conocer la respuesta a estas preguntas conviene conocer primero la magnitud del problema y después tratar de precisar, si los hay, los factores etiológicos y los mecanismos patogénéticos que permiten que una célula se haga autónoma y, rompiendo con todos los principios biológicos que regulan el crecimiento y la multiplicación celular, se divida sin detención hasta la muerte del huésped, en nuestro caso del enfermo.

En honor a la verdad es justo que, en este momento de mi exposición, señale que en la actualidad se tiene conocimiento suficiente para prevenir algunos cánceres mediante la adopción de medidas basadas en un exacto conocimiento etiológico. Citemos como ejemplo la reducción del cáncer de vejiga entre los trabajadores de la industria de colorantes, al suprimir la 2-nitrosamina del proceso industrial. Pero frente a hechos tan claros como éste, la relación etiológica compuesto químico o proceso industrial y cáncer es muchas veces confuso. Esto hace que los científicos y expertos en este campo no se hayan puesto de acuerdo sobre la cuantía de cánceres que podrían ser evitados. Esta controversia, en ocasiones no pequeña, hace que los no tan expertos, estén o estemos perplejos ante criterios que pueden ser muy diferentes. Como ejemplo de falta de acuerdo cito los valores que han dado diversos grupos de investigadores en este campo: Para la O.M.S. el 75% (1968), para Boylan el 80% (1968) y para Higginson el 90% (1968). Señala (8) Sir Richard Doll, que a esta perplejidad no escapa la opinión pública, lo que hace que en pocas ocasiones, como después señalaré, intervengan factores sociales y políticos en la interpretación de los datos elaborados por los científicos (8). Por esto es importante que contestemos a la siguiente pregunta —¿es posible afirmar la presencia real de factores exógenos o ambientales en el origen del cáncer, o aun mejor, de algunos cánceres?—Comentaré ahora algunos caminos y métodos de estudio que permiten abordar esta pregunta.

En el estudio de la enfermedad cancerosa los trabajos de investigación

experimental realizados sobre animales y sobre cultivos celulares han sido y siguen siendo de gran utilidad (9, 10). Han aportado un gran caudal de saber científico al conocimiento de la etilogía y a la comprensión del mecanismo de la Carcinogénesis, pero cualquier conclusión que venga del estudio de la enfermedad cancerosa en el hombre tiene la gran ventaja, sobre los patrones experimentales, de ser "humanamente" más ciertos y no necesitar factores de conversión o comparación, ya que la sensibilidad de las especies animales y las técnicas de laboratorio empleadas es muy diferente.

Señalemos que todos los protocolos experimentales sobre animales y sobre cultivos celulares, han sido elaborados basándose inicialmente en hallazgos clínicos y epidemiológicos, por todo ésto, como señalan Doll y Petto la importancia de los estudios epidemiológicos es muy grande, primero porque se basa en hechos que se dan en la especie humana; segundo porque cualquier variante o parámetro en estudio permite su aplicación a grandes masas de población y, de este modo, detectar pequeñas diferencias entre diferentes grupos de individuos y entre habitantes de zonas geográficas y/o ambientales diferentes. En este sentido es justo subrayar la importancia que ha tenido, tiene y tendrá la epidemiología en la adquisición del conocimiento de algunos factores etiológicos del cáncer.

Hace casi cuarenta años Willis dijo, que el papel etiológico del tabaco en la producción del cáncer sería prácticamente imposible de demostrar y que si en algún momento fuese posible, la evidencia de ésta demostración nunca convencería a lo fumadores. Años más tarde la primera afirmación fue brillantemente refutada por Sir Richard Doll basándose en estudios epidemiológicos y también se demostró la falacia de la segunda afirmación de Willis, ya que en algunos países se ha producido una reducción del consumo del tabaco después de realizar amplias campañas de educación y concienciación de la población, basadas en datos epidemiológicos.

En Norteamérica después de la primera publicación realizada por el Surgeon General sobre Tabaco y Salud en 1964, se produjo una importante reducción del hábito de fumar. Las encuestas realizadas entre individuos de ambos sexos de más de 17 años, en 1979, indicaban unos valores de 36,9% fumadores y de 28,2% fumadoras. En comparación la misma encuesta realizada en 1965, año considerado base inicial para el estudio, ofrecía para los varones una cifra de 51,1% y para las hembras de 33,3% (11).

La importancia de los estudios epidemiológicos está claramente reconocida por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, ya que para la valoración del poder carcinógeno de un producto químico, el resultado epidemiológico es de mayor importancia que el resultado de los estudios experimentales sobre animales.

Es conveniente precisar que la epidemiología se basa y saca sus conclusiones sobre hechos pasados. Su misión principal no es la de hacer predicciones, pero sin embargo estas pueden hacerse siempre que tengamos presente su limitación, así como la presencia de otros factores que pueden interferir positiva o negativamente sobre un supuesto efecto aislado. Valga como ejemplo citar que una exposición transitoria o accidental al amianto no es lo mismo que una exposición prolongada en cuanto al mesotelioma pleural se refiere. Tampoco es lo mismo que la exposición vaya acompañada o no del hábito de fumar.

Aun siendo arriesgado sacar conclusiones globales de observaciones particulares, fueron las observaciones clínicas las que llamaron la atención sobre la excesiva frecuencia de cánceres aparecidos en una población sometida a especiales circunstancias ambientales o profesionales. Estos hallazgos estimularon la aplicación de la epidemiología al estudio de la carcinogénesis ambiental. Podemos afirmar que las aportaciones de la epidemiología aplicada al estudio de poblaciones sometidas a un medio ambiente especial, con incremento en la concentración de una o varias sustancias potencialmente carcinogénicas, ha sido de un indudable valor. Sin duda alguna podemos afirmar que el estudio de la carcinogénesis química tiene sus raíces fundamentalmente en hechos de observación clínica y epidemiológica. Por esto citaré algunos de marcado interés.

En 1761, John Hill señaló la aparición con significativa frecuencia de cáncer en la cavidad nasal de individuos que inhalaban polvo de tabaco. Percival Pott, cirujano inglés, señaló en el año 1775 la frecuente aparición de cáncer de escroto en los deshollinadores londinenses. Esta observación está considerada como la primera descripción de cáncer profesional, pese a que el reconocimiento del compuesto químico responsable del epiteloma de escroto, el benzo (a) pireno, no se hizo hasta pasados 157 años (Cook 1932). Tiene gran interés señalar que la baja incidencia de cáncer de escroto en varones de otros países nórdicos, que habían tenido la misma profesión, se atribuyó a una mejor protección y limpieza (12). En Dinamarca, tres años después de las observaciones de Percival Pott, se ordenó que los deshollinadores extremasen la limpieza escrotal con un baño diario.

Desde estas primeras aportaciones en el campo de la carcinogénesis química, pasaron 100 años hasta que Walkman en Alemania (1875) y Bell en Gran Bretaña (1876), señalaron la aparición de cáncer cutáneo en los trabajadores de las industrias que utilizaban aceites minerales —lubricantes— así como alquitrán. Fue también en Alemania donde Rehn realizó las primeras observaciones sobre la gran frecuencia de cáncer vesical en los trabajadores de la industria de colorantes.

Estos hallazgos clínicos estimularon a los científicos a tratar de producir experimentalmente, en los animales, cánceres similares a los encontrados en el hombre en relación a productos químicos.

Fue Fisher, en 1906, el primero en provocar lesiones hiperplásicas —que no llegaron a ser autónomas— en la piel del conejo, con el colorante rojo escarlata. Nueve años más tarde, en 1915, los japoneses Yamagiwa e Itchikawa pincelando repetidas veces, durante más de seis meses, las orejas de conejos con alquitrán, consiguieron provocar una reacción hiperplásica que posteriormente se hizo autónoma, es decir se transformó en cáncer cutáneo.

Los deseos de conocer el verdadero compuesto cancerígeno del alquitrán, llevaron a Passey, en el año 1922, después de numerosos trabajos, a concluir que el producto activo del alquitrán se encontraba en el extracto etéreo. Pocos años más tarde, Bloch y Dreyfuss en Alemania, afirmaron que el poder cancerígeno del alquitrán residía en los hidrocarburos policíclicos aromáticos.

El inmeso avance en la química de hidrocarburos policíclicos aromáticos, tanto naturales como sintéticos, permitió a Kenneway, Cook y Hieger en Inglaterra y a Shear en Norteamérica, identificar los primeros carcinóge-

nos dentro del grupo de los hidrocarburos: 1, 2, 5, 6, dibenzantraceno o dibenz (a) antraceno, el 3,4 benzo (a) pireno, al 3-metilcolantreno y el 7,12 dimetilbenz (a) antraceno (12).

El siguiente avance en el conocimiento de la carcinogénesis química experimental, fue el demostrar que células, no cutáneas, procedentes de otros órganos o tejidos, podían sufrir igualmente la transformación maligna por la acción de los hidrocarburos aromáticos y de otras sustancias.

En el año 1933 Fisher y Yoshida provocaron hepatocarcinomas en ratas y ratones, a los que les administraron, por vía oral, 2,3, dimetil-4-amino azobenceno o rojo escarlata. Igualmente Hueper y colaboradores, en el año 1938, lograron producir cáncer de vejiga en animales a los que por vía oral se les administró 2-naftilamida.

Otro avance en el estudio de la carcinogénesis química fue el comprobar que un mismo compuesto cancerígeno es capaz de provocar la transformación maligna en diferentes tejidos. Desde 1940, la lista de productos cancerígenos se ha ampliado considerablemente, incluyéndose también en ella productos de naturaleza diferente a los hidrocarburos. En el año 1948 se comprobó que los compuestos de berilio producían osteosarcomas en el conejo. Hallazgo que puede considerarse como la primera demostración del poder cancerígeno de los compuestos químicos inorgánicos.

Esta breve exposición me permite, por un lado, justificar que partiendo de hechos clínicos se ha pasado a patrones experimentales, así como también a la planificación de los estudios epidemiológicos. Por otro lado, conocidas las descripciones clínicas de Percival Pott, de Walkman y de Rehn; conocidos los hallazgos experimentales de Yamagiwa e Itchikawa sobre la piel del conejo y de los Fisher y Yoshida sobre el hígado de rata, y finalmente conocidos los trabajos de caracterización química realizados por Kenneway, Cook, y Shear, entre otros, creo que podemos contestar a la pregunta que hacia anteriormente, ¿Hay factores exógenos capaces de provocar el cáncer?. La respuesta es sí, afirmativa.

En apoyo a esta afirmativa respuesta es útil comentar alguno de los logros de los estudios epidemiológicos. El estudio comparativo de la frecuencia de diferentes cánceres en diversos países o zonas geográficas, muestra una marcada variación entre los mismos, siendo ésta muy señalada si la comparación la hacemos entre el país de mayor con el de menor incidencia (8, 14).

El carcinoma gástrico, en el Japón, se da con una frecuencia 25 veces mayor que en Uganda, país que tiene la menor incidencia. En Inglaterra el cáncer de hígado se da con una frecuencia 100 veces menor que en Mozambique.

Como fundamento de la importancia del medio ambiente como posible factor causal del cáncer, superponiéndose a factores genéticos, podemos señalar diferentes hallazgos epidemiológicos (8).

Existe diferencia en la frecuencia de algunos cánceres entre la población negra americana y los negros de Nigeria, país donde se suponen procedían los esclavos negros trasladados a Estados Unidos. Esta diferencia entre los negros americanos y los negros de Nigeria, son mucho más marcadas que las existentes entre blancos americanos y negros americanos, lo que indudablemente resta importancia al factor genético.

Entre los negros americanos el cáncer de pulmón se da con una incidencia anual de 1546 casos, por millón de habitantes, mientras que entre los blancos la frecuencia es de 983, y entre los negros que viven en Nigeria esta incidencia es de 27. En lo relativo al cáncer de hígado, los negros americanos tienen una frecuencia anual de 77, por millón, siendo de 39 entre los blancos americanos y de 272 entre los negros de Nigeria.

Ante la magnitud de estas diferencias, parece lógico afirmar que, los factores genéticos en la determinación del cáncer tienen una importancia secundaria en relación a la que pueden tener los factores ambientales y el “estilo de vida”, concepto del que me ocupé en otro lugar. En apoyo de esta afirmación están los cambios que se producen en la frecuencia de determinados cánceres en grupos de población emigrada. Entre los japoneses residentes en el Japón, el cáncer de estómago se presenta, por año y por millón de habitantes, con una frecuencia de 1331, mientras que en los japoneses emigrados a Hawái la incidencia es de 397, cifra muy próxima a la que presentan los blancos caucásicos de la misma localidad. Situación parecida se presenta con otros tipos de cánceres.

Entre las mujeres japonesas, el cáncer de mama se da por año y por millón, con una incidencia de 335, cifra que se eleva a 1221 cuando las japonesas emigran a las islas Hawai, valor muy próximo a 1869 que es la frecuencia del cáncer de mama entre las mujeres blancas de la misma localidad.

El examen de estas cifras y otras no comentadas aquí, nos permite afirmar lo siguiente:

- 1º.— Hay marcadas variaciones en la frecuencia de determinados cánceres de unas zonas a otras.
- 2º.— Excluidos algunos factores genéticos- raciales, los principales factores determinantes de esta diferencia deben recaer en el medio ambiente y/o en el “estilo de vida”.

Por todo esto, si prestamos atención a la serie de productos químicos existentes en nuestro medio ambiente, comprenderemos que tanto los científicos como la opinión pública, hayan levantado una voz de alarma en torno a la posible carcinogénesis de origen ambiental y, en ocasiones, hayan sobrepasado la realidad creándose controversias.

Antes del año 1950, era un hecho claramente conocido y preocupante que el cáncer pudiese estar producido, en muchos casos, por factores exógenos. Por esto, se constituyó un Comité de Expertos en el seno de la Organización Mundial de la Salud para estudiar la posible prevención del cáncer. Este Comité, en el año 1964, emitió el siguiente informe-resumen (8):

“El potencial de prevención del Cáncer está limitado por la proporción de Cánceres humanos en los cuales hay factores extrínsecos responsables de los mismos. Estos factores incluyen todos los carcinógenos en el medio ambiente (identificados o no) así como todos los factores modificadores y favorecedores de Neoplasias de origen aparentemente intrínseco (desequilibrios hormonales, deficiencias dietéticas y defectos metabólicos). La categoría de Cánceres que tienen estos factores de influencia, directa o indirectamente, incluye tumores de la piel, de la boca, del aparato respiratorio, gastroentéricos y del

tracto urinario, órganos hormono-dependientes (mama, tiroides, útero), sistema hematopoyético y linfopoyético, los cuales colectivamente encierran a más de tres cuartas partes de los Cánceres humanos. Parece así pues que la mayoría de los Cánceres humanos son potencialmente previsibles."

La trascendencia científica y especialmente social de estas afirmaciones ha sido muy grande. No obstante, conviene señalar que la interpretación que se les ha dado no ha sido siempre la misma y en ocasiones, como señalan Doll y Petto, inexacta. Es incorrecto interpretar que la palabra "mayoría" equivale al 90 % y también es inexacto considerar que los factores ambientales son siempre productos químicos sintetizados por el hombre y ¡aun menos! interpretar que estos productos sean los que se encuentran en el ambiente industrial. En un artículo publicado el año 1978 en la Revista Science con el interesante título *¿Cuántos productos químicos hay?*, señalaba Honght que hay unos 63.000 productos de uso diario, lo que claramente señala la complejidad química del ambiente que nos rodea. Por otro lado la Food and Drug Administration (E.E.U.U.) señala que hay más de 2.500 compuestos químicos entre los aditivos de los alimentos (15).

En nuestro entorno se calcula que hay de 3.500.000 a 4.300.000 compuestos químicos. De estos unos 50.000 son de uso diario. En la industria del plástico, que se ha incrementado en las últimas décadas de manera exponencial, se utilizan más de 2.500 compuestos. El National Institute For Occupational Safety and Health ha señalado la presencia de 22.000 productos tóxicos, de los cuales 2.000 han dado resultado positivo en algunas de las pruebas de carcinogenicidad (15). En nuestro País, Laborde ha demostrado el poder mutagénico de un amplio número de pesticidas (10).

Importa señalar ya en este momento que la única comprobación de que una sustancia es cancerígena, sólo se realiza, cuando tras suprimir ésta del medio ambiente, se produce en los años siguientes una reducción en la frecuencia del cáncer que supuestamente producía. Más adelante volveré sobre este interesante aspecto, y comentaré los trabajos de la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer orientados para la valoración del poder carcinogénico de los componentes químicos.

Ante esta lluvia de contaminantes en el medio que nos rodea y ante el incremento considerable de los mismos en los últimos años, es necesario que analicemos si realmente ha habido incremento paralelo en el número de cánceres. Ya antes señalé en cifras globales un incremento moderado entre el año 1950 y 1974. **¿Existe realmente, como ha sido señalado por algunos una verdadera epidemia de Cáncer?** La comparación de las cifras de frecuencia de un determinado cáncer en los últimos años con lo señalado hace varias décadas, nos permitirá, aun con las dificultades que esto encierra —nivel sanitario mejor, mejores medios diagnósticos—, saber si realmente ha habido un incremento en la frecuencia del cáncer, paralelamente al incremento de la contaminación ambiental.

El cáncer de estómago y el cáncer de pulmón, cánceres cuya metodología diagnóstica esencial no ha variado significativamente, ofrecen un claro ejemplo de comportamiento diferente, en cuanto a frecuencia, en los últimos años. La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer ha recopilado las variaciones de mortalidad de estos dos tipos de cánceres en un período

de tiempo separado veinticinco años —1950 a 1975—. La población estudiada agrupa a individuos de 15 países, con edades comprendidas entre 35 y 65 años. El cáncer de estómago ha sufrido una reducción en todos los países, reducción que va del 37% al 64%. Las cifras referentes al cáncer de pulmón arrojan, por el contrario, un marcado incremento que va del 44% al 408%. Solamente en Austria se señala una moderada reducción del 8% (8).

El examen de la variación de frecuencia de otros cánceres, comparando este período de 25 años —1950 a 1975— permite concluir, expresado en cifras globales, que ha habido un moderado incremento del cáncer. Ya he dicho que según estudios estadísticos en E. E. U. U. la elevación en la cifra de muertes por cáncer, por cada 100.000 habitantes, es de 1,24 para los varones blancos, pero es necesario señalar que ese incremento global es debido exclusivamente al cáncer de pulmón, ya que la incidencia de los otros cánceres se ha reducido significativamente (1,8).

Todos estos datos permiten afirmar que el supuesto incremento del poder cancerígeno del medio ambiente, o del “estilo de vida”, no ha producido grandes cambios en la incidencia del cáncer en los últimos años, siendo la única nota de alarma el incremento del cáncer de pulmón que ha ido paralelo al incremento del consumo del tabaco. Esta última circunstancia es la que ha generado verdaderamente una auténtica “epidemia” de cáncer, pero de cáncer de pulmón. Citemos como ejemplo que, en el Japón de la postguerra, entre los años 1950 y 1975, la mortalidad por cáncer de pulmón se ha incrementado en un 408%.

Stein, en su libro *“The politics of cancer”* (1979), llega a conclusiones diferentes. En este mismo sentido se orientan los trabajos presentados al Presidente Norteamericano por el Toxic Substances Strategy Committee, en el año 1980. Tanto Stein, como el grupo de Expertos, consideran que los americanos viven en un área que condiciona, por sus propiedades químicas ambientales, un incremento en la incidencia y mortalidad por cáncer, aun excluyendo el tabaco. Esta afirmación puede ser extrapolada a otros grupos de población en países desarrollados. Sin embargo estas conclusiones no pueden ser fácilmente aceptadas por lo que he indicado anteriormente. Además, si se hace una valoración sobre cifras absolutas y no sobre valores relativos, y comparamos la mortalidad por cáncer en la mujeres americanas entre 1935 y 1975 se ve ha habido una importante reducción del cáncer. Dicho de otro modo, la mujer norteamericana tenía en 1975 un riesgo menor de morir por cáncer que el que tenía en 1935 (8).

Quiero señalar que la incidencia del cáncer de cuello uterino se ha reducido sensiblemente en los últimos años, así como también el cáncer de estómago. Por ésto, podemos decir que, excluido el cáncer de pulmón, la incidencia global de todos los cánceres comparando las cifras de 1948 con las de 1971, reflejan una moderada reducción en el varón, del 3%; y una reducción mayor, del 19%, en la hembra.

Si anteriormente señalaba las dificultades que existen para valorar adecuadamente el número de cánceres de origen ambiental, y por lo tanto teóricamente evitables, mayor es la confusión que existe en el campo de la carcinogénesis profesional (16, 17). Esto es así porque en este tema, por la naturaleza del mismo, intervienen lógicamente muchos aspectos políticos y sociales.

No siempre es correcta la información que se da sobre esta materia. En ocasiones la carga de sesacionalismo es grande haciéndole perder veracidad. El diferente impacto que pueden producir las dos noticias siguientes apoyan lo que digo: No es lo mismo decir que la incidencia del cáncer de origen profesional es inferior al 5% (noticia cierta), que decir que a partir de 1982 morirán 30.000 americanos, por año, durante 10 años consecutivos por haber estado en ambientes contaminados con amianto. Esta última noticia, aparecida en la prensa de Seattle durante el XIII Congreso Internacional del Cáncer, tiene una buena carga de sensacionalismo, sin tener presente el grado y el tiempo de exposición al amianto de cada uno de esos supuestos americanos sentenciados a muerte.

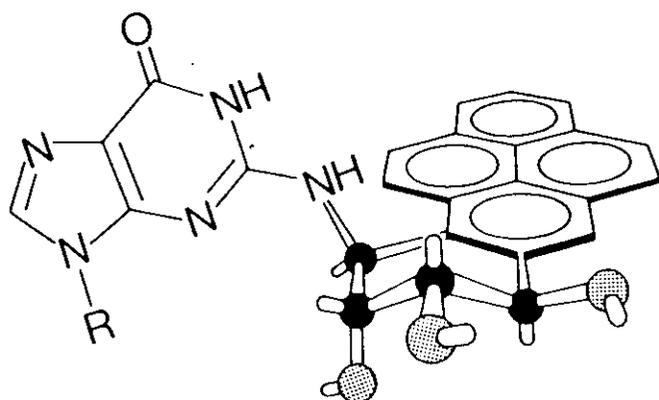
Por todo esto tienen gran interés los trabajos que realiza la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (18). La veracidad de sus resultados descansa en el hecho de que son fruto del trabajo crítico y reflexivo de equipos de expertos internacionales, que emiten su informe cuando han reunido el suficiente número de datos clínicos, experimentales y fundamentalmente epidemiológicos. Muy posiblemente la falta de tan elevado rigor científico o la parcialidad del estudio, sea la causa de las discrepancias sobre el poder carcinógeno de algunos productos químicos ambientales publicados por diferentes autores e investigadores. Como señala nuestro compatriota Pau Serra, la comparación del poder carcinogénico de 47 productos químicos, de 10 mezclas químicas y de 12 procesos industriales, emitido en informe por la Conferencia Americana de Higienistas Industriales, por la O.I.T., por la administración USA para la Salud y la Seguridad Ocupacional (OSHA) y por los epidemiólogos Fraumeni y Fishbein ofrece el siguiente resultado: ninguna coincidencia entre las cinco valoraciones se dio en 28 casos, solamente dos coincidencias en 18 casos, tres coincidencias en 10 casos, cuatro coincidencias en 4 casos y cinco en ocho (19).

¿Qué ocurrirá dentro de 10, 20 o 30 años si las curvas de frecuencia siguen esta marcha?, ¿habrá un real descenso de la frecuencia de todos los cánceres, excepto en el cáncer de pulmón, o se producirá algún otro hecho sorprendente?.

Aceptada la realidad de la carcinogénesis química, así como la gran variedad de compuestos cancerígenos (20) el próximo paso de los investigadores en este campo fue precisar el mecanismo íntimo de acción a nivel celular, responsable de la transformación maligna y por esto se preguntaron, ¿es éste un proceso diferente para cada compuesto?, ¿existen mecanismos de acción común?.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LOS CARCINOGENOS QUÍMICOS

En la década de los 50 fue poco a poco elaborándose la idea según la cual, el mecanismo final de acción de los diferentes productos cancerígenos



Complejo, por unión "electrofílica", entre el derivado metabólico activo del benzo (a) pireno y un residuo de guanina del DNA.

La preparación de anticuerpos con gran actividad frente al complejo carcinógeno-DNA o RNA, se obtiene mediante unión covalente del complejo a una molécula proteica, o con el DNA modificado unido electrostáticamente a una proteína. Este antígeno se administra al conejo en sucesivas inyecciones, alcanzándose un título alto de anticuerpos hacia los tres o cuatro meses. Se han preparado anticuerpos contra el guanosin-8-acetilaminofluoreno y contra el deóxiguanosin benzo(a) pireno, entre otros.

La elaboración de anticuerpos monoclonales, que ya está en el momento actual en marcha, facilitará los estudios en este campo. Los anticuerpos así obtenidos tienen afinidad y especificidad, reflejando la estructura tridimensional del complejo. No hay reacción cruzada entre los complejos producidos por el mismo carcinógeno, si la unión y/o alteración tridimensional del DNA es diferente en los diferentes complejos. La lectura de la reacción antígeno-anticuerpo se puede realizar por radioinmunoensayo, empleando un anti-IgG marcado con 125 I o mediante antiglobulina -enzima más el sustrato específico (técnica de ELISA) (21).

El poder disponer de estas técnicas permitirá comprobar la presencia de complejos (DNA-carcinógenos) en los tejidos de un animal de experimentación tratado con un probado compuesto carcinógeno, así como seguir la evolución de los mismos tras suprimir el tóxico. La adición de fluorescencia al sistema de detección permite reconocer no solo la presencia de los complejos sino también localizar la célula o células con las uniones DNA-carcinógeno.

Conviene señalar ya en este momento que la unión electrofílica se realiza sobre diferentes puntos de la molécula con poder nucleófilo, lo que sugiere que sólo alguna de estas uniones es la responsable de la ulterior transformación celular maligna (15).

Según esto el cáncer, y aun mejor la iniciación del mismo, sería la consecuencia de la lesión del DNA con la consiguiente alteración en su expresión funcional, concepto muy acorde con la teoría de la "mutación". Un apoyo importante al concepto de lesión o daño del genoma de la célula en el carcinogénesis química fue la demostración, en el campo experimental -bacteriológico-, de la correlación existente entre el poder carcinogénico de un producto y su poder mutagénico microbiano (9).

Frente a esta teoría genética de la malignización está la epigenética. Se-

gún ésta, sobre un genoma normal el carcinógeno produciría la transformación maligna por alteración en la transcripción y/o la traslación, lo que conduce a un cambio en la expresión o represión de la información genética. Núcleos de células de carcinoma renal de rana, que como es lógico poseen el genoma de las células tumorales, fueron trasplantados, por Gordon y colaboradores, a huevos fertilizados de rana, previamente enucleados. El resultado fue el crecimiento de renacuajos normales, indicando de esta manera la importancia del control epigenético en la expresión del genotipo. Cuando más adelante trate del proceso íntimo de la promoción volveré a estas consideraciones, pero quiero solamente adelantar aquí que inhibidores de ciertas proteasas son capaces de impedir la promoción y, con ello, la transformación maligna de una célula cuyo DNA —su genoma— ha sufrido un cambio por la unión con un carcinógeno (22).

La importancia de la alteración del DNA es grande y como fundamento del papel que tiene para la aparición del cáncer, cito algunas enfermedades que, entre otras cosas, se caracterizan por presentar inestabilidad cromosómica, y en las que la aparición de cánceres, en general hemoblastosis, se da con una frecuencia inusitada (23).

Además del xeroderma pigmentosum, del que hablaré más adelante, el síndrome de Bloom tiene marcada tendencia a presentar fragmentos de cromosomas, tanto "in vitro" como "in vivo", tendencia al incremento de intercambios de DNA entre las cromátides hijas y defectos en la síntesis del propio DNA. En la ataxia-telangiectasia y la anemia de Fanconi, las células de los enfermos tienen también tendencia a presentar fragmentos de DNA en cultivos celulares y disminución de la capacidad de reparación del DNA.

También conviene señalar que tienen predisposición a la aparición de tumores los enfermos con síndrome de Klinefelter, con síndrome de Turner y con la Trisomía Down, entre otras cromosopatías.

Volvamos ahora a los compuestos carcinógenos y, en especial, a la necesidad de su unión electrofílica con el DNA para "iniciar" el cáncer. Atendiendo a esta propiedad, los carcinógenos que por su estructura molecular, se unen al DNA sin necesidad de sufrir ningún cambio metabólico constituyen los llamados "carcinógenos directos" o "primarios" (24, 25). Por el contrario, los carcinógenos que necesitan un cambio molecular adecuado a través de su metabolización, se agrupan bajo el nombre de "procarcinógenos" o "carcinógenos secundarios". Señalemos aquí, que el paso de procarcinógeno a carcinógeno no tiene porque realizarse exclusivamente en el interior de la célula, pudiendo hacerlo en la luz intestinal por la acción de la microflora normal del tracto digestivo. Son carcinógenos primarios las Agentes Acilantes y los Agentes Alquilantes. Son carcinógenos secundarios la gran mayoría de los carcinógenos. A este grupo pertenecen los hidrocarburos policíclicos aromáticos, la aflatoxina... (26).

Una premisa que debemos sentar desde el principio es que, dada la necesidad que tiene el procarcinógeno de sufrir un proceso de metabolización, la intensidad de este puede ser diferente de unos individuos a otros dependiendo de la edad, sexo, raza, estado de nutrición, actividad hormonal, presencia de otros compuestos químicos... lo que introduce un importante factor de variabilidad en la respuesta, dentro de una población expuesta a un mismo compuesto procarcinógeno (27,28).

La metabolización que sufre un procarcinógeno sigue los mismos esque-

mas metabólicos que tienen otras sustancias o productos no procarcinógenos. Básicamente son la detoxificación” y la “activación”. El balance entre estos dos caminos es un factor decisivo en el poder inductor del procarcinógeno (29). Las reacciones metabólicas de la activación, tienen un relativo carácter de especificidad frente a las reacciones más generales de detoxificación (29, 30, 31).

Puede existir competencia entre algunos carcinógenos y compuestos esteroideos naturales —hormonas— por su unión a proteínas citosólicas, lo que justifica diferentes potenciales de inducción de un carcinógeno a otro, o de un mismo carcinógeno cuando se administra a individuos de diferente sexo. Los esteroides, se ha demostrado, inhiben el metabolismo del benzo (a) pireno, de la aflotoxina, del 7,12, dimetilbenz(a)-antraceno.

Oxidación, reducción y conjugación, son las principales reacciones metabólicas que pueden sufrir los procarcinógenos — al igual que otros compuestos no cancerígenos— siendo la oxidación la más importante de todas. El sistema enzimático oxidativo fundamental está, salvo en escasas ocasiones, unido a la membrana del sistema retículo endoplasmático liso y, constituido por varias enzimas, recibe el nombre de “sistema oxidativo mixto” (30).

Es el hígado el lugar fundamental de metabolización de los procarcinógenos, pero estos también pueden ser metabolizados en el pulmón, riñón, tracto digestivo y piel. La oxidación de los procarcinógenos se realiza por el equipo enzimático oxidativo, siendo el citocromo P450 el más representativo y el primero en describirse (30).

Se ha estudiado detenidamente el camino metabólico de los hidrocarburos policíclicos aromáticos en el animal de experimentación y en el hombre, habiéndose reconocido como enzima clave la aril-hidrocarbono-hidroxilasa. Pertenece al “sistema oxidativo mixto” y está genéticamente determinada. Esta enzima es inducida por la acción del propio sustrato, por esto la administración de hidrocarburos aromáticos eleva los niveles del citocromo P450, no solo en el hígado, sino también en el pulmón, riñón, tubo digestivo y piel.

Papel importante tienen los factores exógenos, carcinógenos o no, capaces de modificar —inducir— la síntesis enzimática. Por ejemplo, las modificaciones en el estado de nutrición de un individuo, o de un animal de experimentación, pueden producir cambios en los niveles enzimáticos. Se han descrito más de 200 productos químicos capaces de estimular la síntesis de enzimas microsomales de activación o de detoxificación.

Como he señalado anteriormente, el balance entre detoxificación y activación, dependiente en gran medida de los componentes del equipo enzimático de cada órgano o tejido, interviene, de manera muy decisiva, en las últimas consecuencias del procarcinógeno. Dicho de otro modo, la cuantía de la molécula final activa —carcinógeno activo— no depende solo de la cantidad de procarcinógeno que llega al organismo, sino del balance entre activación y detoxificación. La variación en la susceptibilidad individual para la carcinogénesis química depende de la variación de este balance diferente para cada uno de los carcinógenos.

Como ha señalado Weisburger, la piel del ratón posee poder enzimático capaz de activar los hidrocarburos policíclicos aromáticos, pero, por el

contrario, no tiene poder de inactivación o de detoxicación de los mismos, por lo que le hace muy proclive a la cancerización por acción de los hidrocarburos (31).

Otro hecho que interesa relatar es que productos metabólicos conjugados por el hígado, pueden ser transportados a otros territorios que poseen el sistema enzimático capaz de liberar o activar la molécula conjugada activa y con ello la producción del cáncer en dicho lugar. El cáncer de vejiga puede deberse a la liberación "in situ" de aril-hidroxilamina, a partir de su forma conjugando con el glucurónico. Igualmente en la luz intestinal los enzimas microbianos, que no son capaces de activar el procarcinógeno son, sin embargo, capaces de liberar el metabolito activo de su forma conjugada —*glucurónido* o glucósido— que, procedente del hígado, ha alcanzado la luz intestinal con la bilis.

Después de estas consideraciones parece razonable afirmar que el diferente potencial enzimático que tienen los diferentes tejidos y órganos, puede justificar la afinidad que tienen determinados compuestos cancerígenos por un determinado órgano o tejido, en el que producirán la fase inicial de la transformación maligna. Además, el fenómeno de la inducción enzimática provocado por el propio sustrato o por un sustrato similar, puede condicionar cambios importantes en la respuesta a un procarcinógeno. La administración del 2-acetil-aminofluoreno —que produce cáncer hepático en las ratas— se muestra inactivo si se administra conjuntamente con el 3-metil-colantreno, que desencadena una mayor activación de los enzimas hepáticos inactivadores. Lo mismo podemos decir del fenobarbital, poderoso promotor del hepatocarcinoma producido por la N-2-fluorenilacetamida, cuando se administra varios días después de la administración del carcinógeno. No obstante, por su poder inductor enzimático, es inhibidor de la inducción producida por el mismo procarcinógeno, cuando la N-2-fluorenilacetamida y el fenobarbital se administran conjuntamente (32).

Más adelante, cuando hable de la prevención de la carcinogénesis química, volveré sobre este aspecto de la activación y de la detoxicación.

Junto a factores enzimáticos moduladores de la respuesta a un determinado carcinógeno, es conveniente decir que producida la lesión, o aun mejor, la unión del DNA con el carcinógeno, esta no lleva irremediamente a la transformación maligna, ya que existe diferente susceptibilidad de unas células a otras a los efectos de la unión DNA-carcinógeno, dependiendo de la capacidad que tienen las células para la reparación del DNA alterado (33, 34, 35). Nadie dudará de que el sistema de reparación del DNA alterado tiene gran trascendencia para el futuro de la célula que ha tenido contacto con el carcinógeno.

Un ejemplar modelo de predisposición individual (celular) al cáncer, lo ofrece el *Xeroderma pigmentosum*. En estos enfermos la alteración del DNA, provocada por radiaciones ultravioletas, no puede repararse con la eficacia necesaria, lo que precipita la aparición del cáncer cutáneo en edades tempranas de la vida.

EL LARGO CAMINO DE LA TRANSFORMACION MALIGNA:

LA INDUCCION Y LA PROMOCION

Desde hace muchos años, los estudiosos de la carcinogénesis aceptan plenamente la teoría mutagénica del origen del cáncer, concepto que había sido desarrollado por Bauer en el año 1934. Parecía lógico pensar en ella como mecanismo básico del cáncer ya que solo la mutación, como trastorno genético, permitía comprender que los rasgos biológicos de las células cancerosas pudieran transmitirse a sucesivas generaciones celulares (36). Ahora bien, estudios experimentados demostraron que existe un largo período de latencia desde el contacto con el carcinógeno hasta la aparición del cáncer. Diferentes ejemplos clínicos apuntan también hacia una latencia larga.

La toma por la mujer embarazada de etilestilboestrol, durante un corto período de tiempo, provoca posteriormente en la hija, nacida de ese embarazo, cáncer vaginal. Igualmente la exposición por un corto período de tiempo al cloruro de vinilo, produce angiosarcoma hepático pasados 20 o 30 años desde el contacto con el tóxico.

La idea de una sola mutación no permite comprender el porqué de este hecho. Por esto surge la idea y la necesidad de que exista un proceso, además de la mutación inicial (o inductora), que haga posible que esta no quede latente, se exprese, y pueda aparecer con el tiempo el tumor. La búsqueda de esta segunda fase o proceso ha sido motivo de múltiples investigaciones y teorías. Estas se agrupan en dos, una de ellas, postulada entre otros por Fisher y Hollomon en 1951 y por Nordling en 1953, considera que desde la primera mutación, se producen una serie de mutaciones al azar hasta la aparición de la célula autónoma maligna. Para estos autores la segunda fase dilatada de la carcinogénesis sería, como la primera, de base genética. La otra línea de pensamiento sobre la patología de la transformación considera que durante la latencia o segunda fase, se producen una serie de fenómenos epigenéticos que posibilitan el que pueda manifestarse —expresarse— el fenotipo de malignidad sobre una alteración genética inicial y única.

Los avances en el conocimiento de la carcinogénesis química, entre los años 1930 y 1950, permitieron sentar las bases patogenéticas generales de la misma. En el camino de la transformación maligna existen al menos dos fases claramente diferentes. La primera inicia el camino hacia la transformación y por ello se llama **INDUCCION** (37). El segundo, largo y complejo permite la promoción hacia la malignización de la célula iniciada, por esto se le llama **PROMOCION**. La inducción se produce inmediatamente después del contacto entre el carcinógeno y la célula, y la alteración que produce se realiza en un corto período de tiempo.

Dos experiencias de trascendental importancia fundamentaron inicialmente la existencia de estas dos fases en la carcinogénesis química. Los trabajos llevados a cabo por los investigadores japoneses (1918) Yamagiwa e Itciukawa pusieron de manifiesto que no era suficiente una sola pincelación en la oreja de los conejos con alquitrán para la aparición del cáncer.

Nueve años más tarde, en 1927, Deelman produjo, al igual que los autores japoneses, cáncer cutáneo pincelando las orejas de los animales primero con alquitrán y luego provocándoles, en la misma zona, una ración inflamatoria mediante la aplicación de traumatismos repetidos.

Lo más interesante de estos trabajos fue demostrar que en el proceso de la malignización se pueden separar dos fases claramente delimitadas, no solo en el tiempo sino también en la naturaleza del agente activo.

La existencia de dos estadios diferentes en la carcinogénesis química se perfiló aun con mayor claridad, cuando Twort, en 1939, trató la piel de los animales primero con Benzo (a) pireno y luego repetidas veces con ácido oléico. Resultados similares fueron obtenidos por Beremblum (1941) y por Mottram (1944), sustituyendo el ácido oléico por aceite de croton.

Toda esta serie de experiencias permitieron a Mottram diseñar un modelo experimental de carcinogénesis química en dos fases, sobre la piel de roedores, quedando claro los siguientes hechos:

1.— Si la piel del animal se pincela una sola vez con extracto de alquitrán no aparece cáncer cutáneo.

2.— Este, el epiteloma, aparece si después de una sola pincelación con alquitrán o con su derivado, se hacen varias aplicaciones de una sustancia irritante, como ocurre con el aceite de croton.

3.— La pincelación repetida con aceite de croton, solo produce inflamación e hiperplasia de carácter reversible, desapareciendo sus efectos al suspender la pincelación. Nunca aparece cáncer.

4.— Puede pasar bastante tiempo entre la aplicación del alquitrán y el aceite de croton, sin dejar por ésto de aparecer el cáncer cutáneo, lo que indica la posibilidad y la realidad de un período de latencia largo.

Todos estos hechos han permitido señalar con toda claridad la existencia de dos fases en el proceso de carcinogénesis química. La primera induce a la aparición del cáncer, y por eso se llama “inducción” y la segunda favorece o promueve la aparición del cáncer y por eso se llama “promoción”. Estos dos procesos son, como después veremos, de mecanismo íntimo diferente. El primero o “inducción” es el verdaderamente carcinogénico, pero adelanto aquí que la célula inducida puede permanecer durante todo el período de la vida del animal o del hombre sin expresar su potencial maligno. La segunda fase o “promoción” es la encargada de facilitar que la célula inducida pueda manifestar su fenotipo tumoral (38).

En esencia, como señaló Farber en 1982 (39), la célula inducida adquiere la propiedad de dejarse estimular de un modo diferente a las no inducidas, lo que le lleva a producir una proliferación focal que a través de varios estadios dará lugar a la aparición de la célula definitivamente autónoma y maligna (40). Los experimentos sobre animales y sobre cultivos celulares han demostrado que las diversas sustancias cancerígenas tienen, en la intimidad celular,

un mismo camino de acción, y también han demostrado que los cambios que se producen en las células son comunes hasta alcanzar la malignización.

Después de todo esto podemos afirmar de manera esquemática:

1.— Que para provocar el cáncer basta muchas veces un solo contacto con el verdadero cancerígeno. Se necesita que las células tengan un contacto único y corto con la sustancia inductora para que se produzca la alteración inicial celular llamada “inducción”.

2.— La sustancia promotora —no cancerígena— debe actuar, para ser eficaz, de manera repetitiva y durante un dilatado tiempo ya que esencialmente su acción es permitir, favorecer, la aparición de un ambiente adecuado para que la célula inducida pueda desarrollar los rasgos de malignidad que el cancerígeno ha condicionado.

3.— Los efectos del inductor cancerígeno pueden permanecer en la célula inducida de manera latente durante mucho tiempo, meses, años, esperando la llegada del promotor.

4.— El promotor, para ser eficaz, tiene que actuar repetidas veces y durante un largo período de tiempo. La interrupción en la aplicación del promotor hace regresar las lesiones y detener el camino hacia la cancerización. Esta regresión, como se ha visto claramente en el modelo experimental cutáneo, puede producirse aunque ya hayan aparecido lesiones tumorales, papilomatosas, sobre la piel del animal. Si las aplicaciones sucesivas del promotor se distancian las posibilidades de detención de la transformación maligna son mayores.

5.— Con la aplicación del promotor se alcanza un punto, o momento biológico crítico, en el que la interrupción de su aplicación ya no impide la evolución irreversible hacia la malignización.

En esquema podemos decir que la acción del promotor se manifiesta primero por reacción inflamatoria, seguida de hiperplasia y posteriormente por formación de lesiones tumorales de carácter papilomatoso —benigno— hasta la aparición posterior de células con carácter de malignidad.

Estos diferentes estadios histológicos, inflamación, hiperplasia, tumor benigno y tumor maligno no siempre se manifiestan con claridad y delimitación entre ellos. No es necesario la aparición del tumor benigno como estadio previo al carcinoma. Por esto Bootwell, en 1964, señaló que en la “promoción” pueden separarse dos fases una primera o de conversión, que sería la auténtica promoción y otra segunda de propagación. Esta última puede estar producida por sustancias no promotoras que tengan poder hiperplasiogénico, como la trementina, las cuales son ineficaces sin la intervención previa del auténtico promotor (41).

Todos los compuestos químicos que he comentado son inductores. Todos ellos, directamente o previa metabolización se unen al DNA por puntos de inestabilidad electrofílica en su molécula. Esta unión se produce casi instantáneamente y sin consumo de energía. Los efectos de esta unión son responsables del inicio de la transformación maligna.

MECANISMO DE LA PROMOCION

Veamos ahora que es la "promoción" Adelanto ya en este momento de mi exposición la trascendencia que encierra, en la lucha contra el cáncer, el mecanismo íntimo de la promoción ya que siendo este un proceso de larga duración, existente, en teoría, más posibilidades de actuar sobre el mismo —frenándolo o blanqueándolo en mayor o menor grado— que sobre el casi instantáneo proceso de la "inducción". **PODER MODULAR LA PROMOCION SIGNIFICARIA, EN TERMINOS PRACTICOS. EVITAR QUE SE ALCANCE EL MOMENTO DE APARICION DE LA CELULA AUTONOMA O CANCEROSA.** Por esto la investigación en este campo ha tratado de buscar que sustancia (s) o que circunstancias fisiopatológicas pueden actuar como promotores, con el fin de poder caracterizar la existencia de rasgos comunes, tanto estructurales como funcionales, y así poder reconocer fácilmente la propiedad promotora.

Al mismo tiempo los investigadores han tratado de precisar que efecto o efectos de los múltiples que produce el promotor están directamente relacionados con su actividad. Solamente así será posible modular, e incluso inhibir, la promoción o evolución de la célula inducida hacia el cáncer, aunque puedan manifiertarse los otros efectos colaterales del promotor.

La promoción es un proceso largo durante el cual se pasa por una serie de fases, estadios o eventos —inicialmente reversibles— hasta llegar a la célula autónoma con expresión fenotípica claramente maligna e irreversible. Durante los primeros eventos de la promoción es posible la detención o bloqueo del fenómeno de la malignización, si desaparece el factor promotor (38, 41).

Estos estadios o eventos, como he señalado anteriormente, han sido interpretados por algunos investigadores como auténticas mutaciones. Se trataría de mutaciones seriadas que se producirían sin ritmo temporal y sin orden alguno. La promoción sería la consecuencia de una serie indeterminada de mutaciones, cuyo ritmo podría estar regulado por los promotores. Esta visión afirma que la promoción sería de base genética, al igual que lo es la inducción.

No obstante un innumerable número de experiencias parece confirmar que la promoción no es un proceso de base genética sino epigenética, pero el efecto de malignización que producen los promotores no se puede producir si previamente no ha habido "inducción", como señaló Beremblum en el año 1954 (37).

Podemos considerar a los estadios y eventos que conducen a la malignización de la célula como diferentes fases de expresión escalonada, del fenotipo de la célula cancerosa, el cual esencialmente está determinado por la alteración genética producida por la inducción. Sin la promoción no se puede manifestar el fenotipo de malignidad que predeterminó el cancerígeno con la inducción. Por ésto podemos decir que la **PROMOCION DESPIERTA A LA CELULA INDUCIDA Y PERMITE QUE ESTA EXPRESE SU MALIGNIDAD** (39).

Se ha señalado que la promoción podría actuar modificando la capacidad celular para la reparación del DNA alterado por la inducción, no obstante, ya

que la reparación del DNA debe realizarse --de hecho así se realiza-- inmediatamente después de producirse la lesión, el promotor debería actuar inmediatamente después del inductor, circunstancia que en la mayoría de los casos no se produce, ya que la promoción actúa, y puede actuar, muy separada del momento de la inducción, y por lo tanto del tiempo en el que debería producirse la reparación del DNA.

Para que la lesión de la célula inducida pueda manifestarse, requiere su división --multiplicación--. Como las sustancias promotoras son mitogénicas se ha pensado que es en esta propiedad donde residiría el poder de promoción de los "promotores". No obstante, si la división celular es importante no es lo único, ni lo esencial, en la promoción. No todas las sustancias mitogénicas son promotoras y además, no existe proporción entre el grado de mitogenicidad de un promotor y su capacidad promotora. LA PROMOCION PODRIA SER UN FENOMENO DE MODULACION EN LA CUANTIA DE FUNCION O EXPRESION DE GENES REGULADORES ENCERRADOS EN EL GENOMA DE LA CELULA.

La promoción podría actuar permitiendo la acción de genes reprimidos. Ciertas proteasas podrían impedir la acción del gen encargado de la represión y, por su parte, el promotor podría estimular la síntesis de éstas proteasas. Se ha demostrado que durante la promoción se estimula la síntesis de determinadas proteínas celulares que pueden jugar algún papel en la cancerización (42). Así se ha señalado que aparecen proteínas a concentraciones muy superiores a las que se encuentran en las células normales. También se ha señalado la aparición de proteínas consideradas nuevas en el adulto, pero que son comunes con las que se encuentran durante el período neonatal.

Ciertas proteínas juegan un papel importante en la derepresión. Todaro demostró que la adición de medio de cultivo procedente de fibroblastos malignizados, a cultivo de fibroblastos normales, producía la malignización de estos últimos.

Los promotores pueden actuar sobre el núcleo, a nivel genético, regulando la expresión genética o sobre la membrana celular. El efecto del promotor sobre la membrana citoplasmática, puede poner en marcha la liberación de estructuras bioquímicas dormidas y conducir a la pérdida de cooperación metabólica entre células vecinas. El despertar del gen dormido se manifiesta por alteración en el equilibrio del crecimiento celular, el cual conduce primero a un mayor crecimiento de las células y consecuentemente a la aparición del tumor --mayor masa celular-- Esta primera fase en el camino de la promoción puede equipararse a la fase de tumor benigno y biológicamente ocupa un período en el que todavía es posible la regresión tumoral y en el que aun no se ha manifestado con plenitud el fenotipo propio de la transformación maligna. Este aparecerá si el promotor, y con el la acción promotora continuada, conduce a la célula a un estado en que seguirá dividiéndose aun en ausencia del mismo.

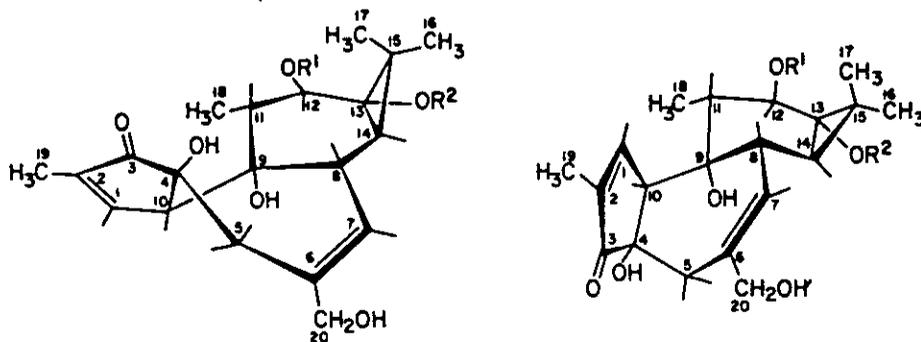
Está fuera de toda duda la importancia de la membrana en el largo camino de la malignización. Es desde la membrana, uniéndose a un receptor y sin ser metabolizados, desde donde los disteres del forbol --que son sustancias promotoras más claramente caracterizadas-- producen su verdadera acción promotora.

El afán por conocer con exactitud la naturaleza del verdadero agente promotor empezó, ya en 1915, cuando Böhn mediante extracción metanólica obtuvo la resina del aceite de croton, que contiene la parte activa o promotora del mismo. El mismo autor, quince años más tarde, aisló el forból, como producto cristalino carente de toxicidad y que, en forma de éster, constituye la parte verdaderamente activa de la resina de croton (42).

Estudios sobre el producto natural, así como la preparación de compuestos forbólicos sintéticos, han permitido profundizar en su mecanismo de acción y conocer aquella (s) estructura (s) molecular (es) responsable de su actividad. El forbol, en su forma natural, es un alcohol esterificado con ácidos grasos, en C-12, C-13 y C-20, siendo necesario para manifestar su actividad pasar a la forma de diéster, liberándose de la esterificación en el carbono-20. La actividad de la molécula varía según la longitud de las cadenas de los ácidos grasos. Aquellas que tienen el ácido graso más largo esterificando al carbono-12 se agrupan bajo la letra A, y los que tienen la cadena larga en el carbono-13 constituyen el grupo B(42).

Los diésteres del grupo A son activos y de ellos, lo son más aquellos en los que el ácido graso tiene entre 8 y 12 carbonos, así como también cuando la suma de carbonos entre los dos ácidos grasos es de 14 a 20. Los monoésteres tienen menor actividad.

Cuando las cadenas son iguales, diésteres simétricos, son los bidecanoatos y los bioctanatos los más activos. Una mayor esterificación del forbol reduce su acción biológica, como ocurre con el producto natural esterificado en el carbono 20, además de estarlo en el 12 y en el 13. También es importante para su acción el tipo de configuración estérica. Así el grupo OH en el carbono 4 y el grupo H, en el carbono 10, deben estar en posición "trans".



En la izquierda está representada la fórmula química del 12,13-diéster de forbol, que tiene el H del C-10 y OH del C4 en posición "trans". Forma funcionante.

En la derecha está representada la fórmula química del 4-12,13-diéster de forbol, que tiene el H del C-10 y el OH del C-4 en posición "cis". Forma no funcionante.

Importa señalar que esta serie de características de la molécula del forbol, tiene gran influencia sobre las propiedades hidrofílicas y lipofílicas, características fundamentales para que los forboles, así como otros compuestos químicos, puedan ejercer su poder promotor.

Un visión general de toda la serie de sustancias con actividad promotora no permite en el momento actual encontrar con independencia del poder lipofílico e hidrofílico una base química molecular unitaria, a pesar de que los diferentes modelos experimentales, para el estudio de la promoción, permiten señalar que durante el largo camino de la carcinogénesis se produce una respuesta celular básicamente común o similar en todas las células inducidas.

La acción del promotor es muy amplia y depende de su contacto directo con la célula. Por otro lado, los estudios realizados "in vivo", y en especial "in vitro", han demostrado que la acción promotora de los ésteres forbólicos se realiza sin ser metabolizados en la célula. La metabolización de estos compuestos los hace inactivos.

Importa que comente en este momento los rasgos más sobresaliente de los efectos del forbol sobre la piel del animal.

Aparentemente estos son iguales haya sido o no tratada previamente la piel con la sustancia inductora o cancerígena. Cuando se pincela sólo con forbol aparece edema y eritema a las pocas horas de su aplicación. A las 24 horas hay infiltración leucocitaria en la dermis. Durante este mismo tiempo se incrementa el número de mitosis en los estratos celulares basales. Este importante efecto hiperplásico es más intenso a los dos o tres días, para ir cediendo posteriormente al tiempo que se inicia una fase de queratinización. Hacia los doce o catorce días, si no se han realizado más aplicaciones del promotor regresan todos estos efectos. Por el contrario si la aplicación del promotor se repite a intervalos cortos de tres a cinco días, la regresión del proceso inflamatorio, con hiperplasia e incremento de las mitosis, no se produce. Cada aplicación va seguida de un nuevo brote de inflamación, pero en cualquier momento que se interrumpa la pincelación con el diester del forbol, se inicia la regresión y la restitución a la integridad cutánea (43).

Frente a esta tendencia a la regresión, si la experiencia se hace aplicando el promotor habiendo tratado el territorio cutáneo previamente con algún producto cancerígeno —inductor— aparece a las pocas semanas, seis o siete, de la aplicación del forbol una o más lesiones papilomatosas seguidas de lesiones cancerosas (correspondientes a epiteloma baso-celular y escamoso) hacia la vigésima o vigésimosegunda semana si la aplicación del forbol se ha mantenido (43).

Las importantes alterciones que provoca la promoción hasta la aparición del cáncer van lógicamente asociadas a modificaciones bioquímicas celulares. Conocer éstas encierra considerable interés, pero conviene dejar constancia de las dificultades que tiene el obtener resultados convincentes ya que es necesario poder separar las modificaciones inespecíficas de las específicas, propias de la transformación maligna, así como poder seleccionar aquellas que proceden de las células en vías de transformación y no de las células vecinas. Pese a la apariencia de igualdad las alteraciones que producen las sustancias con actividad sólo inflamatoria o hiperplasiogénicas son diferentes.

Se ha demostrado incremento en la síntesis del DNA y del RNA, de varios días de duración, tras la aplicación del promotor. El RNA se incorpora fundamentalmente a los ribosomas y al RNA de transferencia, lo que le diferencia de la acción producida por las sustancias irritantes que solo incrementan el RNA de transferencia (43, 44, 45).

Paralelamente a esta acción sobre los ácidos nucleicos se produce incremento en la síntesis proteica. Hay aparición de proteínas nuevas o similares a las que se encuentran en el mismo tejido en el período perinatal. Asimismo se producen modificaciones en las histonas.

En el modelo experimental de cáncer cutáneo de Mottram, tras la aplicación de los esteres del forbol, se produce elevación de proteasas, de histidinas y de AMPc. La elevación de este último es muy precoz y decae a las 12 o 24 horas. Parece como si la acción de los promotores sobre la piel condicionase un bloqueo de los beta receptores. Las prostaglandinas tienen un efecto favorecedor sobre la respuesta al promotor, ya que la indometacina, que frena la síntesis de prostaglandinas, reduce el efecto de los diesteres del forbol.

Mayor interés tiene, según O'Brien, la gran elevación de la enzima ornitín-decarboxilasa que a las 5 o 6 horas de la aplicación del promotor puede alcanzar valores 200 veces superior al normal. La importancia de este hecho estriba en que esta enzima interviene muy activamente en la síntesis de las poliaminas y además parece ser que esta elevación es muy específica de la promoción. Así la ornitín-decarboxilasa no se incrementa por productos hiperplasiogénicos, no promotores, y sí por la acción de traumatismos múltiples, que como he señalado anteriormente tienen acción promotora (46).

La acción del promotor puede deberse a modificaciones de la respuesta celular a factores extracelulares, muy posiblemente por acción sobre estructuras y/o receptores de membrana. Tal es el caso, ya señalado, de bloqueo de los beta receptores y, más importante aun, el bloqueo a la acción reguladora de los chalcones, en especial de G-1, que inhibe normalmente el paso de la célula de su estado G al estado S bloqueando la síntesis de DNA (47). Este se incrementa precozmente tras la acción del promotor.

El modelo experimental de carcinogénesis química sobre la piel del ratón ha permitido claramente demostrar la existencia de las dos fases citadas en el camino de la malignización y además ha permitido la búsqueda de otros modelos experimentales con el fin de ver, si en todos ellos, el camino de la carcinogénesis es similar.

El modelo de hepatocarcinoma en ratas, iniciado por Peraino y más posteriormente revisado y ampliado por Pitot, ha ratificado la realidad de la carcinogénesis en dos fases. En este modelo se emplea el 2-acetaminofluoreno como carcinógeno y el fenobarbital como promotor. La acción promotora del fenobarbital es independiente de su efecto inductor de enzimas, ya que se realiza en un tiempo posterior al momento de la inducción enzimática.

Conclusión similar, sobre la carcinogénesis en dos fases, se deriva de otro modelo experimental de carcinogénesis química, el carcinoma vesical en ratas, provocado por la metilnitrosurea seguida de la administración oral de sacarina o ciclamatos.

Un avance muy importante en este campo se ha dado al poder disponer de modelos experimentales "in vitro" de carcinogénesis química. Empleando cultivos de fibroblastos de embrión de rata tratados con benzo (a) pireno y posteriormente, en un subcultivo, con forbol, Lasne pudo obtener por primera vez transformación maligna de los fibroblastos.

Posteriormente se han utilizado cultivos de otras células. Así fibroblastos de ratón C-3H, tráquea de rata, epidermis de ratón, hepatocitos de ratas... Los inductores utilizados han sido el benzo (a) pireno, la nitrosamina o las radiaciones ionizantes o ultravioletas. Como promotores los más utilizados han sido los esteres del forbol.

Un aspecto interesante observado con la utilización de estos cultivos, ha sido el poder evidenciar cambios morfológicos en el comportamiento celular al tiempo que se produce la transformación maligna. Estos cambios son similares a los descritos en los modelos experimentales "in vivo". También se ha podido estudiar las modificaciones bioquímicas que acompañan a la transformación, ya que los cultivos celulares ofrecen la ventaja, sobre los tejidos "in vivo", de carecer de contaminantes celulares y no celulares. Así se ha podido demostrar que con la promoción se producen cambios en el comportamiento de la membrana celular, alteración de receptores, disminución de la fibronectina, aumento del inductor del plasminógeno, aumento en la síntesis de DNA e incremento en los niveles de la ornitín-decarboxilasa.

Estos hallazgos "in vitro" confirman los descritos "in vivo" y demuestran que los cultivos celulares permiten estudiar con profundidad los mecanismos íntimos de la carcinogénesis química.

La observación detenida de las células en transformación permite afirmar, y esto es lógico, que las células pierden rasgos diferenciales, dicho de otra manera, **la diferenciación celular se ve seriamente comprometida por la transformación maligna**. Las células en vías de transformación adquieren la estructura y las propiedades de las células inmaduras. (48).

Sea como sea la manera que tengamos de expresar este concepto lo cierto es que los promotores comprometen y alteran la diferenciación celular. Rovera y Surrey, señalaron que el poder promotor de los diferentes esteres del forbol, guarda relación con el grado de desdiferenciación celular que produce, o aun mejor con el bloqueo de la diferenciación de las células epiteliales en cultivo procedente del ratón.

La aparición del Hem, de la Hemoglobina, y de la espectrina resulta frenada, o se impide totalmente, en las células de la leucemia murina, cuando al cultivo se añaden esteres del forbol. Igualmente, la diferenciación del preadipócito a adipócito, no se produce en presencia de forboles.

Los condrocitos en cultivo se transforman y se diferencian en fibroblastos. Si se añade diester de forbol esta diferenciación se inhibe, pudiendo recuperarse posteriormente si, antes de unos diez días, se elimina el forbol del cultivo. Pasado este tiempo el efecto es irreversible.

Me interesa mucho señalar aquí que los efectos producidos por los diesteres del forbol son compartidos por otros promotores.

Otros compuestos con actividad promotora son: Algunos ácidos grasos insaturados, como el oleico; el fenol y otros compuestos fenólicos; hidrocarburos no aromáticos; el ácido iodoacético y derivados de nitrobenzeno, el

fenobarbital frente a algunos hepatocarcinógenos; los edulcorantes sacarina y ciclamatos para el cáncer de vejiga en ratas tratadas con N-metil-N-Nitrosourea; algunos ácidos biliares para el cáncer de colon en ratas; el diclorofenildicloroetano y bifenilos policlorinados entre otros.

En resumen podemos decir que los efectos que produce la promoción como edema, eritema, infiltración por polinucleares, son como hemos visto expresión morfológica de una importante serie de cambios bioquímicos y moleculares. La irritación y la respuesta inflamatoria, como la hiperplasia secundaria, parece evidente que pueden tener algún papel en la promoción, pero como señala Bootwel y expone claramente en su magnífica revisión sobre promotores, la promoción es más que irritación y más que inflamación, ya que sustancias irritantes e hiperplasiogénicas no son capaces de producir la transformación maligna de células inducidas, si antes no ha actuado un promotor. Las sustancias hiperplasiogénicas sólo estimulan la propagación tumoral, pero no la conversión o transformación.

LA BIOLOGIA DE LAS CELULAS CANCEROSAS Y LA ALTERACION DE SU DNA

El cáncer puede ser considerado como un sistema de células tronco o STEM, de las cuales unas tienen plenamente la capacidad de proliferación y otras pueden, en mayor o menor grado, diferenciarse al tiempo que pierden potencialidad proliferativa. El balance entre las células en vías de diferenciación, que tienen un período de vida finito y la cuantía de masa celular proliferante es el factor más importante en la determinación de la masa tumoral. Según esto se puede afirmar que el tumor representa un modelo clonal de jerarquías o estadios de expansión celular (multiplicación-diferenciación), con un equilibrio diferente al modelo celular normal del que deriva, dando cumplimiento al concepto clásico de rotura de las leyes que controlan el crecimiento celular normal (49).

El insulto carcinogénico, al actuar sobre las células normales, es el responsable de la rotura del equilibrio normal entre proliferación/diferenciación, con desplazamiento hacia el compartimento proliferante. Este concepto lleva implícito que el carcinógeno ha modulado o conducido a la célula a la pérdida de diferenciación al mismo tiempo que le ha conferido un predominio de su propiedad multiplicativa, no obstante es posible que esta su puesta y necesaria pérdida de la capacidad de diferenciación no se produzca si la acción del carcinógeno se manifiesta sobre células que conservan su poder de multiplicación, como le ocurre a las células tronco o STEM.

En esencia, la transformación maligna no sería más que una rotura o pérdida del mecanismo de control del crecimiento y multiplicación de un clon celular, ya por desaparición de los factores de regulación o por falta de respuesta celular a los mismos (50).

Conviene que señale, en este lugar de mi exposición que la proliferación celular en el seno de los tejidos está normalmente regulada por el balance entre factores estimuladores de la división y de la diferenciación celular. Si

consideramos que estos factores tienen una regulación de base genética, así como también sus receptores y las proteínas (enzimas) intracelulares encargadas de transmitir el mensaje, podemos afirmar que el equilibrio de esta regulación depende de una alteración en la función y/o estructura del DNA.

Los avances técnicos en el campo de la genética aplicada al estudio del "genoma" de las células tumorales, ha permitido fundamentar, sin duda alguna, el clásico concepto de que el cáncer se origina por una alteración en el aparato genético de la célula, habiéndose llegado a caracterizar el "gen" regulador del fenotipo tumoral.

Una de las bases experimentales de este trascendental avance se ha fundamentado en la posibilidad de injertar una mínima fracción de DNA de una célula a otra, la transfección.

En 1978, por primera vez, Weinberg y sus colaboradores utilizaron con éxito la transferencia de DNA de células tumorales de ratón, a células normales (fibroblastos), las cuales posteriormente expresaron el "fenotipo" de malignidad. Me interesa subrayar que el DNA tumoral transferido procedía de tumores provocados por la administración (51) de carcinógenos químicos. Las células receptoras eran fibroblastos de crecimiento continuo, procedentes del ratón NIH3T3. Frente a esta experiencia de transfección positiva, el resultado fue negativo cuando los fragmentos de DNA procedían de células normales.

Todo esto indica que en el DNA de la célula tumoral existen secuencias (genes) responsables del desarrollo del fenotipo de malignidad.

La experiencia inicial de injertar —transfección— un fragmento de DNA de un tumor de origen químico a células normales, con su ulterior malignización, fue ampliada utilizando DNA de otros tumores como el cáncer de vejiga del ratón y el neuroblastoma de rata. Especialmente interesante fue el poder reproducir estas experiencias con DNA de tumores humanos, como el cáncer de colon, de vejiga, de pulmón y de páncreas, así como también de hemoblastosis, sarcomas y neuroblastomas (52, 53).

La transformación positiva de DNA tumoral de ratón, así como DNA procedente de otras especies, demuestra que ciertas secuencias del DNA tumoral pueden incorporarse al DNA de células heterólogas de diferentes especies y tejidos. Además estas experiencias parecen apuntar la idea que una misma secuencia alterada de DNA puede dar diferentes tipos de cáncer según anide en una u otra línea celular. Esta especial fracción o secuencia del DNA corresponde al denominado "ONCOGEN" (54, 55).

"Oncogen" es aquella porción de DNA —un gen— capaz de conferir a la célula cancerosa las propiedades de crecimiento indefinido, de invasión de estructuras vecinas y de producir metástasis, propiedades que equivalen en los cultivos celulares a la pérdida del fenómeno de anclaje y la rotura de la inhibición por contacto (56).

Desde principios de este siglo, a partir de los trabajos de Rous, se demostró la relación que podían tener los virus con la aparición de determinados cánceres. Años más tarde el perfeccionamiento técnico ha permitido caracterizar, en el DNA del virus del sarcoma de Rous (RSV) en el pollo un fragmento considerado imprescindible, y a la vez suficiente, para la transformación maligna de las células infectadas. Este fragmento o gen, fue el primer

oncogen caracterizado y se le llamó "src". Un gran avance se alcanzó cuando la búsqueda de secuencias similares al "src", en genomas de células no tumorales, condujo a resultados positivos. A estos genes existentes en genomas de células normales, genes homólogos o similares al "src" de las células sarcomatosas, se les denomina "c-src". El gen "c-src" codifica la misma enzima que el gen "src", pero a niveles muy inferiores (57).

Ante estos hechos nos podemos preguntar ahora si estos genes, presentes en las células normales y en los retrovirus, son la consecuencia de una infección vírica antigua, transmitida de generación en generación, como pensaban Hueber y Todaro, o por el contrario tienen otro origen. Parece ser que la respuesta no es favorable a la tesis de Hueber y Todaro (58). Genes c-"onc" se han encontrado en los genomas de células normales de vertebrados y, esto es muy importante, en genomas de animales muy inferiores. Se cree que la aparición del "c-onc" gen representa muy posiblemente un proceso de adquisición muy precoz en la evolución, ya que funcionalmente se les atribuye la propiedad de estimular el crecimiento y multiplicación celular. Recientes e interesantes observaciones apoyan la tesis de que los retrovirus tumorogénicos adquieren, o han adquirido—han copiado— el "onc" gen de las células que infectan en una etapa relativamente reciente de la evolución (59).

En el año 1982 se pudo comprobar que el "gen" tumorogénico del cáncer vesical humano, capaz de producir la transformación maligna de los fibroblastos NIH3T3, era homólogo al gen tumorogénico responsable del virus del sarcoma de Harvey (60).

Estos hallazgos estimularon la búsqueda de otros genes virales tumorogénicos, habiéndose caracterizado varios de ellos. Lo interesante es que la caracterización de estos "onc"-genes ha permitido el hallazgo de sus homólogos los "c-onc" en una gran variedad de células de diferentes especies.

Son varios los grupos o familias de oncogenes que se han descrito y caracterizado. Los "ras" en el DNA de las células sarcomatosas y en los virus del sarcoma de Harvey y del sarcoma de Kirsten (61). Los "N-ras" encontrados en la células de tumores hematopoyéticos y neurológicos (neuroblastomas). Otras familias de "onc" genes están representadas por los "myc", encontrados en líneas celulares de diferentes hemoblastosis—Burkitt africano, leucemias promielocíticas— y por los "V-sis" y "erb-B", responsables del control de diferentes factores de crecimiento celular (62, 63).

Un nuevo paso en el conocimiento de la transformación maligna ha sido el reconocer que los "onc"genes necesitan, para desarrollar el cáncer, ser activados y como ha señalado Barbacid, la base de esta activación consiste en una mutación puntiforme. Esta tesis permite hablar de "pro-oncogen" y "oncogen", es decir de "onc"gen no funcionante acoplado a la cadena de DNA normal (pro-onc) y el "onc" "gen" funcionante (pro-onc mutado) acoplado en la cadena de DNA de la célula tumoral (64, 65).

Señalan algunos autores que el concepto de "pro-onc" y de "onc"gen no va necesariamente contra la teoría de la alteración en la regulación del "onc"gen. Esta alteración permite una mayor expresión funcional del mismo (idea-dosis-efecto) por la acción de promotores, amplificadores. o por simple traslación del gen a zonas de transcripción más activa.

Los "c-onc" genes deben tener indudablemente un papel muy importante y básico en la función celular, ya que se han conservado a través de la evolución filogenética. Podemos decir que los "c-onc" son genes encargados de la regulación de la proliferación. Así su expresión funcional medida por la síntesis proteica, como se ha añadido con el c-ras, se eleva en las fases normales de proliferación activa, como en el hígado de la rata tras la hepatectomía o en las fases del rápido desarrollo postnatal de algunos roedores (66).

Ya he señalado como algunos "c-onc" ("erb-B y el "sis") codifican enzimas claramente reguladoras de proliferación celular.

Resumiendo podríamos decir que la activación de los "onc"genes, ya por mutación puntiforme del pro-onc o por expresión inadecuada de su función, pueden conducir al desequilibrio en el balance multiplicación celular/diferenciación. Como he señalado, parece indudable que los carcinógenos químicos a través de su unión electrofónica con el DNA de la célula, le confieren a esta un comportamiento anormal que hace posible que el balance celular entre multiplicación y diferenciación se incline hacia la multiplicación incontrolada.

Finalmente en esta parte de mi exposición quiero indicar que numerosas investigaciones sustentan la tesis de que para que se produzca la transformación es necesaria la intervención de varios oncogenes activos. Los adenovirus tumorales humanos pueden provocar la transformación tumoral de fibroblastos normales sólo si se transfieren las regiones E1a y E1b del genoma vírico. La E1a confiere al fibroblasto el poder de multiplicación indefinida (inmortalidad), mientras que la E1b le da el poder de invasión y de producir metástasis.

RECONOCIMIENTO DE LOS CARCINOGENOS.

EL "ESTILO DE VIDA" EN LA CARCINOGENESIS QUIMICA.

La preocupación social y científica ante la presencia indudable de factores ambientales y laborales en la etiología de algunos cánceres impulsó a la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer a iniciar un serio programa de estudio encaminado a la identificación de carcinógenos ambientales. El programa se inició en 1971, y desde entonces todos los resultados y conclusiones de los trabajos y reuniones realizados han sido publicados en una serie de Monografías, las "IARC-Monographs on Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans". En la actualidad hay publicadas más de 35 (18).

Con el fin de poder dictaminar sobre el poder cancerígeno de un compuesto químico, o proceso industrial o hábito, los expertos tratan de conocer el grado de "evidencia" sobre la carcinogenicidad atendiendo a descripciones de casos clínicos, a estudios epidemiológicos y a los resultados de la investigación experimental con animales y con microorganismos.

El valor que se concede a los casos clínicos está en función del número y del grado de relación entre el producto químico y la presencia de cáncer. Más

valor se sa a los estudios epidemiológicos, en especial cuando hay varios de éstos y aceptable su calidad, siempre, claro está, que el resultado fundamenta la relación entre el cáncer y el compuesto químico.

El valor de los estudios experimentales está en un segundo plano respecto al de los epidemiológicos, pero reconociendo siempre la gran ayuda que prestan en este campo.

Esta nueva consideración nos permite comprender que hay que ser muy cautos para calificar de cancerígeno a una determinada sustancia, por ello los expertos de la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer conceden, a cada compuesto estudiado un GRADO DISTINTO DE EVIDENCIA: SUFICIENTE, LIMITADA, INADECUADA.

Se concede el calificativo de EVIDENCIA SUFICIENTE, cuando los estudios en el hombre, epidemiológicos y clínicos, demuestran una relación directa entre el producto y el cáncer. También cuando se provoca la aparición de cánceres en varias especie o cepas administrando el supuesto cancerígeno por varias vías y a diferentes dosis. Aporta evidencia adicional el resultado positivo de la experiencias "rápidas", sobre microorganismos.

Se concede el calificativo de EVIDENCIA LIMITADA cuando la relación entre el producto cancerígeno y la aparición de cáncer en el hombre no es muy directa, NO PUDIENDO descartarse otras influencias en la aparición del cáncer. Por otro lado, la experimentación en los animales ha sido limitada, realizándose sobre una sola especie o cepa, con un número escaso de animales a dosis inadecuadas (excesivas) con un corto tiempo de examen o de exposición. Además, en la especie o cepa animal empleada, pueden aparecer cánceres espontáneos con las mismas características histológicas que el que se pretende provocar. Puede apoyar el criterio de EVIDENCIA LIMITADA el que el producto tenga una estructura química similar a otros compuestos reconocidos como carcinógenos.

Se concede el calificativo de EVIDENCIA INADECUADA, cuando los estudios epidemiológicos no aportan resultados claros de producción de cáncer por el supuesto carcinógeno, o cuando en los cánceres que aparecen no puede descartarse con claridad el factor azar o la presencia de otra causa independiente del producto en estudio.

Finalmente cuando el resultado indica, sin duda alguna, que el supuesto cancerígeno NO PRODUCE CANCER. En estos casos la experimentación animal es limitada e incompleta, haciendo imposible obtener conclusiones, o su resultado es claramente negativo.

La aplicación de estos criterios de valoración a la serie de productos estudiados por la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer ha permitido agruparlos en tres GRUPOS.

En el grupo 1° la carcinogenicidad para el hombre tiene una CLARA EVIDENCIA epidemiológica, EVIDENCIA SUFICIENTE.

En el grupo 2° se incluyen productos con EVIDENCIA entre LIMITADA e INADECUADA, atendiendo a los estudios epidemiológicos. Este grupo se divide en dos subgrupos, el 2A y el 2B. El 2A encierra compuestos con una evidencia limitada pero bastante convincente y hay concordancia entre el resultado epidemiológico y el experimental. En el 2B no hay concordancia y la evidencia que ofrece el estudio epidemiológico es inadecuada. Los resultados de los test rápidos deben ser convincentes en su positividad.

Finalmente el grupo 3° reúne a aquellos compuestos con evidencia inadecuada, tanto en el hombre como en los animales.

Hasta el año 1982 se habían realizado 624 evaluaciones entre productos químicos, grupos químicos y proceso industrial. De ellos 23 productos químicos y 7 procesos industriales reúnan las condiciones para estar en el grupo 1°, es decir tienen carcinogenicidad probada.

En el grupo 2, subgrupo A se incluyen 14 productos y en el subgrupo B, 47.

La contemplación de estas cifras nos indica la meticulosidad y rigor que hay que tener y tienen los expertos para opinar sobre la carcinogenicidad de un compuesto, frente a la ligereza con la que se muestran en algunas ocasiones otros sectores de opinión.

En la valoración de la evidencia positiva para la carcinogenicidad de un producto, la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer toma en consideración fundamentalmente la aparición de cáncer, sin la pretensión de analizar con detalle el lugar de aparición. A la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer le basta con la verificación de la aparición de cáncer en uno u otro órgano. El organotropismo del carcinógeno tal vez sea un tema de estudio posterior, porque de todos es conocida la predilección que tienen algunos compuestos químicos o procesos industriales para provocar cáncer en una determinada región orgánica.

Son muchas las publicaciones que hacen referencia a este aspecto e incluso algunos estudios epidemiológicos buscan los posibles factores etiológicos —productos químicos, proceso industrial— del cáncer de una determinada localización. Tal es el caso de los estudios, caso-control, sobre el cáncer de vejiga realizados en Norteamérica. Con esta orientación un grupo de expertos de la Universidad de Turín y de la A.I.I.C.C., Merleti, F., Heseltine E., Saracci R, Simonato L., Vainia H. y Wilbourn J. (67), han elaborado un trabajo basándose en los datos incluidos en la Monografía 1 a 31 de la A.I.I.C.C. así como en el Suplemento 4, publicado en 1982, sobre los trabajos originales referentes a productos químicos y cáncer en una determinada localización. Los autores dan varios grados de significación a dicha asociación o dependencia. *Sugerida; Posible; Suficientemente demostrada; Dudosa, sin suficiente fundamento.*

Citaré algunos productos industriales o medicamentos con probada actividad cancerígena, así como algunos procesos industriales: Producen cáncer de pulmón y traqueobronquial el arsénico y sus compuestos, el asbestos, el bis-clorometil éter, el cromo y sus compuestos, el níquel, la mostaza nitrogenada.

Producen cáncer de vejiga el 4-aminobifenil, la auramina, la bencidina, la ciclofosfamida. De la pelvis renal la fenacetina. Producen cáncer de endometrio y vagina el dietilestilboestrol. De endometrio los estrógenos conjugados;

Producen linfoma o leucemia la azotioprina, el busulfan, la poliquimioterapia (MOPP), el clorambucil, así como también aparece este tipo de hemoblastosis en la industria del caucho y del cuero.

Cáncer de la cavidad nasal aparece por el empleo del alcohol isopropílico y en la industria del mueble.

Junto a los productos químicos procedentes de la industria, del medio urbano, del ambiente doméstico y de la propia naturaleza, con actividad carcinogénica, hay que señalar la presencia de otros que derivan de lo que autores como Phillips, Wynder, Gary y Higginson incluyen en el llamado "estilo de vida". Bien cierto es que algunos hábitos sociales pueden ser responsables de la presencia de factores cancerígenos, iniciadores y promotores, así como de inhibidores o al menos moduladores de la respuesta celular. Es lógico que el ambiente cultural sea importante como factor determinante del "estilo de vida". Así, en la India, aproximadamente el 30% de los cánceres guardan relación con el hábito de chupar Betel, planta herbácea de la familia piperális, cuyas hojas producen resinas aromáticas de consumo ritual antiquísimo.

En un estudio realizado en Gran Bretaña, en 1978, se han comparado las cifras de mortalidad por cáncer entre trabajadores de diversas profesiones —pescadores, mineros, canteros, trabajadores del gas y de la industria química, granjeros, carpinteros, transportistas, vendedores y administrativos— con las cifras halladas en la población general, encontrando diferencias significativas que prácticamente desaparecieron cuando el estudio comparativo se hizo teniendo en cuenta el grupo social al que pertenecían. Esa importante conclusión indudablemente resta transcendencia al factor ambiente-laboral y realza la del factor social (68) y del "estilo de vida". La importancia de los factores sociales viene ampliada por la dificultad que tenemos de cambiar nuestros hábitos culturales y nuestras costumbres. Dentro de este apartado se encuentran factores de comportamiento personal, como el hábito de fumar, la ingestión de bebidas alcohólicas y el tipo de dieta.

Pasaré revista brevemente a la historia de la relación del tabaco con el cáncer.

Las primeras comunicaciones científicas relacionando el cáncer de pulmón con el tabaco, aparecieron en la prensa médica (J.A.M.A) en el año 1950. Wynder y Graham por un lado y Levin, Goldstein y Gerhardt por otro, dieron el primer grito de alarma sobre esta posible relación (69, 70). Años más tarde, en 1954 en Gran Bretaña, Doll y Hill ratificaron la asociación del tabaco con el cáncer de pulmón, después de un interesante estudio sobre la mortalidad de los médicos en relación a su hábito de fumar. Los datos de esa investigación epidemiológica fueron publicados, con el título de "The mortality of doctors in relation to their smoking habits: A preliminary report", en la revista Brit. Med. Jour. I, 1451 a 1455, 1954. Desde entonces, y hasta la actualidad, se han realizado numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales que permiten afirmar los siguientes puntos: La relación del tabaco con el cáncer, tiene una asociación consistente, grande, específica y concordante en cuanto al tiempo.

Conviene puntualizar en este momento que la relación causa efecto, entre el tabaco y el cáncer, no se limita solo al territorio broncopulmonar, pudiendo extenderse a la laringe, labios, cavidad bucal y esófago siendo también un factor importante en la aparición del cáncer de vejiga, páncreas y riñón.

Haciendo referencia a cifras estadísticas publicadas por el Surgeon General de los EE.UU., diré que en 1982 el tabaco fue un factor decisivo en el 30% de todas las muertes por cáncer. La mortalidad por cáncer en los va-

rones fumadores es el doble de los no fumadores. En las mujeres fumadores la mortalidad por el cáncer es 30% mayor que en las no fumadoras. Finalmente y como trágica advertencia, señalada también por el Surgeon General (Report de 1982), la supervivencia de los enfermos con cáncer de pulmón a los 5 años, es sólo del 12%.

El incremento en el hábito de fumar en las mujeres ha producido una alarmante elevación en la frecuencia del cáncer broncopulmonar. Las cifras comparativas de la incidencia de este cáncer en las mujeres, entre los años 1950 y 1980, muestra una elevación del 700%. En la actualidad en Norteamérica, el cáncer broncopulmonar en la mujeres está alcanzando los valores del cáncer de mama.

La aparente falta de paralelismo cronológico entre la elevación del número de cánceres de pulmón en el varón y en la hembra, se debe al retraso en el "Boom" de fumar en las mujeres en relación al de los hombres. Este retraso se cifra en unos 20 a 30 años, por lo que hay que esperar que en los próximos años se incremente de manera alarmante el carcinoma broncopulmonar en las hembras.

¿Por qué el tabaco es carcinogénico? — Los estudios para caracterizar productos con actividad carcinogénica en el tabaco han sido exhaustivos. Para una ordenación de estos, y refiriéndonos al tabaco fumado, se agrupan en dos fases. Una la llamada "particulada" y otra la "volatil".

La fase "particulada" se divide en cuatro fracciones, la neutra, la ácida, la básica y el residuo. En la fracción neutra se encuentra benzo(a)pireno, dibenz(a)antraceno, benzofluoranteno y 5-metilcriseno. En la fracción ácida se aíslan diferentes productos con actividad promotora y además el catecol. En la fracción básica se encuentran nitrosaminas y alcaloides generadores de las mismas. En la fracción residual se encuentra el níquel, el cadmio y el fósforo.

En la fase "volatil" los productos caracterizados son el cloruro de vinilo, la hidrazina, el uretano, óxidos de nitrógeno, el formaldehído y la nitrosodietilamina.

La fracción neutra contiene el grupo de los hidrocarburos policíclicos aromáticos, que como ya he señalado, tienen probada actividad cancerígena. El proceso metabólico de su activación se realiza en el hígado, pero también en el pulmón y en otros tejidos.

En la fracción ácida hay una amplia variedad de compuestos que no son cancerígenos por sí solos, pero tienen un gran poder promotor.

Los compuestos que se encuentran en la fracción básica, las nitrosaminas, están adquiriendo una importancia muy grande en la carcinogénesis química, por lo que es útil que me detenga un poco para hacer algunas consideraciones sobre las mismas en relación al tabaco (11).

Este es un aspecto que ha sido intensamente investigado en relación con la carcinogénesis química. No solo se ha estudiado la presencia de estos compuestos en el tabaco, sino también el mecanismo de producción de los mismos.

El interés de los investigadores por la relación nitrosaminas-cáncer es muy grande. Se han aislado más de 300 de estos compuestos con poder cancerígeno demostrado en el campo experimental, pero además se sabe que las nitrosaminas se pueden formar con gran facilidad a partir de precursores en múltiples circunstancias.

Importante es el hecho de que las aminas secundarias y terciarias pueden reaccionar con los nitratos, con la producción secundaria de nitrosaminas. Las aminas secundarias pueden sufrir esta transformación rápidamente, por la simple sustitución de un grupo NH por un NO. En las aminas terciarias, la nitrosaminoformación es más lenta y requiere que un grupo alquílico, unido al nitrógeno, se libere para ser sustituido por un grupo NO.

Las nitrosaminas que proceden del tabaco derivan de sus alcaloides principales, la nicotina, la nornicotina, la anabasina y la anatabina. De la nicotina se deriva la 4-(metil nitrosamino)-1-(3 piridil)-butanona y la nitrosornicotina. De la N-nornicotina derivada la nitrosornicotina. De la anabasina la N-nitrosoanabasina y de la anatabina la N-nitrosoanatabina.

Estas nitrosaminas se producen en un 30 a 45% durante el proceso de curación de la hoja de tabaco y también durante las fases de procesamiento posterior del mismo. El resto se origina por la acción del calor, durante la combustión, que facilita la formación de óxidos de nitrógeno. Las nitrosaminas derivadas de la nicotina y de la nornicotina son altamente carcinogénicas.

En todas las formas y modalidades de comercialización y consumo del tabaco hay nitrosaminas. El humo de su combustión asegura la entrada de las mismas en el organismo del fumador, pero también en el de los no fumadores que estén próximos a la fuente de combustión o permanezcan en ambientes fuertemente contaminados por el humo del tabaco.

Un cigarrillo produce de 120 a 950 ngr. de N-nitrosaminonornicotina y de 80 y 770 ngr. de nitrosamina derivada de la nicotina. Los cigarros puros aportan una cantidad muy superior. Los estudios realizados con la utilización de filtros demuestran que estos reducen considerablemente la contaminación, pero no la excluyen totalmente.

El tabaco inhalado y el chupado aporta cantidades mucho mayores de estos compuestos, del orden de varios miles de nanogramos de nitrosamina.

Todos estos hechos hacen que la entrada de nitrosaminas en el organismo del fumador o consumidores de tabaco por otros medios sea muy elevada. Es importante saber que la cerveza y otras bebidas alcohólicas, la carne curada, el jamón cocido, las salchichas, los cosméticos (entrada transcutánea...) que son las principales fuentes de nitrosaminas, aportan al día, en condiciones normales de 0,30 a 0,70 ngr, mientras que el tabaco fumado puede aportar de 15 a 20 ngr. y el chupado o inhalado más de 150 ngr/día.

Como ya indiqué al hablar de los carcinógenos químicos, las nitrosaminas necesitan ser metabolizadas para poder actuar como carcinógenos activos. Recordaré que por acción enzimática se forman compuestos intermediarios con puntos electrofílicos inestables en su molécula.

Si bien es el hígado el lugar preferente de activación de las nitrosaminas se sabe que las células de la mucosa bronquial, esofágica y bucal, así como también la vesical, tienen poder enzimático para producir esta conversión, lo que hace suponer que en las células de la mucosa bucal, bronquial y esofágica, haya moléculas de DNA unidas al compuesto electrofílico activo de las nitrosaminas.

De los compuestos que se encuentran en la fracción residual, el níquel, probablemente el carbonilo de níquel, tiene actividad mutagénica. Estudios

epidemiológicos han demostrado que los trabajadores de las refinerías de níquel tienen una incidencia elevada de cáncer nasal y de pulmón. Por su parte el cloruro de vinilo tiene una historia clara como carcinógeno y está incluido en la lista de agentes cancerígenos del grupo A, en la clasificación elaborada por la Agencia Internacional de Investigación Contra el Cáncer.

La hidrazina, otro producto que se encuentra en la fracción residual del humo del tabaco, es capaz de introducir grupos metilos en la molécula del DNA. Finalmente el uretano, reconocido como droga antitumoral, es también potencialmente carcinógeno.

Lo anteriormente dicho fundamenta la importancia que tienen algunos factores dependientes del "estilo de vida" en la aparición del cáncer.

La historia de la relación del alcohol con el cáncer no es tan conocida como la del tabaco. Los estudios para analizar la relación entre el alcohol y el cáncer tampoco han sido tan numerosos, posiblemente porque la dependencia etiológica entre el alcohol y el cáncer, no ha despertado tanto interés como la del tabaco. Esta actitud es muy posiblemente debida a que el hábito de fumar, y en especial su gran incremento, es un hecho relativamente reciente que ha ido acompañando de una elevación paralela y espectacular de la frecuencia del cáncer broncopulmonar. Por el contrario la toma de alcohol es un hábito social muy antiguo y su posible relación con algún tipo de cáncer no ha sido tan llamativa como la ha sido la del cáncer de pulmón y el tabaco. No obstante, no ha habido falta de interés y científicos expertos, en el campo de la carcinogénesis, no han abandonado el estudio de un producto que tiene una difusión tan grande en todos los países y estratos sociales. Por otro lado, hallazgos clínicos han hecho pensar en una relación de causa-efecto entre el alcohol y algunos cánceres, fundamentalmente el de boca y el de esófago.

En 1974, Hakulinen en Finlandia, señaló que los alcohólicos tienen un índice de mortalidad mayor que el de la población general y además que las causas de muerte precoz se deben a patología hepática, accidentes y cáncer. Las localizaciones preferentes de cáncer fueron boca, farinfe, esófago e hígado. En Dinamarca, la incidencia de cáncer es mayor entre los trabajadores de las fábricas de cerveza, a los cuales la empresa regala 2 l. diarios de la misma.

En una serie de estudios prospectivos se ha podido ver que la mortalidad por cáncer es mayor entre los bebedores. Así en Oslo, Sunby en 1967 encontró que la mortalidad por cáncer en los alcohólicos era muy superior a la esperada —(esperado 496, observado 1061, sobre 1722 alcohólicos).

Igualmente Schmidt en Toronto, en 1972, sobre una población de 6.978 alcohólicos encontró 738 muertes por cáncer, frente a las 346 esperadas. Otros estudios similares señalan el mismo resultado. Por el contrario, estudios con la misma orientación realizados sobre una población de individuos no alcohólicos dan un resultado opuesto.

Enström, en 1975, señaló en un grupo de mormones (abstemios) que las muertes por cáncer observadas eran 4036 frente a la 5439 esperadas.

Junto a estos estudios epidemiológicos, tipo cohorte, que no tuvieron en cuenta otros posibles factores cancerígenos, tabaco principalmente, se han realizado otros estudios "caso-control", que confirman la influencia del

alcohol sobre la incidencia de algunos cánceres. En orden de mayor a menor citaré las localizaciones de cáncer en lengua, hipofaringe, laringe, esófago y boca (cavidad). En muchos de estos estudios se ha tenido presente otros factores cancerígenos, es especial el tabaco, habiéndose llegado a la conclusión de que el alcohol, por sí solo, favorece la aparición de algunos cánceres, viéndose este efecto tremendamente potenciado cuando se asocia al tabaco. Por otro lado, el riesgo de cáncer es mayor cuando aumenta la cuantía de la ingesta alcohólica.

Rothman y Keller demostraron, en no fumadores, que el riesgo de padecer cáncer de boca era de 1,4 en los bebedores de 30 gr. de alcohol al día, de 1,6 en los bebedores de 70 gr. y de 2,3 en los bebedores de más de 90 gr. diarios (riesgo 1 es el que presentan los no bebedores). Cuando se asocia el tabaco, en los individuos que fuman de 20 a 39 cigarrillos diarios y beben 30 gr de alcohol, el riesgo de padecer cáncer de boca es de 3,1 y si beben más de 90 gr. de alcohol diarios el riesgo se eleva a 9,5. Esta cifra alcanza el valor de 15,1 en los fumadores de más de 40 cigarrillos diarios.

En el cáncer de esófago los hechos son muy similares. Así el riesgo en los fumadores de menos de 10 cigarrillos diarios es de 7,3 cuando beben entre 40 y 80 gr. de alcohol al día, pero este riesgo se eleva a 18 si beben 80 gr. de alcohol. Esta cifra alcanza el trágico valor de 44,4 si bebiendo más de 80 gr. de alcohol fuman más de 20 cigarrillos al día.

Estos estudios permiten dar explicación a la alta incidencia de cáncer de boca y de esófago en determinadas zonas geográficas, como en la China, en el Irán y en la India.

Pregunta obligada en este momento es ¿cómo el alcohol puede favorecer la aparición de determinados cánceres?; Los estudios experimentales no permiten mantener la tesis de que el etanol sea un auténtico cancerígeno. Se ha señalado por algunos autores que el alcohol puede favorecer la penetración de auténticos cancerígenos, como el benzo(a)pireno a través de la mucosa esofágica. No obstante esta tesis no es compartida por todos.

Mayor importancia y realidad tiene el efecto del etanol sobre el equipo enzimático del hepatocito, con alteración del poder de detoxicación de compuestos xenobióticos. En esta misma línea de actuación, el etanol modula los enzimas microsomales pudiendo favorecer los procesos de activación y paso de procarcinógenos a carcinógenos, como señala Breeden en el *Med. Clin. North. Amer.* 68, 163-173, 1984.

Junto a estos efectos debidos al etanol, en las diferentes bebidas alcohólicas puede haber otros compuestos con poder mutagénico propio. Así, en algunas sidras y cervezas se han encontrado nitrosaminas, concretamente la nitrosodimetilamina, si bien en cantidades muy pequeñas. Los estudios de mutagenicidad realizados entre otros por Nagao, en 1981, apoyan la presencia de mutágenos en ciertas bebidas alcohólicas.

Menos concretos que con el alcohol son los estudios que relacionan el tipo de dieta con el cáncer, en especial con el cáncer de colon (72). Estudios epidemiológicos apoyan la idea de que algunas dietas pueden ser cancerígenas, en parte favorecidas por la acción de la flora microbiana del colon, que por acción de sus enzimas, permite la formación de productos cancerígenos que llegan allí como precursores. Por esto no sorprende que las heces puedan tener en ocasiones gran poder mutagénico.

La frecuencia del cáncer de colon, de mama y de prostata, parece ser superior en los individuos que toman una dieta rica en grasa. La importancia de las nitrosaminas en la dieta aun no ha sido adecuadamente valorada pese a que su poder cancerígeno no ofrece dudas. Es interesante que señale que la presencia de nitratos puede, por reducción en el tracto digestivo, pasar a nitritos, los cuales en presencia de aminas y amidas pueden actuar de precursores de nitrosaminas.

Es un hecho conocido que en determinadas zonas geográficas adquiere gran importancia la ingestión de microtoxinas, metabolitos de hongos que parasitan a determinados cereales y frutos secos. Los hongos responsables son del género *Aspergillus* y *Penicillium* preferentemente. Los compuestos más representativos son las aflatoxinas que tienen un poder cancerígeno perfectamente reconocido y a ellas se atribuye la incidencia elevada de hepatocarcinomas en el lejano Oriente.

¿ES POSIBLE LA PREVENCION DEL CANCER?

Creo que ha llegado el momento, en el curso de mi exposición, de volver a una consideración básica que hice al principio, —¿es posible el control del cáncer? o aun mejor ¿es posible su prevención?. Hoy por hoy es muy necesario que tanto los médicos, como la Sociedad en general, nos hagamos esta pregunta y aun más el que podamos darle una respuesta afirmativa, porque el cáncer, ya lo he dicho anteriormente, es la segunda causa de muerte en los países desarrollados, situación, que si todo sigue igual, no se modificará, ya que entre otras circunstancias la pirámide de población tiende a ensancharse por el vértice y a estrecharse por la base.

También me parece muy importante esta pregunta porque, al responderla, tendrá sentido el contenido de este Discurso, pero muy en especial para que tenga valor el esfuerzo y el trabajo de la miriada de investigadores que han dedicado su vida al esclarecimiento de la verdad del cáncer. ¿Qué se entiende por control del cáncer?.

La División de Prevención y Control del Cáncer, del Instituto Nacional del Cáncer, en los E.E.U.U., considera que “el control del cáncer es la reducción de la incidencia, de la morbilidad y de la mortalidad a través de una adecuada secuencia desde la investigación básica y clínica a la intervención sobre grupos definidos de población y posterior aplicación sistemática de los resultados alcanzados”. En la práctica esta definición consiste en la aplicación de medidas preventivas, técnicas de diagnóstico precoz y terapéuticas, así como rehabilitadoras.

Mucho se ha conseguido en el campo de la terapéutica. Justo es señalar que en las últimas décadas, a la cirugía y a la radioterapia se ha unido con creciente ímpetu la quimioterapia, lo que ha permitido que las posibilidades de curación en términos globales superen el 50% de los casos. Este logro se debe en gran parte al sorprendente desarrollo de la investigación farmacológica, pero fundamentalmente a la elaboración de programas de coordinación inter y extra hospitalaria para la aplicación, ordenada y homogénea, de pro-

tolos que permitan, como así ha sido, la obtención de resultados con credibilidad bioestadística obtenidos en un tiempo record.

La técnica del "diagnóstico precoz", si es posible en la fase de "carcinoma in situ" se basa en la creencia de que el pronto reconocimiento del cáncer asegura una mayor rentabilidad terapéutica. Ahora bien, antes de lanzarse a poner en práctica una campaña de diagnóstico precoz, como señalaba en el año 1978 Miller, Presidente del Programa de Detección de la Unión Internacional Contra el Cáncer, hay que tener presente ciertas consideraciones: Debemos conocer cuales son las consecuencias que para la salud tiene la enfermedad particular que queremos diagnosticar. El programa debe ser de realización posible y aceptable para la sociedad. Debe basarse en técnicas seguras, no perjudiciables. Hecho el diagnóstico debe haber un tratamiento eficaz. Es importante saber seleccionar el grupo de población al que vaya orientado (73), basándose en criterios de posibilidad y manejo del grupo y en especial el de "alto riesgo". Finalmente no puede olvidarse la relación entre coste y rendimiento, entendiéndose por rendimiento la reducción real de la mortalidad al aplicar el tratamiento con prontitud (74).

En honor a la verdad, hay que decir que en el momento actual todavía no están claros los rendimientos de muchas de las Campañas de Diagnósticos Precoz realizadas. En España la Asociación Española Contra el Cáncer tiene una amplia experiencia en la realización de Campañas de Diagnóstico Precoz; En la actualidad la rentabilidad parece demostrada para el cáncer de mama y el de cuello uterino. En el cáncer de otras localizaciones la rentabilidad no está probada.

Todas las puntualizaciones que acabo de hacer sobre tratamiento y detección, dejan claro que cuando el cáncer está establecido las posibilidades de rentabilidad al luchar contra el mismo son aún escasas y que hay todavía mucho camino por recorrer. Por esto, es evidente que el verdadero control del cáncer es evitar que éste se inicie, intención que se encuentra en la llamada Prevención Primaria (75).

Dice Higginson, que las medidas que deben ser aplicadas para la prevención del cáncer, no solo deben ser eficaces sino que tienen que tener una lógica aceptación general por la población. Sabemos que la supresión total del hábito de fumar produciría en los varones una reducción del 40% de los cánceres; que la supresión de las bebidas alcohólicas reduciría esta cifra, en los varones, en un 5 al 10%; que la práctica de la histerectomía total antes de los 30 años, reduciría el cáncer en las mujeres en un 30%, mientras que la histerectomía subtotal lo reduciría en un 10%. Lo mismo podemos decir del valor preventivo de la mastectomía bilateral en la mujer joven. Por otro lado, la práctica del celibato podría reducir el cáncer entre el 10 y el 40%. Sin embargo, está bien claro que estas medidas que serían estadísticamente eficaces, son imposibles de ser totalmente aplicadas en la práctica.

Basados en el convencimiento de que muchos cánceres son debidos al medio ambiente y/o al "estilo de vida" parece lógico que con una visión simplista, y en ocasiones sensacionalista, se diga que hay que cambiar nuestro medio ambiente para evitar el cáncer. Frente a esto, es preciso señalar, que los expertos en este campo dudan de la bondad y eficacia de esta "sencilla" visión del problema. No está claro que un cambio radical en nuestro ambien-

te y en nuestro "estilo de vida", garantice la solución al problema del cáncer, ya que la incidencia global del mismo puede no modificarse aunque lo haga el patrón de distribución de los diferentes cánceres. Por otro lado, junto a sustancias cancerígenas que se pueden suprimir con facilidad, como ocurre con el tabaco, hay otras con gran difusión que es imposible su erradicación. El "desideratum" de la prevención, que es liberar a la sociedad de todos los productos y factores cancerígenos es en la práctica "utópico". No obstante, en el año 1985 ya podemos hablar de líneas de prevención primaria basadas sobre el conocimiento que hemos ido adquiriendo de la carcinogénesis química. Estas directrices basadas sobre la etiología y la patogenia son: Limpiar el medio ambiente de contaminantes. Cambiar el "estilo de vida". Aplicar la quimioprevención.

Ya he comentado la compleja estructura química del medio ambiente y también como se han ido laboriosamente caracterizando y reconociendo aquellos productos químicos con poder carcinogénico seguro. El paso siguiente es conseguir su erradicación y/o conocer los niveles de seguridad. Hoy por hoy ninguna de estas dos medidas, erradicación y conocimiento de los niveles de seguridad, están alcanzadas (76, 77), ni es fácil alcanzarlas plenamente. Es cierto que podemos evitar, de hecho se ha evitado, la contaminación por algún carcinógeno determinado, en especial en el medio laboral, pero hay que reconocer que estamos aun lejos de este logro. Por otra parte si a la gran dificultad que encierra la erradicación de los carcinógenos unimos la baja cifra, 4%, de cánceres que se supone debidos al ambiente laboral, que es donde con mayor facilidad se podría practicar la erradicación de productos xenobióticos, comprenderemos que sin abandonar la lucha en este campo debemos evitar que ésta nos confunda y no separe de aquellas directrices en las que la prevención es más rentable, primero por la mayor frecuencia del cáncer y segundo por la mayor posibilidad de liberarnos del producto o productos cancerígenos responsables. Me refiero aquí al "estilo de vida", en especial al tabaco, menos el alcohol, y aun menos (posiblemente por desconocimiento) a la dieta.

En este apartado sobre la erradicación de productos cancerígenos del medio ambiente, debemos incluir la utilidad de los métodos aplicados al reconocimiento de aquellos productos o compuestos que pueden tener poder cancerígeno. No está de sobra que subraye una vez más el gran auge que están adquiriendo los métodos rápidos para evidenciar el poder mutagénico de una sustancia. La aplicación sistemática de estas técnicas permite presuponer el posible poder cancerígeno de un producto basándose en dicha actividad mutagénica (10).

Volviendo nuevamente a la mejora del "estilo de vida" en la prevención del cáncer, tengo que subrayar en este momento que si el tabaco es responsable del 30% de las muertes por todos los cánceres y el 85 o 90% del cáncer de pulmón; que si el cáncer de pulmón es el más frecuente en el varón y está llegando a serlo en las mujeres que fuman; que si la supresión del tabaco en el fumador lleva paralela una reducción en la incidencia del cáncer de pulmón, llegando a cifras basales cuando han pasado 15 años sin fumar, comprenderemos fácilmente la importancia que tienen y tendrán en el futuro todas las campañas orientadas a reducir el hábito de fumar y muy en especial

a impedir que éste hábito se inicie en jóvenes. Se calcula que en EE.UU. cada día empiezan a fumar 4000 jóvenes de edad inferior a los 17 años y que también en el mismo país, hay 2.000.000 de adolescentes fumadores. También comprenderemos la importancia que tiene toda la investigación orientada a disminuir e incluso a erradicar totalmente los factores cancerígenos en el tabaco (18).

La prevención del cáncer por el control de la dieta marcha por un camino menos directo que el del tabaco, si bien hay hechos y estadísticas que afirman que los factores dietéticos son responsables de no menos de un tercio de los cánceres. La relación señalada entre grasa en la dieta y cáncer aconseja a una reducción de las mismas. En Nortamérica, la Academia Nacional de Ciencias recomienda una reducción de grasa en la dieta para que esta no representen más del 30% de las calorías.

Gran importancia parece tener la cuantía de "fibras" en la dieta. Diferentes publicaciones señalan una menor incidencia del cáncer de colon en los individuos que toman fibra con generosidad. La valoración del poder mutagénico de las heces demuestra que éste es menor en aquellos individuos con ingesta alta en fibra (79, 80, 81).

Poco énfasis se ha hecho sobre el alcohol como factor favorecedor del cáncer. Ya he señalado anteriormente su importante relación con el cáncer orofaríngeo y esofágico. Es indudable que los efectos del alcohol sobre el organismo, en especial sobre el hígado y sobre el sistema nervioso son en la actualidad focos de mayor atención médica, actitud fácilmente comprensible. No obstante en ciertas poblaciones en las que la prevalencia del cáncer orofaríngeo y esofágico es elevada, existe una honda preocupación sanitaria sobre la ingesta de bebidas alcohólicas.

Después de estos comentarios sobre limpieza del medio ambiente y sobre cambios posibles en el "estilo de vida", paso a hacer algunos comentarios sobre la "quimioprevención" (82).

Gracias a los conocimientos que sobre la carcinogénesis química se han alcanzado en los últimos años, tanto sobre la inducción como sobre la promoción, será posible impedir, en el propio medio interno, que el carcinógeno actúe sobre la célula diana; además es posible bloquear la transformación maligna de una célula inducida durante el largo período de tiempo que debe transcurrir hasta alcanzar la total autonomía y expresar el fenotipo de malignidad. A este apasionante y futuro campo de la prevención primaria se le da el nombre "quimioprevención"; siendo útil comentar aquí que las investigaciones realizadas hasta el momento permiten abrigar serias esperanzas.

El número de compuestos químicos agrupados bajo el epígrafe de "quimioprevisores" es muy numeroso, distribuidos en varios grupos y clases o tipos. Dentro de este planteamiento general es necesario señalar que el compuesto, o producto químico utilizado, debe tener una acción preventiva que supere su posible margen de toxicidad. Siguiendo con esta visión panorámica de la "quimioprevención" del cáncer, los productos con esta propiedad los podemos agrupar en anticancerígenos verdaderos (antinductores) y antipromotores (83). Los anticancerígenos verdaderos pueden actuar sobre una o varias de las fases de actividad metabólica del inductor (84), o impidiendo su contacto con la célula. Me detendré en la exposición de algunos de ellos:

1° **Inhibidores de la formación del carcinógeno verdadero**, como es el caso de la formación de nitroso-derivados. Corresponden aquí los productos capaces de impedir la reacción de los nitritos, con aminas o amidas especialmente en la luz intestinal. En los animales de experimentación se ha visto que la administración de precursores de nitrosaminas produce cáncer en diferentes localizaciones. Esta transformación maligna se impide dándole al animal ácido ascórbico, que como se sabe posee un alto poder reductor. Efecto similar tienen los tocoferoles (alfa y gamma) y determinados fenoles, como el ácido ferúlico, el ácido gálico y el ácido cafeícnico.

2° **Agentes bloqueantes**: se agrupa aquí un amplio número de compuestos naturales y sintéticos. El bloqueo puede realizarse por diferentes vías:

a) Incrementando los sistemas naturales de detoxicación al estimular los sistemas oxidativos microsomales. Esta estimulación incrementa las reacciones de oxidación, favoreciendo la entrada de un grupo "polar" en la molécula del compuesto xenobiótico, confiriéndole así mayor solubilidad y su fácil excrección.

b) Determinados productos pueden favorecer las reacciones de conjugación natural formando complejos sulfatados, glucurónicos o complejos con el glutatión. En estos casos se observa el incremento de las enzimas de conjugación, glutatión-transferasa y glucuronosil-transferasa.

c) Otro grupo de agentes bloqueantes actúa impidiendo la metabolización del compuesto procarcinógeno y el paso a su forma activa, al bloquear la aparición de puntos electrofílicos en su molécula. Este tipo de inhibidores o agentes quimioprolifáticos no son eficaces frente a los "carcinógenos directos", poseedores antes de su metabolización de grupos electrofílicos. Ejemplo de este tipo de agentes bloqueantes es el bisulfirán que impide la metabolización de la dimetilhidrazina, capaz de producir cáncer de colon. Se consideran como agentes bloqueantes algunos fenoles, indoles, cumarínicos, flavonas, diterpenos, ditiocarbamatos, fenotiazinas, barbitúricos y trimetilquinolinas.

Los agentes bloqueantes realizan su acción actuando sobre receptores celulares, por ésto la investigación actual trata de obtener bloqueantes que solo actúen sobre el receptor específico de la inhibición y no sobre otros, cuya activación puede tener efectos contrapuestos.

3° **Agentes supresores**: Estos compuestos impiden la actividad carcinogénica de los cancerígenos cuando se administran al mismo tiempo que éstos. Su mecanismo de acción es poco conocido. Los más representativos son los "retinoides" que parece ser que tienen gran eficacia, pero plantean el grave problema de su toxicidad, por lo que la investigación actual trata de obtener retinoides activos no tóxicos, al mismo tiempo que trata de desvelar su mecanismo de acción.

También en el grupo de los agentes supresores se incluye al selenio, de acción no esclarecida aún. Se ha señalado que a dosis bajas produce cáncer, por lo que es muy importante conocer con exactitud las dosis protectoras de éste producto.

Junto al selenio y a los retinoides se agrupan la dehidroepiandrosterona, inhibidores de ciertas proteasas, inhibidores del ácido araquidónico y la cafeína.

4° Antipromotores : Gran interés tienen los productos que tienen actividad antitumoral como antipromotores. El conocimiento que se tiene de los mismos es menor que el que se tiene de los anteriores inhibidores. Se consideran como compuestos antipromotores a ciertos antioxidantes fenólicos, algunas antiproteasas, compuestos con actividad de superoxidodismutasa, poliaminas, AMPc, moduladores del metabolismo cálcico como el 1,25-dihidroxicolecalciferol, las benzodiazepinas y el quercetol entre otros.

En el capítulo de la "quimioprevención" deben incluirse productos que administrados antes que los cancerígenos sean capaces de prevenir su efecto. El disponer de un grupo eficaz y no tóxico, sería en la práctica de gran utilidad, ya que la toma de alguno de estos compuestos antes de la comida, como aperitivo, anularía el efecto cancerígeno (inductor o promotor) de posibles sustancias carcinogénicas existentes en la alimentación natural. Se puede incluir en este grupo a la dexametasona, al ácido trans-retinóico, al ácido 13-cis-retinóico, al acetato de fluocinolona, al AMPc y a la 3-isobutylmetilxantina.

El gran interés que tienen los compuestos con esta actividad anticancerosa, además de su amplísima variedad de acción, reside en su gran difusión en la naturaleza, ya que son constituyentes de la dieta habitual. Por esto los estudios epidemiológicos tratan en la actualidad de esclarecer los efectos beneficiosos de determinados estilos dietéticos.

Para terminar, interés especial tiene comentar aquí la posibilidad de bloquear productos con potencial cancerígeno que se encuentran en la luz intestinal por entrar como tales con los alimentos, por llegar allí desde las vías biliares en forma muchas veces conjugada, por producirse o activarse en la propia luz entérica por las enzimas de la microflora. Ya he señalado el poder mutagénico que tienen algunas muestras de heces. La dieta rica en fibra tiene el atributo de ser anticancerígena al menos por atrapar compuestos cancerígenos. El ácido elágico es capaz de bloquear al benzol (a) pireno (81).

CONSIDERACION FINAL

Expuestas estas consideraciones básicas sobre las que se fundamenta la Prevención del cáncer, ha llegado el momento de terminar y lo hago diciendo que, como Médico enfrentado a diario con el problema del diagnóstico y el tratamiento de los enfermos cancerosos, me siento esperanzado porque veo que en un futuro no muy lejano, será posible luchar de un modo más eficaz frente a los factores etiológicos de muchos de los cánceres, evitando con ello el dolor y a la angustia de muchos de nuestros semejantes. Me cabe la satisfacción de decir en este momento, que en esta línea de actuación están, y estarán, muchos científicos, como los que hoy están escuchando este Discurso.

Espero y deseo que esta, mi primera actuación ante la **REAL ACADEMIA DE FARMACIA**, haya alcanzado el nivel que deseaba, pero sea como se, tengo hoy la gran fortuna de tener a mi lado y como valedor mío a un Ilustre Profesor, Científico y Académico. A el, , **Excmo. Sr. D. Alfredo Carrato Ibáñez**, quiero en este momento agradecer su participación activa en este acto, no sólo por sus consejos y apoyo científico, sino también por el afecto y el cariño con que se ha prestado a hacerlo. A él y a todos Vds. Académicos, Señoras y Señores, muchas gracias.

He dicho.

**DISCURSO
DE
CONTESTACION**

Por el Académico de Número Excmo.
Sr. D. Alfredo Carrato Ibáñez

Excmo. Sr. Director-Presidente
Excmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores

Por encargo que me honra, de esta Real Academia, debo responder al discurso de Ingreso que acabamos de escuchar; y exponer, en un tiempo razonable, la semblanza del nuevo Académico, el Profesor Espinós, seleccionando unos cuantos puntos sobresalientes de su densa y altamente positiva personalidad, para articularlos y tratar de conseguir una síntesis que la refleje fielmente. Es un encargo que he tenido la osadía de aceptar, por encima de la gran responsabilidad que ello supone, pero razones de sincera amistad y admiración por mi parte han hecho imposible cualquier pretexto cómodo de rechazo.

Nuestro recipiendario, Prof. Dr. D. Domingo Espinós Pérez, vive ante todo en el ámbito de la Medicina Clínica, dentro del área internística global y, especialmente, en la faceta hematológica. A los 53 años que actualmente cuenta, en plena actividad científica y asistencial, hay que añadir algo muy positivo en el sentido epigenético de su condicionamiento ambiental. El Prof. Espinós es nieto de médico e hijo de médico; y por si esto fuera poco, está unido en matrimonio con una médico, M^a Teresa. ¿Puede darse mayor vinculación con la Medicina? Pasemos si embargo a considerar los no pocos méritos que derivan de su esfuerzo personal, siempre consecuentes con una voluntad inquebrantable, que ha sabido superar todos los obstáculos.

La formación académica del Prof. Espinós ha sido una de las más brillantes en la Facultad de Medicina de Valencia, demostrando una sólida formación en las materias básicas previas a la Clínica humana. En esta etapa triunfa en dos oposiciones que, dentro del ámbito morfológico, le llevan a conseguir el Premio Peregrín Casanova, de Anatomía, y una plaza de alumno interno adscrito a la cátedra de Histología y Anatomía Patológica. Queda así demostrado que el futuro médico se preocupa en conocer bien a fondo el sustrato morfológico que constituirá, en la etapa de estudios clínicos, la pie-

dra angular en el estudio de toda desviación patológica, pieza sin la cual se bambolean todos los edificios de la especulación teórica. Si hoy el Prof. Espinós es un insigne clínico, se debe sin duda alguna a su plena dedicación, durante el período preclínico, a la Morfología, comenzando por una Anatomía normal, macroscópica primero y microscópica después; mas tarde viene el estudio e interpretación de las modificaciones morfológicas condicionadas por la Patología. Recuérdese que ésta última no inventa por así decirlo, nada nuevo más que un desorden en los elementos constitutivos de los patrones morfológicos.

La trascendencia de la Anatomía (en su más amplio sentido) en la formación de todo médico no estará nunca suficientemente ponderada. Mentees privilegiadas, con claro entendimiento libre de prejuicios, han proclamado esta verdad hace muchos años. No resisto la tentación de aludir aquí a las ideas de D. Justo Ramón Casasús, padre de D. Santiago Ramón y Cajal, reflejadas nítidamente por este último en su autobiografía "Recuerdos de mi vida". No en vano coincide hoy el solemne acto que aquí nos ha reunido, con el quincuagésimo primer aniversario de la muerte de Don Santiago.

Entre otros lugares le tocó a Cajal vivir en Ayerbe (Huesca), por destino profesional de su padre, médico de dicha localidad. Fue Don Justo quien se instituyó profesor de su hijo, a la sazón bachiller en vísperas de iniciar la carrera médica en Zaragoza. Enfocó siempre la mejor comprensión de los problemas de la Medicina Clínica en el estudio del cadáver, más que en la lectura de los libros, afirmando que "casi todos los médicos adocenados lo son por haber flaqueado en sus comienzos". Esto que ahora no constituye novedad alguna, era en 1868 un auténtico despegue de criterios anquilosados, en marcha hacia una línea innovadora. La Anatomía que Don Santiago aprendió de su padre fue un insuperable análisis e interpretación de todos los detalles morfológicos sometidos a la observación.

La formación anatómica del Prof. Espinós le acompañó durante toda la licenciatura y, gracias a ella, pudo elaborar su formación clínica sobre una base anatomopatológica; esto fue por supuesto una garantía de rigor científico en el enjuiciamiento de los problemas que plantea la asistencia médica y su exigencia previa más urgente: el diagnóstico clínico, que junto con el anatomopatológico y con la confrontación anatomoclínica, representan el trípode sobre el que descansa la auténtica fuerza impulsora en el avance de las ciencias médicas.

Al final de su licenciatura, el Prof. Espinós figura como el mejor expediente académico de su curso (1955), con 26 matriculas de honor, Premio extraordinario de licenciatura y pensionado por la Facultad para un curso sobre Histopatología del sistema nervioso, en la Universidad Menéndez Pelayo, bajo la dirección del Prof. Sanz Ibáñez. Más adelante conseguiría la máxima calificación en la lectura y defensa de su tesis doctoral, con Premio extraordinario de doctorado (1963) en la Universidad Complutense; ya por entonces, el Dr. Espinós se había integrado (desde 1956) en la cátedra de Patología y Clínica Médica dirigida por el Prof. Gilsanz, cátedra en la que accedió sucesivamente y mediante oposición, a Médico Interno (1957) y a Profesor Adjunto (1964).

La formación clínica de nuestro recipiendario corre vertiginosamente en

paralelo con su constante entrega a la investigación y a la docencia, los dos pilares sobre los que se articula la personalidad del profesor universitario. Muy pronto comienza a dar señales de su gran capacidad e intuición en los múltiples aspectos que han sido objeto de atención por su parte. Así es capaz, durante una estancia de intercambio en Edinburgo, de poner a punto, por primera vez en Gran Bretaña, la técnica de determinación del volumen minuto con yodo radiactivo (I^{125}), para aplicarlo al estudio del mecanismo del infarto de miocardio; también fue el Prof. Espinós un colaborador muy decisivo en la realización, por primera vez en España, en el Servicio del Prof. Gilsanz (1958), de la biopsia renal por punción, con un minucioso estudio de las lesiones histológicas y criterios de valoración, tanto diagnóstica como pronóstica.

Llegado a este punto de su actividad en la Medicina interna, el Prof. Espinós desarrolló un intenso trabajo en el área hematológica, siendo también pionero en el tratamiento quimioterápico de las leucemias, aplicación controlada de anticoagulantes y empleo de la citoquímica sanguínea como técnica auxiliar diagnóstica en hemoblastosis. Su incesante labor en el estudio de estos problemas terminó en la feliz realidad de un Laboratorio especializado de Hematología, que en principio quedó circunscrito a la cátedra del Prof. Gilsanz, para más tarde convertirse (1975) en órgano de servicio para todo el Hospital Clínico de San Carlos.

Paralelamente a este trabajo de alta especialización en la Clínica Universitaria Complutense, el Prof. Espinós ha frecuentado personalmente centros hematológicos de primer orden, como el dirigido en París por el Prof. Bernard, el de la Universidad de Edinburgo del Prof. R. Tirwood, y el Royal Marsden Leukaemic Center de Londres, bajo la dirección del Dr. Kay, recogiendo de este último centro todos los datos sobre equipo y funcionamiento de las "unidades abióticas", que luego habrá de montar en la cátedra del Hospital Clínico.

Tras reglamentaria oposición accedió el Dr. Espinós a una cátedra de Medicina Interna, en la Facultad de Medicina de la Universidad Compostelana (1971), en la que fortaleció los servicios existentes y organizó tres nuevas unidades especialidades: Hematología, Exploración funcional respiratoria y Endoscopia.

Finalmente llegó a titular de su cátedra actual en la Universidad Complutense, también mediante la oportuna oposición de la que salió triunfante. Es cierto que con ello volvió al seno de la Facultad que marcó en su vida la trayectoria clínica, docente e investigadora, en la Medicina Interna, pero también resultó mucho más complejo y rico en problemas el clima que debió afrontar poniendo todo su tesón y espíritu de noble lucha para superar las dificultades. Incrementó enseguida la actividad del Laboratorio de Hematología, convirtiéndolo en la Unidad Hematológica al servicio del Hospital Clínico, con sus secciones de: a) ambiente abiótico; b) Citología e Inmunocitología; c) hemoglobinas anormales; d) regulación hematopéyica, incluyendo la eritropoyetina (por primera vez en España); e) diagnóstico y profilaxis tromboembólica.

Por complicado que todo esto parezca, aun le sobró ilusión y competencia al Dr. Espinós para organizar y poner en marcha una Unidad para el estudio de las enfermedades óseas, consecuente con una actitud reflexiva

sobre la íntima relación topográfica de muchos puntos del sistema óseo con la médula hematopoyética. Un resultado que no se hizo esperar fue la aparición de varios trabajos científicos en la prensa mundial especializada y la celebración, en el Hospital Clínico de San Carlos, del I Symposium sobre osteoporosis (1981).

Corre el tiempo y no podemos seguir analizando con el detalle que merece la increíble densidad de trabajo y metas positivas alcanzadas por nuestro nuevo académico. Es sin embargo imprescindible aludir a uno de los mayores desafíos que el Dr. Espinós ha encontrado en su vida, envuelto en toda clase de dificultades y que afrontó con toda dignidad, poniendo en juego una capacidad de organización muy por encima de lo corriente. Me refiero a su labor como Director del Hospital Clínico, desde 1976 hasta 1980. Luchó sin descanso por aunar voluntades en las más diversas circunstancias, consiguiendo notable incremento en las asignaciones presupuestarias, plantillas de personal, dotación de equipos e instalaciones, destacando entre estas últimas la de una tomografía axial computerizada.

Cerramos esta brillante ejecutoria con un resumen numérico de los diversos aspectos del curriculum: 6 becas o ayudas a la investigación; 5 premios de diversas entidades científicas; 10 títulos (8 españoles y 2 extranjeros); 19 nombramientos y distinciones; 19 tesis doctorales, todas con la máxima calificación, dos de ellas con Premio extraordinario y una con Premio de la Real Academia Nacional de Medicina; 60 conferencias; 34 ponencias a congresos y cursos monográficos; Presidente del Comité Técnico de la Asociación Española Contra el Cáncer; participación en el "First Annual ECP Symposium about tobacco and cancer (Bruselas, 1983); Presidencia y organización del I Congreso Iberoamericano de Oncología (Madrid 1985); 23 monografías y libros; y 9 oposiciones ganadas (alumno interno, Premio Peregrín Casanova de Anatomía, médico forense, médico interno, médico de Casas de Socorro y Hospitales Municipales, Profesor Adjunto, Catedrático de la Universidad de Santiago y Catedrático de la Universidad Complutense).

Intencionadamente destaco en último lugar el detalle de oposiciones ganadas. No puedo pasar por alto la ocasión que esto me brinda para insistir sobre los sistemas de acceso a puestos académicos y otros de diversa índole. Múltiples veces se han rasgado las vestiduras los detractores de la oposición, aduciendo la existencia de presuntas irregularidades en los veredictos de los tribunales. Tampoco es la primera vez que desde esta tribuna se considera este problema en relación con la evolución, progresiva o regresiva de los centros implicados, especialmente la Universidad. Sin sobrepasar en este comentario los límites de muy escasos minutos he de resaltar los siguientes datos elementales: 1) cualquier decisión humana corre peligro de estar viciada por intereses bastardos, de puro egoísmo; 2) cualquier tribunal de oposiciones puede estar, como colectivo humano, sometido al peligro de prevaricación; 3) las decisiones de cualquier tribunal corren menos este peligro cuando se proclaman en público (caso de las oposiciones) que cuando se adoptan en privado; 4) la actuación pública del opositor es siempre necesaria para poder enjuiciarlo correctamente; 5) un porcentaje siempre notorio de opositores suele desertar a la hora de acudir a la oposición; 6) la adjudicación de pla-

zas en privado tiene el peligro de recaer a veces sobre uno o varios de los solicitantes que no se habrían presentado a la oposición; 7) ningún sistema puede garantizar una justicia perfecta, pero siempre será peor aquel que elude la oposición, 8) los éxitos reiterados por una misma persona, como es el caso del Prof. Espinós, en diversas oposiciones, solo pueden ser patrimonio de hombres de primera fila en su carrera.

En la recepción a la que asistimos es preceptivo un discurso de ingreso, sobre tema libre, por parte del nuevo académico. ¿Qué comentario puede hacerse al que hace muy poco nos ha ofrecido el Dr. Espinós? Ante todo es necesario puntualizar lo siguiente: 1) el tema elegido es esencialmente médico, de acuerdo con la personalidad académica de su autor; 2) no obstante el carácter especializado, se trata de un problema cuyo interés rebasa el ámbito de los especialistas, hasta extenderse a la población general; 3) el tema está desarrollado sobre un patrón de consideraciones perfectamente articuladas, conducentes a resultados que abren horizontes insospechados en la lucha contra el cáncer; 4) todas las consideraciones del discurso están expuestas con la mayor claridad conceptual y son asequibles para un auditorio culto aunque heterogéneo. Puede admitirse que el autor vulgariza, pero no diciendo vulgaridad es sino poniendo a nivel vulgar ideas de muy elevado rango; 5) sin menosprecio de las campañas de diagnóstico precoz, eficaces sobre todo en el cáncer mamario y en el cervicouterino, insiste especialmente el autor sobre el valor de las técnicas epidemiológicas aplicadas al análisis de frecuencia de las diversas formas de cáncer, en relación con la presencia de sustancias que pueden resultar cancerígenas y, sobre todo, en el hecho ya demostrado de una relación significativa entre consumo de tabaco y cáncer orofaríngeo, laríngeo y broncopulmonar; 6) aparte del tabaco, el autor insiste sobre otros muchos factores exógenos que tienen alguna importancia en el determinismo del cáncer, incluyendo aquellos que están involucrados en hábitos sociales que forman un "estilo de vida"; 7) el autor llega a conclusiones sobre una posible prevención, en el futuro, del cáncer de cualquiera localización y naturaleza, impidiendo el paso a la condición irreversible de autonomía, a partir de células que puedan estar marcadas por una alteración potencialmente malignizante. Las tres últimas referencias son evidentemente las más avanzadas como metas de la investigación actual.

Son ya muchos años los que lleva el hombre luchando contra el cáncer. Son incontables los trabajos que convergen en esta meta desde muy variados puntos de vista, si bien podrían clasificarse en cuatro grandes grupos: etiología, diagnóstico precoz, tratamiento y profilaxis.

La *etiología* no es uniforme para todos los casos, como tampoco son realidades homogéneas todas las formas clínicas de enfermedad cancerígena. En todo caso la indicación etiológica es un esfuerzo dirigido siempre hacia un conocimiento concreto de las causas y desarrollo natural del proceso que nos ocupa. La *cancerología* experimental ha contribuido notablemente al esclarecimiento de problemas ligados a la receptividad específica y mecanismo del predimio de aloinjertos con material tumoral procedente de un donante. Se han tipificado muchas estirpes de oncología animal, registradas internacionalmente y conservadas indefinidamente por trasplantes sucesivos. Los animales implicados en esta tecnología han sido principalmente

conejo, rata, ratón, cobaya, hamster, perro y rana. De antiguo se ha comunicado a veces el éxito de trasplante con una sola célula maligna, como en el caso de Furth y Kahn (1937) trabajando con ratones leucémicos; o en el caso de Hosokawa (1952) trabajando con el sarcoma ascitis de Yoshida. Estos éxitos han sido muy aislados y discutidos. Pero más recientemente (1973) y con técnica refinada al abrigo de toda crítica se ha comprobado por Mathé que bastan 20 células leucémicas histocompatibles en cuanto a los antígenos de prendimiento para que el trasplante a ratones normales tenga éxito en un 50% de los casos.

La técnica del cultivo "in vivo" ha sido también buena fuente de trabajos en cuanto se refiere a las exigencias metabólicas del explanto y en cuanto a la posibilidad de cultivar células malignas procedentes de la clínica humana, tal como en el caso de los explantos de gliomas estudiados por el Dr. Escalona en el Hospital Provincial de Madrid. Por otro lado, se han obtenido éxitos de malignización de fibroblastos normales de ratón, mediante afrontamiento del cultivo con células malignas procedentes de sarcoma de otro animal de la misma especie. Finalmente, hay que destacar el enorme interés que ha tenido esta técnica de cultivo en la obtención de "hibridomas" y en su clonación, como fuente de anticuerpos monoclonales de una importancia diagnóstica enorme y al mismo tiempo de una esperanza en su posible aplicación terapéutica.

Respecto a la etiología exógena, por factores potencialmente cancerígenos del ambiente es el Prof. Espinós quien nos acaba de informar sobre la existencia y naturaleza de dichos factores, así como su mecanismo de acción en lo que hoy día se conoce. La exteriorización del tumor acontece en un tiempo imprevisible tras la exposición al contaminante con efecto cancerígeno, transcurriendo un tiempo silencioso hasta que aparece la lesión irreversible. En algunos casos existe cierto aviso premonitorio si aparecen alteraciones que estadísticamente están comprobadas como "precancerosas", alteraciones que pueden concurrir pero no son directamente dependientes de los agentes exógenos.

Otro aspecto importante en el capítulo etiológico es el que pueda corresponder a la inestabilidad del genoma especialmente al desequilibrio en la dinámica de reconstitución del ADN. El Prof. Espinós nos ha informado puntualmente sobre la importancia de un sistema genético, el de los oncogenes, cuyo papel en la información y síntesis anómala de proteínas es decisivo en la malignización celular irreversible, haciéndose imposible la regeneración de cadenas puntualmente desordenadas. La última instancia, por así decir, para que la célula escape a la integración armónica del individuo corresponde al aparato genético endonuclear. Los factores exógenos favorecen en mayor o menor grado la ruptura del equilibrio en la recomposición de las cadenas ADN. En la historia natural del individuo, los factores exógenos pueden tener intensidad y perseverancia notables para adelantar la ruptura; o ser de incidencia muy aletargada y permitir que dicha ruptura no se produzca en todo el plazo vital.

Por último y sin abandonar la faceta etiológica, es necesario insistir en la importancia de algunos virus en el determinismo de procesos cancerígenos. Se trata aquí de un efecto semejante al de la alteración en el ciclo del DNA

que acabamos de considerar, pero con la posible intervención de parte del genoma vírico, que se incorpora en el ADN del huesped. Ha sido este un problema que ha suscitado gran número de investigaciones, entre las que destacan los trabajos del Dr. Valladares y sus colaboradores, del Departamento de Biología y Bioquímica del Cáncer (Asociación Española contra el Cáncer) sobre complementariedad entre los ácidos nucleicos celulares y víricos en la carcinogénesis vírica.

El *diagnóstico precoz* en la lucha contra el cáncer ha sido objeto de numerosos estudios en torno a la programación de campañas de detección, basadas fundamentalmente en la técnica de citodiagnóstico, con el método de tinción según Papanicolau. Ya nos ha indicado el Prof. Espinós que estas campañas han dado resultados positivos en cuanto a morbilidad y mortalidad en el cáncer de mama y en el de cervix uterino.

En cuanto al *tratamiento* son cuatro también los grupos de técnicas empleadas: 1) Cirugía, totalmente inespecífica aunque cada vez más refinada y más asistida; 2) Radioterapia, con alguna selectividad, sobre todo si se programa de acuerdo con la cinética de las células tumorales, con fraccionamiento de dosis y/o con empleo de radiosensibilizantes. Se asocia muchas veces con la Cirugía; 3) La quimioterapia puede decirse que ha pasado de una época de tanteos poco alentadores a una fase de programación diseñada sobre estudios experimentales e información amplia, internacional, de resultados cada vez más esperanzadores; 4) Inmunoterapia, terreno en el que tras una historia muy laboriosa de diseño de técnicas se ha llegado, por un lado, a resultados como los de Mathé y colaboradores, del instituto G. Roussy, en el tratamiento de la leucemia linfoide, mediante estimulación específica con células tumorales irradiadas, e inespecífica con B.C.G., todo ello previa quimioterapia y radioterapia. Por otro lado se han obtenido antígenos oncoasociados y oncoespecíficos y se ha conseguido, además, la obtención de "hibridomas" productores de anticuerpos monoclonales frente a antígenos de membrana plasmática, de células de tumor de Ehrlich y de células neoplásicas humanas (del Pozo y cols., 1982, del Departamento del Dr. Valladares). Todo esto abre sin duda perspectivas importantes de aplicación clínica.

Finalmente llegamos a la *profilaxis*, cuyo interés social no hace falta encomiar, pero con dificultades muy arduas para hacerla efectiva. Aquí es donde la conferencia que acabamos de escuchar al Prof. Espinós, viene a parar como finalidad principal de su exhaustivo trabajo, *la lucha contra el cancer antes de que aparezca*. Toda la doctrina expuesta ha sido rigurosamente razonada sobre la base general del proceso de carcinogénesis, a partir de un momento indeterminado pero siempre muy anterior a la manifestación orgánica incipiente, es decir, a la fase del llamado diagnóstico precoz. Ha distinguido en suma dos fases fundamentales:

1) Fase de inducción cancerígena latente, a cargo de un carcinógeno primario, o bien del metabolito activo de un procarcinógeno. Es una fase de unión del agente con el DNA, RNA y/u otras macroproteínas. Esta unión puede ser sobre un solo locus o sobre varios; y en este último caso no todos los loci afectados son determinantes en cuanto a posible evolución carcinogénica. La suerte de los procarcinógenos queda pendiente de un equilibrio

entre dos rutas metabólicas: el grupo de las que activan la molécula mediante sistemas enzimáticos de mayor especificidad; y el grupo de las que llevan a una detoxicación, con sistemas enzimáticos oxidativos.

2) Fase de promoción, facilitadora del desencadenamiento o expresión tumoral maligna. Es un proceso largo, a cargo de otros agentes o factores; proceso en principio reversible, con tal de que se suprima el agente promotor antes de un tiempo crítico, ya irreversible. Hasta entonces, las sustancias promotoras actúan como simples factores hiperplasiógenos, en un sentido epigenético.

Existen para ambas fases sustancias capaces de ejercer un efecto antagónico más o menos eficaz. Así, los inhibidores primarios, que se oponen a la formación de nitrosoderivados en el tubo intestinal (ácido ascórbico, tocoferoles, etc.); bloqueadores de receptores de membrana para los carcinógenos (enzimas oxidativas, glutación-transferasa, bisulfiran, etc.). supresores del complejo con el DNA, si se administran simultáneamente con el cancerígeno (retinoides, ácido araquidónico, dehidroepiandrosterona); antipromotores secundarios (AMP-c, dihidroxicolecalciferol, quercetol). Por último, una serie de sustancias con actividad preventiva, que administradas antes de la comida, pueden anular la presencia de cualquier inductor o promotor en los alimentos o en la microflora intestinal (dexametasona, ácidos retinóicos, AMP-c, 3-isobutylmetilxantina).

Los esfuerzos científicos frente a la presencia del cáncer han sido de tal intensidad y durante tantos años, que no pocas veces se ha exteriorizado el excepticismo en el seno de la población humana, que aún sigue creyendo en el diagnóstico precoz como única arma parcialmente eficaz. Afortunadamente nos encontramos muy por delante de esta situación más o menos resignada. Han sido pocos los avances en el tratamiento, sin olvidar lo mucho que queda aún por conseguir en este sentido. Pero lo que verdaderamente es ignorado por gran parte de la población culta, es la trascendencia de los avances recientemente conquistados en los estudios de epidemiología del cáncer y en las bases científicas para una prevención de este inmenso grupo de la patología clínica. De estas bases científicas hasta la aplicación correctamente aplicada de medidas profilácticas con segura eficacia, fácil disponibilidad y mínimo riesgo, queda todavía un buen camino a recorrer; pero no cabe duda que esta línea de investigación clínico-sanitaria, tan fructíferamente llevada a cabo por el Prof. Espinós entre otros, abre el denso nubarrón que nos ha sumido en la oscuridad durante tantos años, para disfrutar uno de los horizontes más esperanzadores.

¿Llegará el momento en el que la prevención del cáncer supere todos los obstáculos? ¿Desaparecerá algún día este azote de la humanidad como lo ha hecho ya la viruela por ejemplo? Nadie puede predecir el futuro con plena seguridad. De todos modos no hay que olvidar que, en última instancia, cualquier población celular cancerosa deriva en el hombre de células normales que fueron suyas anteriormente, hasta que se hicieron independientes; y esto quiere decir que cualquier mecanismo de los varios que pueda haber según el agente determinante primario, pasa inexorablemente por una mutación en el equilibrio del DNA. Aparte las muchas mutaciones debidas a muy

diversos agentes, también hay que contar con las espontáneas, al margen de toda profilaxis. El hombre ha de pagar su tributo al provecho que obtiene de esa inestabilidad que supone cualquier equilibrio dinámico, en este caso el de la ruptura y recomposición del ADN. No obstante esta consideración somos ya deudores a la magnífica contribución que el Prof. Espinós ha hecho, en obsequio de todos nosotros, con motivo de su entrada solemne en esta Real Academia de Farmacia. Dios le premie con largos años de vida fructífera, dentro y fuera de su entorno académico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) CARTER S. K., GLATSTEIN E., LIVINGSTON R. B. : Introduction: Cancer Treatment and Clinical Research in Perspective. En "Principles of Cancer Treatment". Edit. McGraw-Hill, pág. 3. (1982).
- (2) TAYLOR W. F., FONTANA R. S., UHLENHOPP, M. A., DAVIS C. S. : Some results of Screening for early lung cancer.— Cancer 47, 1114, Supplement (1981).
- (3) SCHOTTENFELD D. : The epidemiology of Cancer: An overview. Cancer 47, 1095, Supplement (1981).
- (4) MILLER D. G. : Principles of aerly detection of Cancer. Cancer 47, 1142, Supplement (1981).
- (5) SIEMIATYCKI J., DAY N. E., FABRY J., COOPER J. A. : Discovering carcinogens in the occupational enviroment: A novel epidemiologic Approach. JNCI 66, 217 (1981).
- (6) HOLMES F. F. : Aging and Cancer. En "Recent results in cancer resarch" 87, 1, (1983).
- (7) NELSON N. : Cancer prevention: Environmental, Industrial and Occupational Factors. Cancer 47, 1065, Supplement (1981).
- (8) DOLL R., PETO R. : The causes of Cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of Cancer in the United States today. JNCI, 66 1191 (1981).
- (9) TOMATIS L., PARTENSKY C., MONTESANOR. : The predictive value of mouse liver tumor induction in carcinogenicity testing. Int. J. Cancer, 12, 1 (1973).
- (10) LABORDA E., PEÑA E., VALCARCE E., BARRUECO C., CANGA C. : Evaluación de la carcinogenicidad/mutagenicidad de los productos Fitosanitarios registrados en España. En "Medio ambiente, trabajo y salud", S.I.R.M.C.E. Fundación Científica de la A.E.C.C., pág. 297, (1982).
- (11) HOFFMANN D., HECHT S. S. : Nicotine-derived N-Nitrosamines and tobacco related cancer: Current status and future directions. Cancer Res. 45, 935 (1985).
- (12) MILLER E. C. : Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals: Presidential address. Cancer Res. 38 1479 (1978).
- (13) MAGEE P. N; FARBER E. : Toxic liver injury and carcinogenesis: Methylations of liver nucleic acids by dimethylnitrosamine in vivo. Biochem J. 83, 114 (1962).
- (14) ZUBIRI A. : Estadística. Publicación anual de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer. Años 1974 a 1982.
- (15) FISHBEIN L. : Potencial carcinogenic and mutagenic industrial chemicals. 1 Alkylating agents. En "Occupational cancer and carcinogenesis. International Course on Occupational Cancer (Helsinki 1979) "Hemipher publishing Co. pág. 1133 (213), (1981).
- (16) DECOUFLE P. : Occupation. En "Cancer Epidemiology and Prevention" pág. 318, Edit. Saunders. (1982).
- (17) HOAR S. K. : Job-Exposure matrices in occupational epidemiology. JNCI. 69, 1419 (1982).
- (18) INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vols. 1 al 31. Lyon International Agency for Research on Cancer 1971 a 1983.
- (19) MARTINEZ SANCHEZ A. : Técnicas de prevención. En "Cancer profesional. Ordenación jurídica de su protección. Biblioteca Seguridad Social. Pág. 50 (1982).
- (20) WITMAN G. : Mechanisms of chemical carcinogenesis. JNCI, 67, 739, (1981)

- (21) POIRIER M. C.: Antibodies to carcinogen-DNA adducts. *JNCI* 67, 515 (1981).
- (22) MOTTRAM J. C. 1944, Citado por: Diamond L., O'Brien T. G., Baird W. M.— Tumor promoters and the mechanism of tumor promotion. *Adv Cancer Res.* 32, 1, (1980).
- (23) MEISNER L. F. : Genetic Factors in human cancer. En "Concepts in cancer Medicine". Grune-Straton. pág. 165; (1983).
- (24) MILLER E. C., MILLER J. : Mechanisms of Chemical carcinogenesis. *Cancer* 47, 1055. Supplement (1981).
- (25) WEINSTEIN I. B.: The scientific basis for carcinogen detection and primary Cancer prevention. *Cancer* 47, 1133, Supplements (1981).
- (26) YUSPA S. H., HARRIS C. C. : Molecular and Cellular Basis of chemical Carcinogenesis. En "Cancer Epidemiology and Prevention" pág. 23, Edit Saunders (1982).
- (27) SIVAK A. : Cocarcinogenesis. *Biochemica Bioph. Acta.* 560, 67 (1979).
- (28) HILL M. J. : Endogeneous carcinogens in human cancer.— En "Oncology Supplement" Ed. S. T. Symington. Heinemann. Pág. 61 (1980).
- (29) MILLER J. A., MILLER E. C.: The metabolic activation and nucleic acid adducts of naturally-occurring carcinogen: Recent results with ethyl carbamate and spice flavors safrole and estragole. *Brit. J. Cancer* 48, 1, (1983).
- (30) PARKE D. V.: The role of the endoplasmic reticulum in carcinogenesis. En "Regulatory aspects of carcinogenesis and food additives: The Delaney Clause". Ed. F. Coulston. Acad. Press. pág. 173, (1979).
- (31) WEISBURGER J. H., WILLIAMS G. M.: Metabolism of Chemical carcinogens. En "Cancer, A. Comprehensive Treatise". Vol. I. Edd. F.F. Becker. N. Y. Plenum Press, pág 185. (1975).
- (32) PERAINO C., FRY R. J., STAFFELDT E. : Reduction and enhancement by phenobarbital of hepatocarcinogenesis induced in the rat by 2-acetylaminofluorene. *Cancer Res.* 31, 1506 (1971).
- (33) KLEIHUES P., COOPER H. K.: Repair excision of alkylated bases from DNA in vivo, *Oncology* 33, 86 (1976).
- (34) KIRTIKAR D. M., GOLDTHWAIT D. A.: The enzymatic release of O⁶-methylguanine and 3-methyladenine from DNA reacted with the carcinogen N-methyl-N-nitrosourea. *Poc. Nat. Acad. Sci. USA.* 71, 2022 (1974).
- (35) LEWIS J. C., SWENBERG J. A.: Differential repair of O⁶-methylguanine in DNA of rat hepatocytes and nonparenchymal cells. *Nature*, 288, 185 (1980).
- (36) STRAUS D. S. : Somatic mutation, cellular differentiation and Cancer causation *JNCI* 67, 233, (1981).
- (37) BERENBLUM I.: Speculative review: Probable nature of promoting action and its significance in understanding of mechanisms of carcinogenesis. *Cancer Res.* 14 471 (1954).
- (38) FARBER E., CAMERON R.: The sequential analysis of cancer development. *Advances Cancer Res.* 32, 125 (1980).
- (39) FARBER E.: Chemical carcinogenesis, A biologic perspective. *Amer. J. Path.* 106. 271 (1982).
- (40) FRBER E.: Cellular Biochemistry of the Stepwise development of Cancer with chemicals. *Cancer Res.* 44, 5463 (1984).
- (41) BERENBLUM I., ARMUTH V. : Two independent aspects of tumor promotion. *Biochim. Bio-phys. Acta.* 651, 51 (1981).
- (42) DIAMOND, L., O'BRIEN T. G., BAIRD W. M. : Tumor promoters and the mechanisms of tumor promotion. *Advances Cancer Res.* 32, 1 (1980).
- (43) RAICK A. N.: Cell proliferation and promoting action in skin carcinogenesis. *Cancer Res.* 34, 920 (1974).
- (44) BAIRD W. M., MELERA P. W., BOUTWELL R. K.: Acrylamide Gel electrophoresis studies of the incorporation of Cytidine-³H into mouse skin RNA at early times after treatment with Phorbol esters. *Cancer Res.* 32, 781 (1972).

- (45) O'BRIEN T. G., SIMSIMAN R. C., BOUTWELL R. K. : Induction of the Polyamine biosynthetic enzymes in mouse epidermis by tumor-promoting agents. *Cancer Res.* 35, 1662, (1975).
- (46) MARKS F., BERTSCH S., SCHWEIZER J. : Homeostatic regulation of epidermal cell proliferation. *Bull. Cancer.* 65, 207 (1978).
- (47) MARKS F. : Epidermal growth control mechanisms, hyperplasia and tumor promotion in the skin. *Cancer* 36, 2636 (1976).
- (48) BUICK R. N., POLLAK M. N. : Perspective on clonogenic tumor cells, stem cells, and Oncogenes. *Cancer Res.* 44, 4909 (1984).
- (49) POTTEN C. S., SCHOFIELD R., LAJTHA L. G. : A comparison of cell replacement in bone marrow, testis and three regions of surface epithelium. *Biochim. Biophys. Acta.* 560, 281 (1979).
- (50) FAILFOW P. J., JACOBSON R. J., PAPAYANNOPOULOU T. : Chronic myelocytic leukemia: Clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am. J. Med* 63, 125 (1977).
- (51) WEINBERG R. A. : Oncogenes of spontaneous and chemically induced tumors. *Advances in Cancer Res.* 36, 149 (1982).
- (52) PULCIANI S., SANTOS E., LAUVER A. V., LONG L. K., AARONSON S. A., BARBACID, M. : Oncogenes in solid human tumours. *Nature.* 300, 539 (1982).
- (53) PARADA L. F., CLIFFORD J. T., SHIH C., WEINBERG R. A. Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus "ras" gene. *Nature* 297, 474 (1982).
- (54) LAND H., PARADA F., WEINBERG R. A. : Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis. *Science* 22, 771, (1983).
- (55) COOPER G. M. : Cellular transforming genes. *Science* 218, 801 (1982).
- (56) STEHELIN D., VAMUS H. E., BISHOP J. M., VOGT P. K. : DNA related to the transforming gene of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature (Lond).* 260, 170 (1976).
- (57) AARONSON S. A. : Unique aspects of the interactions of Retroviruses with vertebrate cells: C. P. Rhoads Memorial Lecture. *Cancer Res.* 43, 1 (1983).
- (58) HUEBNER R. J., TODARO G. C. : Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 64, 1087 (1969).
- (59) ELLIS R. W., DE FEO, D., SHIH T. Y., GONDA M. A., TSUCHIDA N. LOWY, D., SCOLNICK E. M. : The p21 "src" genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses originate from divergent members of a family of normal vertebrate genes. *Nature,* 292, 506 (1981).
- (60) CHANG E. H., FURTH M. E., SCOLNICK E. M., LOWY D. R. : Tumorigenic transformation of mammalian cells induced by a normal human gene homologous to the oncogene of Harvey murine sarcoma virus. *Nature,* 297, 479 (1982).
- (61) BALMAIN A., PRAGNELL I. B. : Mouse skin carcinomas induced in vivo by chemical carcinogens a transforming Harvey-"ras" oncogene. *Nature* 303, 72 (1983).
- (62) DOOLITTLE R. F., HUNKAPILLER M. W., HOOD L. E., DEVARE S. G., ROBINS K. C., AARONSON S. A., ANTONIADES H. N. : Simian sarcoma virus "onc" gene, "v-sis", is derived from the gene (or genes) encoding a platelet-derived growth factor. *Science.* 221, 275, (1983).
- (63) DOWNWARD J., YARDEN Y. MAYE E., SCRACE G., TOTTY N., STOCKWELL P., ULLRICH A., SCHLESINGER J., WATERFIELD M. D. : Close similarity of epidermal growth factor receptor and "v-erb-B" oncogene protein sequences. *Nature* 307, 521 (1984).
- (64) REDDY E. P. REYNOLDS R. K., SANTOS E., BARBACID M. : A point mutation is responsible for acquisition of transforming properties by the T24 human bladder carcinoma oncogene. *Nature,* 300, 149 (1982).
- (65) SUKUMAR S., NOTARIO V., MARTIN-ZANCADA D., BARBACID M. : Induction of mammary carcinomas in rats by nitroso-methylureas involves malignant activation of H-"ras-1" locus by single point mutations. *Nature* 306, 658 (1983).

- (66) WEINBERG R. A., : "ras" Oncogenes and the molecular mechanisms of carcinogenesis 64, 1143, (1984).
- (67) MERLETTI F., HESELTINE E., SARACCI R., SIMONATO L., VAINIO H., WILBOURN J. : Target organs for carcinogenicity of chemicals and industrial exposures in Humans: A review of results in the IARC Monographs on evaluation of the carcinogenesis risk of chemicals to humans. *Cancer Res.* 44, 2244 (1984).
- (68) WYNDER E. L. : Working groups in cancer etiology. *Cancer Res.* 34, 1516 (1974).
- (69) WYNDER E. L., HOFFMAN D.: Tobacco and Tobacco smoke. *Seminars in Oncology* 3, 5, (1976).
- (70) WYNDER E. L., HOFFMAN D. : Tobacco. En "Cancer Epidemiology and Prevention" Pág 277, Edit. Sanders. (1982).
- (71) TUYNS A. J.: Alcohol. En "Cancer Epidemiology and Prevention. Pág. 293, Ed. Sanders. (1982).
- (73) SIPPONEN P., KEKKI M., SIURALA M.,: Age-related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma patients and in controls representing the population at large. *Brit. J. Cancer* 49, 521 (1984).
- (74) EDDY D. M. : The economics of Cancer prevention and detection: Getting more for less. *Cancer* 47, 1200 .Supplement (1981).
- (75) WYNDER E. L. : Preventive Oncology: An opportunity for clinical cancer centers. *J.N.C.I.* 72, 201 (1984).
- (76) PREUSSMANN R: Chemical carcinogens in the Human environment problems and quantitative aspects. *Oncology*, 33, 51 (1976).
- (77) BROWN C. C.: Mathematical aspects Dose-Response studies in carcinogenesis. The Concept of thresholds. *Oncology* 33, 62, (1976).
- (78) HOPKIN J. M., EVANS H. C.: Cellular effects of smoke from "safer" cigarettes. *Brit. J. Cancer* 49, 333 (1984).
- (79) IARC workin party. Dietary fibre, transit time, faecal bacteria, steroids and colon cancer in two Scandinavian populations. *Lancet*, 2, 207 (1977).
- (80) KINLEN L. J., HERMON C., SMTH P. G.: A proportionate study of cancer mortality among members of a vegetarian society. *Brit. J. Cancer* 48, 355 . (1983).
- (81) SMITH-BARBARO P., HANSON D., REDDY B. S. : Carcinogen binding to various types of dietary fiber. *JNCL* 67, 495 (1981).
- (82) WATTENBERG L. W.: Inhibitors of chemicals carcinogenesis. *Adv. Cancer Res.* 26, 197 (1978).
- (83) WATTENBERG L. W. : Chemoprevention of Cancer Res. 45, 1 (1985).
- (84) AKIYAMA M., KUO C., HAYASSHI Y., MIKI N. : Inhibition of N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine-Activated Guanylate cyclase by anticarcinogenic agents. *Gann* 71, 356, (1980).