



**SE TRANSCRIBE LITERALMENTE EL
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. Sr. Dr. D. JUAN MANUEL DE
GANDARIAS Y BAJÓN, EN EL QUE SE CITA
EL *CURRICULUM VITAE* DEL NUEVO
ACADÉMICO ILMO. Sr. Dr. D. JOSÉ MIRA
GUTIERREZ.**

Excmo. Sr. Presidente, ilustres Académicos, señoras y señores:

Nuestro cometido en este brillante acto de ingreso del nuevo Académico está propiciado por el extraordinario crédito que nos merece la personalidad humana del profesor MIRA; y apenas resulta difícil, porque su «curriculum vitae» es de lo más fecundo que pueda hallarse. Son numerosas sus publicaciones, más de 75 trabajos, así como sus merecimientos de toda índole: oposiciones ganadas, misiones cumplidas, cargos desempeñados, organizaciones que ha realizado con éxito, condecoraciones cosechadas, asistencia a congresos, etc. La simple enumeración de sus cualificaciones y de los trabajos publicados llenaría más páginas todavía que las recaudadas entre su discurso y el mío.

Ya conocíamos al profesor MIRA por sus trabajos sobre toxoplasmosis, que constituyeron el tema central de su tesis doctoral y que fueron difundidos en revistas como «Laboratorio», «Medicina Tropical» y «Diagnóstico Biológico» de los últimos 15 años.

Su llegada a Bilbao en el primer trimestre del Curso 1972-73 fue para él y para nosotros un motivo de felicitación, pues había ganado por oposición la plaza de Profesor Agregado de Microbiología, Higiene y Sanidad, de nuestra entonces incipiente Facultad de Medicina. Su incorporación supuso un refuerzo más que significativo en nuestro cuadro de profesores titulares. Recuerdo aún cómo apenas se encargó de su enseñanza, impartió ya un Curso Monográfico para el Doctorado sobre «Aspectos actuales de la inmunología», además de explicar regularmente la materia de que era titular.

Sus dotes de organizador no se circunscribieron solamente a lo referido, aunque ya es bien significativo su alcance, sino que destacó en sus contactos inmediatos con la Jefatura Provincial de Sanidad de Vizcaya, de donde surgieron las importantes Conferencias que sobre Epidemiología Hospitalaria se dictaron en el mes de mayo de 1973.

En su afán de enseñar, asesorar y llevar a cabo investigación también descolló prontamente. De esto dan cuenta varias Tesinas de licenciatura que dirigió y que obtuvieron la calificación de sobresaliente; y, más aún, de una Tesis Doctoral que alcanzó el sobresaliente «cum Laude».

Entre nosotros permaneció hasta el año 1974, al ganar por concurso de acceso la Cátedra de la misma especialidad en la Facultad de Medicina de Cádiz. Nuestra Facultad no contaba entonces con la dotación de esta Cátedra.

Desde esa fecha el profesor MIRA ha incrementado sustancialmente sus méritos y uno de ellos es por demás revelador: su ingreso como numerario en la Real Academia de Medicina de Cádiz, el 30 de marzo de 1974, ocasión en que disertó con el tema «Ictioacantotoxismos». He aquí, pues, una nota relevante, ya que en otro punto del país, y junto a una Facultad de Medicina veterana en donde ya hay muchas cosas hechas y bien sedimentadas, la fraterna Corporación gaditana le elige e incorpora como Académico.

En ese mismo año 1974 recibe dos importantes recompensas: la Encomienda con Placa de la Orden Civil de Sanidad, el 18 de julio, y la Encomienda de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio, el día 22 de octubre.

Sobre cualquier faceta que inquiriéramos recabaríamos pingües datos sobre la personalidad del doctor MIRA. Antes de la etapa que acabamos de relatar hay una

hermosa cimentación y una clara perspectiva. Permitásenos describir algunos hechos de su vida como estudiante, que se inicia en la Facultad de Cádiz con el Curso 1951-52, jalonada con excelentes calificaciones. El 11 de junio de 1954 obtuvo por oposición la plaza de Alumno Interno del Laboratorio Central de Análisis Clínicos, que venía desempeñando interinamente desde casi un año antes, permaneciendo en este Servicio y con dicho empleo hasta la terminación de su Licenciatura en 1957. Posteriormente es nombrado Profesor Ayudante de Clases Prácticas de Microbiología e Higiene, en cuya Cátedra iba a prestar ya Servicios, diríamos que ininterrumpidos, aunque con otros rangos, incluyendo el ya subrayado anteriormente de titular y Jefe de aquel Departamento que desempeña en nuestros días. Ya podemos extraer la conclusión de que el profesor MIRA inicia desde estudiante y sigue en una recta trayectoria al servicio de una empresa maravillosa, la sanidad, la higiene, la medicina preventiva y social, en las que cumple misiones relevantes y de gran trascendencia.

Algo que parece un paréntesis, pero que contribuye a modelar y fortalecer su formación sanitaria es el contacto con la Medicina Naval, alcanzando el Diploma de Especialista en Higiene Naval en 1967. Sus servicios y trabajos en la Sanidad de la Armada han sido igualmente fructíferos.

En 1966 ingresó por oposición en el Cuerpo Médico de Sanidad Nacional, con destino en Cádiz. En 1969 obtuvo, también por oposición, la plaza de Profesor Adjunto de Microbiología e Higiene de la Facultad gaditana. El profesor MIRA es un experto en Administración sanitaria y ha estado ampliando estudios en importantes centros extranjeros, como los Institutos Pasteur de Lille y de París.

En 1971, ante la amenaza de epidemia de cólera que se avecinaba sobre nuestro país, fue enviado a Melilla por la Dirección General de Sanidad, para llevar a efecto una campaña y el oportuno control sanitario, invirtiendo en esta relevante comisión una buena parte del verano de ese año.

Ha participado en numerosos Congresos y ha publicado más de 70 trabajos. Pero entre todos sus loores y merecimientos brilla una cualidad muy hermosa, por desgracia poco frecuente, la de gratitud a su maestro, el insigne profesor JUAN DEL REY CALERO, Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid, de quien se considera un alumno fiel y felizmente agradecido.

Estamos seguros de que hemos transcrito una pléyade de características que perfilan objetivamente la categoría del nuevo Académico. Podemos congratularnos de contar con sus servicios en el futuro. Su asesóramiento, sus enseñanzas, sus planteamientos pueden ser inestimables para nuestra Corporación y, lo que no es menos importante, para nuestra sociedad y entorno. Así, nuestra Academia va redondeando su cuadro de numerarios que están ya en condiciones de abordar cometidos y servicios muy valiosos a la región y al país.

Una ocasión como ésta es bien propicia para anunciar que ya comienza a divisarse la perspectiva feliz que resulta de haber sabido elegir un grupo de miembros que, procedentes de diversos campos (profesorado de distintos centros, profesionales de prestigio, titulares de la Sanidad Nacional), convergen en el cuadro de esta corporación a la que tenemos el honor y el privilegio de pertenecer.

Y, a continuación, con respecto a la copiosa aportación científica que acaba de dictar el recipiendario, haremos algunas referencias alusivas a ciertos virus tumorales y a ciertos intentos de terapia antitumoral de los últimos tiempos.

CORRELACIONES VIRICAS IMPORTANTES

Se ha venido asociando a los virus tumorales *RNA*, clasificados morfológicamente como tipo *C*, con el desarrollo de sarcomas, linfomas y leucemias de diversos vertebrados (DALTON, HAGUENAU y GROSS). Recientemente, estos hallazgos han

sido contrastados con otros habidos en casos de tumoraciones malignas de primates subhumanos. Así, THEILEN y cols., han aislado a partir de un fibrosarcoma espontáneo de mono lanudo (primate suramericano) un virus tipo *C*, que al ser inoculado, a su vez, a otros primates, provocó la aparición de linfosarcomas. De otra parte, hay referencias sobre aislamientos de virus tipo *C* en linfosarcomas de aparición fortuita y en leucemias mielógenas de gibón (otro primate suramericano, filogenéticamente muy próximo al hombre). Y aún hay más; en ocasiones, la inyección de extractos exentos de células, procedentes de tejidos leucémicos de gibón, ha desencadenado viremia o leucemia mieloide en congéneres juveniles.

Todo este bloque de resultados experimentales constituyen una base firme para sospechar que virus semejantes a los mencionados puedan estar implicados en la leucemogénesis humana. Es bien cierto que por más investigaciones que se han realizado con materiales leucémicos humanos, analizados por microscopio electrónico y mediante pruebas de infectividad vírica, han fracasado en su empeño de aportar una prueba inequívoca sobre la presencia de dichos virus *C* en los casos clínicos de leucemias humanas agudas.

Pero, en 1970, tras el descubrimiento de la denominada *transcriptasa invertida* o *polimerasa RNA-DNA (dirigida)* en virus tumorales *RNA*, GALLAGHER y GALLO demostraron una actividad enzimática de este cuño en la fracción citoplásmica de leucocitos de sangre fresca procedente de tres pacientes afectos de leucemia mieloide aguda. Subsiguientemente demostraron que este sistema enzimático polimérico mostraba características químicas indiferenciables con respecto al de la transcriptasa invertida proveniente de virus tipo *C* de mamífero como los más atrás reseñados.

Estudios inmunológicos realizados con esta polimerasa de células leucémicas humanas, permitieron demostrar una gran correlación con la transcriptasa invertida detectada en materiales procedentes de virus oncógenos tipo *C* de primates: el virus sarcoma de un simio como el mono lanudo, designado con la sigla *SiSV*, y el virus de leucemia de gibón o *GALV* (cuyas iniciales se refieren al «Gibbon Ape Leukemia Virus»). Además, en los leucocitos de sangre fresca de varios pacientes leucémicos agudos se detectó una proteína, la *p30*, íntimamente relacionada con el antígeno específico del grupo de *SiSV* o del virus sarcoma de simio a que aludíamos poco antes.

Recientemente, GALLAGHER y GALLO reportan un avance científico importante (1975). Gracias a que dispusieron de un medio líquido adecuado pudieron demostrar la producción continuada de retoños víricos tipo *C* en el seno de cultivos de leucocitos procedentes de sangre fresca de una paciente (*HL-23*), afecta de leucemia mieloide aguda. Este virus muestra intensa actividad de transcriptasa invertida y contiene antígenos con especificidad de grupo estrechamente relacionados con los de los virus oncógenos tipo *C* de primates antes referidos, esto es, el *SiSV* y el *GALV*. Como anécdota curiosa, a propósito de esta enferma, nada hay en sus antecedentes o en su historia clínica que justifique el desarrollo de su leucemia, si no es el breve período de relaciones que sostuvo con un amigo afecto de leucemia poco antes de que aparecieran la palidez, el cansancio y otros indicios reveladores del comienzo de su afección.

ALGUNOS ASPECTOS DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES EXPERIMENTALES

En la actualidad se concede bastante crédito al uso de coadyuvantes bacterianos como el «bacilo Calmette Guérin o *BCG*» y el «*Corynebacterium parvum*» en inmunoterapia experimental.

Se venía aceptando que estos coadyuvantes promueven respuestas terapéuticas positivas en casos de tumoraciones experimentales, atribuibles a la inmunoestimulación que ejercitan. Pero los resultados de estos años permiten afirmar que dichos coadyuvantes bacterianos pueden llegar a suprimir incluso el crecimiento tumoral por simple contacto con el material maligno. La inyección a huéspedes de masa tumoral mezclada con *BCG* no despierta un crecimiento tumoral progresivo; y, en algunos casos, hasta se han podido apreciar regresiones del tumor tras la infiltración del *BCG* en el seno mismo del tejido canceroso. Estos resultados concuerdan con las observaciones clínicas de regresión de nódulos de melanoma cutáneo seguido de la inyección intralesional de *BCG*. Asimismo, se ha comprobado suspensión del crecimiento por inmunoterapia de contacto con coadyuvantes bacterianos en casos de tumores metastáticos asentados en pulmón o pleura.

Los coadyuvantes bacterianos no actúan como agentes citotóxicos directos contra las células tumorales. Se ha logrado anular el crecimiento de diversos tumores trasplantados en ratas, incluyendo un carcinoma mamario *AAF57*, provocado por carcinogénesis, aunque dichos tumores eran inmunológicamente débiles o prácticamente inactivos a juzgar por su capacidad para inducir inmunidad frente a células tumorales trasplantadas. Además, se ha conseguido la supresión de osteosarcomas de rata trasplantados en huéspedes inmunoprivos por timectomía adulta e irradiación general de todo el cuerpo.

Las investigaciones con coadyuvantes se han efectuado hasta en ratones atímicos, de los llamados desnudos, a los que se les había trasplantado diversos tumores de rata: fibrosarcoma *Mc7* y hepatoma *D23*, inducidos por carcinogénesis y que muestran inmunogenicidad, así como carcinomas mamarios provocados y espontáneos, tipos *Sp15*, *Sp22* y *AAF67*, que son apenas o nada inmunógenos (PIMM y BALDWIN, 1974).

Los resultados experimentales indicaron que las inoculaciones de células tumorales de las cinco clases de tumores que acabamos de mencionar, en proporciones de 5 por 10^4 y 5 por 10^6 , determinaron crecimientos progresivos en ratones atímicos. Sin embargo, si junto a tal inoculación se administraba un coadyuvante bacteriano como el *BCG* se lograba una inhibición total del crecimiento tumoral. Con sarcoma *Mc7*, por ejemplo, inoculaciones del orden de 1 por 10^6 de células tumorales indujeron la aparición de tumor en 7 de 8 casos, mientras que solamente surgió tal tumoración en 1 de entre 8 casos a los que se administró, además, *BCG*.

Después, hasta se ha intentado titular, por así expresarlo, el grado de poder cuantitativo antitumoral de los citados coadyuvantes. Se ha demostrado que cuando la cuantía de material maligno inoculado sobrepasa a las cifras antes transcritas, la *BCG* resulta impotente para impedir el progreso del crecimiento tumoral.

Y ahora hemos de hacer hincapié en que la anulación del crecimiento maligno en los ratones atímicos citados no puede atribuirse a los linfocitos *T*, de los que por supuesto carecen, desconociéndose hasta el momento cuál pueda ser el mecanismo operante en el proceso de supresión tumoral. A este respecto hay especulaciones de diversa tendencia. Podría invocarse la acción de anticuerpos humorales, pero no, porque los intentos previos de suprimir el crecimiento de sarcoma *Mc7* mediante suero inmutumoral en ratas inmunocompetentes han fracasado rotundamente. Se piensa también en la intervención de macrófagos, ya que la supresión tumoral se esfuma en las ratas tratadas con silica-gel. De gran significación práctica nos parece, en todo caso, la circunstancia de que la tan comentada supresión del crecimiento tumoral, que subsigue al contacto con coadyuvantes como el *BCG*, puede lograrse, incluso, en huéspedes cuya inmunocompetencia está muy maltrecha.

El afán primordial de la terapia anticancerosa es la destrucción de las células malignas formadas en el seno de cualquier tejido. Un esfuerzo menor se ha venido realizando para prevenir el cáncer que puede surgir por contacto entre cancerígenos

ambientales y tejidos susceptibles. Y la verdad es que casi nadie se ha empeñado, sin embargo, en averiguar qué podría hacerse durante el período que transcurre entre exposición a un cancerígeno y la correspondiente transformación celular hacia la malignización. Hay que considerar, además, que tras la incidencia del cancerígeno hay una tregua de preneoplasia, que puede persistir hasta más de 20 años, y durante la cual el avance hacia la malignización se interrumpe espontáneamente en un gran porcentaje de casos y hasta cunde una reparación celular con reversión hacia el estado celular normal.

En lo que insiste THOMAS H. MAUGH, que ha resumido claramente estos eventos evolutivos, es en incidir con tratamiento, precisamente, durante esa etapa preneoplásica, a fin de potenciar las posibilidades de curación que de por sí y fortuitamente existen.

Aunque habrá de correr cierto tiempo aún para analizar y sopesar los resultados que se obtengan en el campo experimental antes de acometer medidas «ad hoc» en humanos, por ejemplo en fumadores sometidos por largo tiempo a la acción cancerígena, lo cierto es que la idea antes lanzada de intervenir terapéuticamente durante esa dilatada tregua ya ha comenzado a ser aplicada. Primero, los investigadores MICHAEL SPORN y DAVID KAUFMAN han demostrado que diversos carcinógenos se unen mucho más firmemente al *DNA* de tráqueas aisladas procedentes de hámsters hipovitaminóticos *A* que al *DNA* de las correspondientes vías respiratorias de congéneres que no habían experimentado carencia vitamínica alguna. Es más, la administración simultánea de retinilacetato (un éster de la vitamina *A*) y benzo(a)-pireno puede inhibir la ligazón entre el carcinógeno y el *DNA* en las citadas tráqueas de hámster. Por su parte, DHARAM CHOPRA, del Southern Research Institute, de Birmingham, Alabama, ha logrado demostrar que el ácido retinoico, una de las formas metabólicas más activas de la vitamina *A*, y sus afines, pueden inhibir la acción de ciertos carcinógenos sobre próstatas cultivadas. Incluso ha conseguido una inversión sobre los efectos de incipiente malignización desencadenados por los cancerígenos que actuaron con anterioridad a la administración de los citados productos vitamínicos.

Una interpretación bioquímica acerca de estas referencias y resultados ha sido elaborada por DONALD HILL, también del Instituto de Birmingham, quien ha demostrado que el retinol o sustancias análogas inhiben el proceso de oxidación del benzopireno hasta la forma química que resultaría carcinógena.

También se viene insistiendo en que estos productos vitamínicos serían estimulantes del sistema inmunitario, que se tornaría más efectivo para contrarrestar el proceso de malignización.

Y lo que parece mucho más positivo es la combinación terapéutica de un coadyuvante bacteriano como el *BCG* con la administración de un producto vitamínico *A* o uno de sus metabolitos más activos. MELTZER se ha encontrado en su investigación con que el retinilacetato multiplica unas cien veces el efecto antitumoral del *BCG*.

Aunque se ha comentado mucho sobre los inconvenientes que comporta la intolerancia de un tratamiento vitamínico *A* intenso (prurito generalizado, alopecia, alteraciones visuales, cefalalgias, etc.), hay siempre un camino futuro de posibilidades de empleo de otros análogos, que sean igualmente eficaces y estén exentos de efectos secundarios indeseables. Algo así ha ocurrido en otro campo; las hormonas sexuales son buenos anabolizantes, pero su uso implicaba serias dificultades, como la virilización por ejemplo. Pero los modernos esteroides de síntesis han cambiado este panorama, al ser mucho más anabolizantes que las hormonas y no causar perturbaciones de ese orden.

Hay otras muchas clases de ensayos preventivos y terapéuticos con resultados más o menos ostensibles en el campo experimental. La hipofisectomía en ratas

amengua la susceptibilidad a la leucemia inducida por virus, lo que apoya la idea de que las hormonas subsidiarias a la prehipófisis están involucradas en la leucemogénesis. También se han utilizado complejos solubles inmunes en el campo experimental, pero de esto y de otras muchas tentativas habría bastante que discutir en punto a indicaciones y resultados, por lo que cerramos ya nuestros apuntes a este tema para concluir como sigue.

Hay que mentalizar a la población para que llegue a considerar el extraordinario e incesante esfuerzo y coordinación científica de todo orden que viene participando en la lucha contra el cáncer, con objeto de lograr una mejor comprensión en las gentes que les mueva a apoyar algo más que las obras benéficas básicas, tras la que atisban solamente tratamientos quirúrgicos, radioterápicos o preven- ciones a un nivel superficial. Y precisamente tras esta exposición se puede avanzar en este empeño, esperando que la sociedad se percate de que la solución vendrá de los resultados experimentales de alto nivel, bioquímicos, inmunoquímicos, far- macológicos, y que nunca mejor que hoy para proclamar que con la incorporación de hombres como el doctor MIRA nuestra corporación fortalece su cuadro de nume- rarios con legítimo optimismo y mayor confianza en el futuro al servicio de la humanidad.