

Real Academia de Medicina de Bilbao

**ASPECTOS INMUNOLOGICOS
DE LA PATOLOGIA TUMORAL**

DISCURSO

para la recepción pública del Académico electo

EXCMO. SR. PROF. DR. D. JOSE MIRA GUTIERREZ

leído el día 28 de octubre de 1975

y contestación del Académico numerario

EXCMO. SR. PROF. DR. D. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJON

de la Real Academia de Medicina de Bilbao



BILBAO, 1975

ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA PATOLOGIA TUMORAL

J. MIRA GUTIERREZ

Catedrático de Microbiología e Higiene. Facultad de Medicina. Cádiz

Excmo. Sr. Presidente; Ilmos. Sres. Académicos; Excmos. e Ilmos. Sres.; señoras; señores; compañeros y amigos todos:

Al encontrarme aquí, en este solemne acto de mi recepción como Académico de número de esta ilustre y docta corporación, no puedo menos que manifestar mi emoción y mi agradecimiento, por cuanto en este lugar y en este momento me vienen sentidos y profundos recuerdos de mi estancia en esta noble, acogedora e industriosa ciudad de Bilbao, donde la vida universitaria y la vida académica, nos proporcionaron tantos y tan entrañables amigos, con los que hoy nos volvemos a encontrar en este mismo marco, señorial e histórico, donde en otras ocasiones acudimos a alegrarnos con el ingreso de un compañero en esta Real Academia, y a aprender cosas nuevas en sus magistrales discursos.

Mi agradecimiento a los ilustres Académicos por cuanto a su benévola elección, ya que no a nuestros modestos méritos, debemos hoy nuestra presencia aquí, para acceder a esta vacante que tanto nos honra y dignifica.

Yo quisiera, igualmente, dedicar en este momento una especial, profunda y cordial mención a todos los compañeros del claustro universitario de la Facultad de Medicina, que hicieron tan fácil mi aclimatación a estas tierras del norte, con las que entraba en contacto por primera vez, y tan distantes geográficamente de mi Cádiz del sur.

No puedo menos que dedicar aquí unas palabras directas y personales al profesor GANDARIAS, compañero y amigo de toda ocasión y de todo tiempo, que amablemente, generosamente, nos ofreció contestar a nuestro discurso de ingreso, circunstancia que estimamos en todo su valor, por la conocida personalidad humana y científica de este Académico, que nos honrará con su presencia y nos aleccionará con su palabra.

Con la esperanza y la firme voluntad de no desmerecer en ningún momento de los deberes y obligaciones que nuestra nueva condición nos exige, damos las gracias a todos los presentes, que en una generosa prueba de su amistad nos honran y nos alientan con su atención.

INTRODUCCION

La importancia del cáncer como fenómeno biológico general, y como drama médico en particular, ha suscitado en todos los tiempos una profunda atención, mágica o científica, empírica o experimental, en cuanto a comprender su etiología, su patogenia, su tratamiento y su prevención.

No es nuestro propósito aquí el hacer una revisión histórica de la literatura oncológica, ni el describir la epidemiología analítica o descriptiva de los tumores humanos, ni siquiera abordar en toda su amplitud el problema etiológico de los tumores, sino el intentar concretar, analizar y enjuiciar el problema tumoral desde el punto de vista de los procesos inmunes, en cuanto éstos pueden, a la luz de las últimas adquisiciones experimentales, el justificar todos o algunos de los estadios del proceso tumoral, o pueden encontrarse como perspectiva luminosa y prometedora en el horizonte terapéutico y preventivo de los tumores malignos.

Como dicen HELLSTROM y HELLSTROM (1972) (17), el concepto de que el cáncer es una enfermedad secuencial a trastornos inmunológicos, ha estado en el pensamiento de muchos investigadores desde hace más de cincuenta años. La comprensión de este problema no solamente podría curar el cáncer, sino incluso prevenirlo. Ambos objetivos son de trascendencia vital para la medicina práctica, de la misma manera que la intimidad y control de los procesos inmunes en ellos implicados son de singular interés dentro del marco de la biología general.

Al enfrentarnos con el análisis sistemático de la patología tumoral en relación con los sistemas inmunes, se nos hace evidente que las sospechas de los inmunólogos de la primera mitad del siglo xx alcanza caracteres de evidencia en el transcurrir de la segunda mitad, paralelamente al desarrollo de la investigación inmunológica, y nos hacen predecir para un futuro próximo el progresivo control, primario y secundario, de la patología tumoral.

ETIOLOGIA TUMORAL

Aunque advertíamos que la etiología tumoral no sería objeto de nuestra particular atención, no es menos cierto también que se hace ineludible el hacer mención de ella, en cuanto que conociendo la causa primera de la «transformación» maligna de la célula, podremos comprender ciertas medidas preventivas, o podemos interpretar los mecanismos patogénicos, o forjarnos unos modelos experimentales, «in vivo» o «in vitro», que nos permita llevar al rigor del laboratorio el proceso tumoral, tan aleatorio, caprichoso e incontrolable en su patología natural y espontánea.

En este sentido etiológico, las causas desencadenantes o condicionantes de la patología tumoral parecen ser múltiples, y en un intento de ocultar nuestra ignorancia sobre ellas, han sido agrupadas bajo la denominación de «factores oncógenos», «factores carcinogénicos» y otras similares, que más nos hablan de efectos que de causas. No obstante, podemos recordar algunas de estas causas o agentes oncogénicos, tales como las irritaciones físicas o mecánicas, los carcinógenos químicos, las radiaciones ionizantes, las teorías genéticas, los trastornos endocrinos y, finalmente, las hipótesis víricas e inmunológicas.

Muchas veces conocemos las causas mediatas de un tumor maligno, como puede ocurrir con un epiteloma profesional por rayos X, o un cáncer de escroto por alquitranes, o un adenocarcinoma mamario del ratón por el virus de BRRTNER, etc., pero realmente esta causa no nos dice mucho de la intimidad del proceso, de cómo una célula normal, de un tejido normal, se «transforma» en célula tumoral, replicándose tumultuosamente y transmitiendo sus características nuevas a su descendencia.

Realmente, en la patología tumoral, la multicausalidad etiológica ha creado serios problemas a la investigación científica a través del análisis de la patología tumoral espontánea de las poblaciones humanas o animales, y no es hasta la introducción de modelos experimentales, como los tumores inducidos químicamente, o los tumores víricos, o los cultivos celulares de células tumorales, e incluso la «transformación» tumoral «in vitro», que nos permite penetrar en la intimidad del proceso de la «malignización celular», así como comprender, a la luz del progreso de la inmunología, todas las implicaciones que a nivel molecular encierra esta patología.

Ciertamente, el hallazgo de los tumores víricos en los animales, tales como las «leucosis aviarias», descritas inicialmente por ELLERMANN y BANG en 1908 (10); o el «sarcoma del pollo», transmitido por injerto y aun por filtrados libres de células, como demostró Rous en 1910 (38), y otras muchas aportaciones semejantes, habría de abrir el camino y la esperanza en la investigación oncológica. Sin embargo, estos hechos, perfectamente demostrados y comprobados, no fueron aceptados sin graves controversias de los contemporáneos, quienes negaban la evidencia de la oncogénesis vírica como un fenómeno generalizado en biología, y sólo admisible como una curiosidad excepcional de determinadas especies animales, entre las cuales se excluía, sin argumentos válidos, el hombre.

La aceptación de una patología tumoral humana de origen vírico ha sido aceptada teóricamente desde el momento en que la patología tumoral animal de etiología viral fue admitida y comprobada, pero su reconocimiento experimental no ha podido ser avalado en medicina por razones deontológicas obvias.

El análisis de la oncogénesis vírica y la carcinogénesis química, como modelos experimentales, se encuentra en la base de la experimentación inmunológica de la patología tumoral.

VIRUS ONCOGENICOS

El estudio de la patología tumoral espontánea, las pruebas indirectas y las observaciones «in vitro», han permitido a RAPP, en 1971 (35), el decir «que muchos virólogos y oncólogos actuales podrían comprometerse a afirmar que los virus son una importante causa, quizá la más importante, del cáncer humano, confirmando así la predicción de CHARLES OBERLING, hecha en 1854, en plena controversia del origen vírico de los tumores animales, cuando decía «que ninguna de las otras teorías invocadas tenía forzosamente que excluir la etiología vírica», entonces tan criticada.

Es evidente que resulta difícil, y a veces imposible, el demostrar partículas víricas a quienes atribuir la etiología de los tumores malignos humanos, lo cual está en franca oposición con las habituales enfermedades infecciosas clásicas, en las cuales los postulados de KOCH han permitido normalmente una más o menos clara demostración de la relación causa-efecto.

Sin embargo, es en la hipótesis vírica donde se encuentran las perspectivas más fructíferas para una comprensión general, biológica, etiológica y etiopatogénica de la patología tumoral.

Como dice SCHULTZ (1970) (39), los virus tumorales se comportan como genes mutados o anómalos, de tal suerte que la teoría vírica del cáncer se acerca mucho más de lo que se hubiere creído posible a la teoría de la «mutación» de OBERLING (1959) (33), por lo que tendría todo el valor no sólo de explicar, sino de aunar la etiología y la patogenia del tumor maligno, siendo precisamente en este detalle unificador donde radica su consistencia.

Por tumor vírico debe entenderse aquellos procesos neoplásicos reproducibles experimentalmente, que después de inoculación de filtrados de células,



son capaces de ocasionar en el huésped un proceso tumoral, no jugando ningún papel de importancia el intervalo transcurrido entre la infección y la formación del tumor.

El descubrimiento del «virus del polioma», por STEWART y EDDY (1957) (43), y el «simian virus 40», del mono, por SWEET e HILLEMANN (1960) (44), suponen dos importantes acontecimientos en la historia de la investigación de la oncogénesis vírica, pues ambos virus van a proporcionar modelos experimentales en cultivos celulares, de singular importancia para el conocimiento «citomolecular» de la «transformación» celular, y sus consecuencias sobre el huésped, las más de tipo inmune.

Finalmente, la demostración del poder oncógeno de ciertos adenovirus humanos, puesto de manifiesto por TRENTIN (1962) (46) y la demostración de un virus por EPSTEIN, ACHONG y BARR (1964) (11) en el linfosarcoma de BURKITT (1963) (3), en el hombre, constituyen los primeros pasos para admitir de pleno derecho la hipótesis de la etiología vírica de ciertos procesos cancerosos humanos.

ONCOGENESIS VIRICA

La oncogénesis vírica es el proceso mediante el cual un virus que penetra en una célula normal la «transforma» en una célula tumoral, en la que se producen ciertos cambios morfológicos, de comportamiento y genéticos, que se transmiten sistemáticamente a la descendencia, y cuya característica definitiva es que al ser trasplantada a un animal adecuado reproduce en él la misma patología tumoral maligna.

Las dificultades para el estudio «in vivo» de la oncogénesis vírica, y la relación causa-efecto (virus-tumor), quedan perfectamente puestas de manifiesto por los postulados de DULBECCO y GINBERT (1973) (8):

1.^a El cáncer puede ser ocasionado por virus aparentemente inocuos y de hábitat ubicuo («virus pasajeros»).

2.^a Muchos virus parasitan células sin causar la «transformación» oncógena.

3.^a La enfermedad tumoral puede desarrollarse mucho tiempo después de la infección vírica, perdiéndose así la noción de causa-efecto.

4.^a Los tumores no parecen ser contagiosos, bien porque la eficacia para producir cáncer es baja, o bien porque el método de transmisión del virus de un individuo a otro es inaparente.

Dos hallazgos importantes van a contribuir decididamente al conocimiento de la oncogénesis vírica: de una parte, la demostración de que las células pueden ser «transformadas» en cultivos celulares, lo que permite un modelo experimental libre de toda la problemática de la «transformación» «in vivo», y de otra parte, el descubrimiento de la «disogenia» bacteriana, que aporta igualmente un modelo especulativo para interpretar la oncogénesis vírica como la adición de nuevos genes y funciones a una célula, por integración de genes procedentes del virus oncógeno.

Para comprender más adelante la participación inmune en la patología tumoral, conviene conocer algún detalle del proceso de la «transformación» tumoral.

Un virus oncógeno lo es sólo para determinadas células o determinadas especies animales («células no permisivas»), mientras que en otras células u otras especies animales, dará lugar a un ciclo replicativo o productivo («células permisivas»).

En el caso de las «células no permisivas», el resultado será la «transformación tumoral», y la replicación de esta célula con sus caracteres tumorales. En el caso de la célula «permisiva», tendrá lugar la replicación del virus y con ello la destrucción y muerte de la célula infectada.

La oncogénesis es un atributo del DNA vírico. En los virus DNA este proceso es evidente. La penetración del virus en la célula «no permisiva» va seguida de la desaparición de la cápsida del virus y de la integración del genoma vírico, en todo o en parte, en el genoma celular, introduciendo así nuevas funciones genéticas, que se expresarán por nuevas funciones de la célula, y en muchos casos por la aparición de nuevos antígenos de superficie, particularmente importantes en las consecuencias inmunológicas de los tumores.

En el caso de los virus oncógenos RNA («leukovirus»), el virión, denominado partícula «tipo C», se encuentra en el interior de la célula transformada, y en ella se multiplica de forma «endosimbiótica» o «estado estable», es decir, sin destruir la célula huésped, y liberándose por «gemación».

En los virus RNA, éstos se replican mediante un intermediario que contiene DNA, es decir, «transcriptasa reversa», que se encuentra en los viriones.

Tanto en el caso de los virus DNA como en el de los RNA oncogénicos, lo más importante desde nuestro punto de vista es la inducción de cambios en la superficie de la célula transformada, pues en estos cambios se induce la aparición de nuevos antígenos, que condicionarán las futuras relaciones inmunológicas de las células tumorales con su huésped.

A nivel molecular, la incorporación del genoma vírico al genoma celular en el proceso de la «transformación», supone la interrelación de dos elementos vivos integrados, lo que normalmente conduce a la síntesis de elementos virales, de elementos celulares y de elementos nuevos, codificados por el «nuevo genoma», y materializados por el aparato biosintético de la célula «transformada».

CARCINOGENESIS QUIMICA

En el terreno experimental la teoría de la irritación química en la patogenia de los tumores recibió un formidable empuje con los trabajos de YAMAGIWA e YUCHIGAWA, sobre la producción de cáncer en conejos mediante aplicaciones repetidas de alquitrán sobre la piel. Los tumores así obtenidos son verdaderos, capaces de trasplante experimental o de metástasis espontáneas. Hoy sabemos que esta acción carcinogénica se debe a los hidrocarburos policíclicos contenidos en el alquitrán.

Desde el punto de vista inmunológico los tumores inducidos químicamente no son buenos modelos experimentales, pues el mismo agente químico induce tumores distintos en la misma especie animal o al menos sus antígenos de superficie son sistemáticamente diferentes, lo que indica que el carcinógeno químico actúa arbitrariamente, o imprevisiblemente, sobre puntos distintos del DNA de la célula huésped, o como piensan algunos autores, se trataría de la activación de «virus latentes», «endosimbióticos», que al ser distintos en cada caso, darían lugar a distintos tipos de antígenos de superficie.

TUMORES CARCINOEMBRIONARIOS

En ciertas ocasiones es posible encontrar en células tumorales del adulto antígenos que corresponden a esas mismas células en el período embrionario, y cuya aparición se interpreta como una derrepresión de genes DNA, habitualmente reprimidos en los sujetos maduros.

Los más característicos de estos tumores son los carcinomas de colon, que presentan antígenos propios del colon fetal, y ausentes del colon normal, y el carcinoma de hígado, que contiene alfa-fetoproteína, propias del período fetal.

El conocimiento de estos tumores «carcinoembrionarios» es sumamente interesante desde el punto de vista inmunológico, pues permiten comprender ciertos problemas de tolerancia inmunológica.

ANTIGENOS TUMORALES

El estudio antigénico de las células tumorales se ha planteado al inmunólogo desde siempre bajo un interés más práctico que académico, pues la diferenciación antigénica entre células tumorales y células normales podría implicar la posibilidad de abordar el tratamiento de los tumores mediante terapéutica inmune específica.

Por ello, DOERR (1952) (6) enumeró una serie de preguntas que deberán ser contestadas y comprobadas para una mejor comprensión y utilización de los antígenos de las células tumorales:

1.^a Si las células tumorales pueden diferenciarse serológicamente de las células normales del mismo animal que padece el tumor.

2.^a Si estos antígenos son diferentes en las células tumorales y en las células normales, hemos de averiguar si son capaces de originar anticuerpos específicos en el animal que porta el tumor.

3.^a Si las células de diferentes tumores, que afectan a una misma especie, pueden diferenciarse entre sí.

4.^a Si los anticuerpos específicos de tumor pueden inhibir el crecimiento de los tumores o llevarlos a un estado en que carezcan de actividad.

Todas estas preguntas se encuentran hoy prácticamente contestadas, y a su comentario y estudio estará especialmente dedicada nuestra atención.

Como hemos visto anteriormente la experimentación inmunológica en la patología tumoral ha estado tradicionalmente basada en dos tipos de tumores: los espontáneos, cuyas células proceden de las células propias del huésped, y cuyo crecimiento se debe a la replicación de la o las células tumorales iniciales. En este caso, la antigenicidad de la célula tumoral puede ser bruscamente diferente de la de la célula normal, o progresivamente diferente, si consideramos la «transformación» oncogénica como un cambio brusco, en un solo paso, o como un proceso progresivo, en diferentes escalones de transformación. Estas dos posibilidades están recogidas en las modernas teorías de la *inmunoselección* y de la *vigilancia inmune*, que tendremos ocasión de comentar.

Los denominados estadios «precancerosos» podrían ser representantes del caso de diferenciación progresiva, malignización y modificación antigénica tardía.

En el caso de los «tumores trasplantados», el fenómeno de alteración progresiva no existe; la diferencia antigénica ha alcanzado sus máximas posibilidades, y el recipiendario responderá necesariamente aceptando el tumor y sucumbiendo a su influencia («tolerancia»), o destruyéndolo por mecanismos inmunes («rechazo»).

Aunque los tumores trasplantados ofrecían aparentemente muchas ventajas para los investigadores, la interpretación de los resultados fue siempre contradictoria, al no tenerse en cuenta en esta época la intervención de los antígenos de histocompatibilidad y las líneas fundamentales de comportamiento de la inmunidad de base celular, que hoy conocemos con mayor precisión.

La introducción de las «líneas isogénicas» de animales de experimentación solucionarían el problema de diferenciar entre rechazo de tejidos y rechazo de células tumorales, respectivamente condicionados a los antígenos de histocompatibilidad y a los antígenos específicos de tumor.

La puesta a punto de los modelos experimentales de los tumores víricos y químicos, «in vivo» primero e «in vitro» después, han permitido alcanzar importantes conocimientos en el terreno de la inmunidad y la carcinogénesis.

Desde el punto de vista inmunológico, los tumores pueden considerarse como injertos invasores de tejido, que pueden provocar reacciones de homoinjerto, de tal manera que por poseer antígenos extraños a su huésped ha de sujetarse en su evolución a los principios que gobiernan la «tolerancia inmunológica» o el «rechazo» en cada caso (HUMPHREY y WHITE, 1972) (22).

Como dice WAKSMAN (1972) (48), desde un punto de vista experimental, muchos tumores pueden ser considerados como tejidos extraños en el organismo o sobre el organismo.

Los tumores que son inducidos por virus o carcinógenos químicos muy frecuentemente tienen antígenos no presentes en el huésped. En tales casos, considerando los tumores sólidos vascularizados, el rechazo inmunológico, cuando ello ocurre, depende de la hipersensibilidad retardada, es decir, de la inmunidad de base celular.

Hay muchos inmunólogos y oncólogos que consideran como papel primario de la inmunidad de base celular o sistema inmune T, la limpieza y destrucción de las células tumorales a lo largo de la vida de los individuos, dando lugar a lo que BURNET (1970) (2) ha denominado la «vigilancia inmunológica» (SMITH y LANDY, 1971) (40).

RELACIONES HUESPED-TUMOR

Los tumores que surgen espontáneamente, o los que se provocan por carcinógenos químicos o por virus oncogénicos, pueden propagarse a menudo mediante la inoculación de una cantidad suficiente de células tumorales a un animal normal de la misma línea genética.

Sin embargo, la mayoría de estos tumores trasplantables regresan, algunas veces después de un corto período de tiempo de crecimiento, cuando se implantan en animales de una estirpe diferente mediante un número similar de células inyectadas.

Según DULBECCO (1967) (7), en términos biológicos, el cáncer constituye la manifestación de los cambios ocurridos en una de las propiedades generales de las células de los organismos superiores: su capacidad para ajustar su ritmo de crecimiento a las necesidades arquitectónicas del organismo en conjunto. Un cáncer surge de una sola célula que sufre cambios genéticos permanentes, y que, en consecuencia, se multiplica dando lugar a millones de células igualmente modificadas. En la célula cancerosa existen dos cambios fundamentales. Uno de ellos puede definirse como de naturaleza «reguladora». En la célula normal la multiplicación está cuidadosamente controlada. En la célula cancerosa, por el contrario, esta regulación es burlada en su mecanismo, y se mantiene continuamente en el ciclo de multiplicación.

El otro cambio se refiere a sus relaciones con las otras células vecinas. La célula cancerosa no está confinada dentro de su tejido original, sino que invade o puede invadir otros tejidos distintos, en los cuales prolifera.

La carcinogénesis vírica, como sistema modélico, implica una compleja interacción entre el virus invasor, la célula invadida y el organismo como un todo.

Como es bien conocido, los virus se replican por apropiación de los mecanismos de biosíntesis de una célula viva, para fabricar las diversas estructuras de los viriones. En este proceso la célula es normalmente destruida. En la oncogénesis vírica, por el contrario, la célula huésped no es destruida, sino más bien alterada, «transformada», dando lugar a un nuevo «comportamiento» y a unas «nuevas funciones». El efecto oncogénico de ciertos virus constituye solamente una de las posibilidades patógenas, que sólo puede realizarse en ciertas células, y, con probabilidad, únicamente cuando existen determinadas condiciones.

Desde nuestro punto de vista, algunos aspectos de la «transformación» se nos muestran como de un interés inmediato. Nos referimos a la síntesis de «nuevos antígenos». Estos son de dos tipos: el denominado antígeno T, que aparece en el núcleo de la célula «transformada», y que se sintetiza igualmente en el ciclo replicativo de la infección viral, y que es característico de cada virus, y de otra parte, la aparición de nuevos antígenos de superficie, los TSTA («tumor specific transplantation antigens»), que tanta importancia han de tener en el comportamiento del huésped frente a las células transformadas, y que ya hemos citado anteriormente como «vigilancia inmunológica».

Los TSTA de origen vírico son análogos antigénicamente en todas las células transformadas por el mismo virus, sea cual fuere su estirpe celular e incluso aunque procedan estas células de diversas especies animales.

Consecuentemente, puede decirse, que todos los tumores que tienen los mismos TSTA, sea cual fuere su localización, estructura histológica y animal en que se encuentre, deben estar, teóricamente, inducidos por el mismo virus. Esta afirmación, que tan útil sería en la investigación oncológica humana, no debe aceptarse en la práctica sin una prudente reserva crítica.

En los tumores inducidos por carcinógenos químicos ocurre todo lo contrario. El mismo carcinógeno induce siempre antígenos TSTA diferentes, aun actuando sobre las mismas especies animales o las mismas estirpes celulares, por lo que nunca es previsible qué antígenos de trasplante obtendremos después de una inducción tumoral química.

En el caso de los antígenos carcinoembrionarios hay cierta posibilidad de predicción antigénica, si comparamos los antígenos fetales de ciertos órganos o tejidos con los del adulto en la misma localización. El problema es conocer los mecanismos por los cuales estos antígenos embrionarios son derreprimidos y sintetizados nuevamente, con una significación de malignidad que nunca habían tenido en el período fetal.

La aparición de los TSTA constituye, teleonómicamente, un sistema de alarma para el huésped, quien debe detectarlos como elementos extraños y tratar de eliminarlos de su economía.

Correspondería a los sistemas inmunes el intervenir en este proceso de reconocimiento, localización y destrucción de las células transformadas, merced a la vigilancia inmune ligada a la inmunidad de base celular. O, en caso contrario, comprender los motivos por los cuales esta vigilancia fracasa y la célula transformada prospera hasta adquirir la categoría de un tumor maligno aparente e irreversible.

En condiciones normales, las células tumorales son detectadas por el sistema inmune y destruidas por el mismo. Sólo cuando la célula tumoral es aceptada como un «tolerógeno», es decir, cuando se instala un proceso de «tolerancia inmunológica», la célula «transformada» prolifera y da lugar a un tumor progresivo.

Esto nos lleva a conocer, siquiera sea someramente, el problema de los antígenos de histocompatibilidad, pues su análisis no sólo ha tenido y tiene un gran valor en la tecnología experimental de los tumores, sino que conlleva igualmente importantes consecuencias especulativas.

ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Debe diferenciarse entre antígenos de histocompatibilidad del tejido normal y los propios de la célula tumoral, frente a los cuales iría dirigida la acción inmune.

La demostración de antígenos tumorales es conocida desde hace muchos años, pero no era fácil su delimitación frente a los antígenos de histocompatibilidad nor-

males, por desconocerse aún estos problemas. Los antígenos TSTA y los antígenos normales de trasplante pueden diferenciarse con facilidad hoy día mediante la utilización de las estirpes isogénicas de ratones y ratas, donde no interfieren los antígenos de histocompatibilidad normales (HELLSTROM y HELLSTROM, 1972) (17).

Como dicen REISFELD y KAHAN (1972) (36), cada ser humano es único. Las diferencias pueden considerarse localizadas a nivel de los genes y de la química de la célula. La significación biológica de estas diferencias puede ser en principio el reconocimiento por el individuo de lo propio y de lo extraño.

Uno de los recursos técnico-biológicos para el estudio de la individualidad es el de los injertos, lo que puede considerarse como una prueba de parasitismo, ya que el huésped es requerido para distinguir sus propias marcas individuales de aquellas otras peculiares del injerto.

Para el estudio de estos factores se ha regulado la utilización de cepas isogénicas de animales de laboratorio, tales como cobayas, ratones o ratas.

Desde 1920 se sabe que por cruces sucesivos padres-hijos podía llegarse a líneas animales que poseen un «pool» común de genes. Los injertos de tejidos entre miembros de la misma línea sobreviven más largo tiempo que los injertos entre miembros de dos líneas diferentes.

Las células tumorales, en los tumores trasplantados, pueden considerarse como injertos y, por consiguiente, afectados por las reglas de SNELL (1968) (41), de histocompatibilidad:

Los injertos efectuados entre individuos de la misma línea genética («isoinjertos»), son aceptados.

Los injertos efectuados entre dos líneas genéticas isólogas son sistemáticamente rechazados en 14 días («aloinjertos»).

Los injertos procedentes de las líneas parenterales trasplantados a la primera generación híbrida son aceptados, pero son rechazados los del híbrido trasplantados a los padres.

Los antígenos de histocompatibilidad responsables del rechazo de injertos están codificados por el gen H-2 en el ratón y su homólogo HL-A en el hombre. Estos antígenos, denominados fuertes, están matizados por otra serie de antígenos débiles, que a igualdad de los HL-A permiten demorar el rechazo más o menos tiempo, según la eficacia antigénica de estos antígenos menores.

En definitiva, los genes H-2 o los HL-A dan lugar a fuertes marcas sobre la superficie de la célula, las cuales son fácilmente reconocidas por las células inmunocompetentes de otras cepas o estirpes genéticas.

En el caso de los trasplantes de tejidos tumorales el análisis inmunológico se complica en cierto modo. En primer lugar, el rechazo puede ser debido a los antígenos de histocompatibilidad o a los antígenos TSTA.

El empleo de las líneas isogénicas de animales supone un recurso técnico para obviar esta incógnita, pues en este caso sólo deben intervenir como causa del rechazo los antígenos TSTA, aparecidos en la superficie celular, y hasta entonces inexistentes, reprimidos o enmascarados.

Así, si los injertos son tumores, la respuesta generada por el gen H-2 es lo suficientemente fuerte para destruir el injerto cuando el donador posee diferentes genes H-2. En ausencia de una respuesta tan fuerte, el tumor crece rápidamente y rebasa las defensas del huésped, es decir, que los antígenos menores de histocompatibilidad, no suelen ser suficientes para impedir el trasplante eficaz de un tumor.

Los marcadores celulares de trasplante tienen presumiblemente un papel en el metabolismo de la célula. La localización de estos marcadores en la superficie de la célula harían que el bloqueo inmune de los mismos tenga caracteres letales para dicha célula trasplantada en un huésped extraño.

MEDAWAR (1958) (32) sugirió que todas las células nucleadas de un organismo poseerían marcadores antigénicos en su superficie, los cuales actúan como inmunógenos al ser trasplantados a otros organismos, haciéndoles resistentes a ulteriores injertos de tejidos del mismo donador celular.

Los marcadores celulares del donador son detectados por los linfocitos errantes del sistema T, que proliferan en los ganglios linfáticos y que por vía hemática destruyen el trasplante.

Todos los antígenos de trasplante fuerte están localizados en la superficie de la membrana celular, y son capaces de originar anticuerpos que se fijan a ellos. Estos marcadores, aislados de la célula, originan igualmente, anticuerpos que reaccionan con la superficie celular. Esta superficie está integrada por la unidad de membrana y una serie de moléculas proteicas, lipídicas e hidrocarbonadas, además de los marcadores de histocompatibilidad, posiblemente unidos a estos últimos por enlaces no covalentes.

Los marcadores de histocompatibilidad, según han demostrado REISFELD y KAHAN (1972) (36), son proteínas lineales de unos 300 aminoácidos, y han sido aislados por estos autores de las células.

Podemos, pues, decir que el problema del desarrollo, espontáneo o experimental, de los tumores está condicionado en alguna medida por la alteración o fracaso de los sistemas inmunes.

Quizá en el caso de los tumores es donde se aprecia más claramente la cooperación del sistema inmune bursa-dependiente y del sistema timo-dependiente, así como también la posibilidad de desacuerdo entre ambos.

INMUNOSUPRESION Y CANCER

Las técnicas de inmunosupresión, puestas al servicio de la cirugía de los trasplantes, han demostrado que pueden facilitar las neoplasias en los enfermos trasplantados. Estos receptores de injertos, mantenidos con tratamientos inmunodepresores, muestran un marcado riesgo en la incidencia de tumores.

Por otra parte, los cánceres que se desarrollan y prosperan a expensas de las técnicas inmunosupresoras, pueden rápidamente regresar y ser eliminados cuando la inmunosupresión es suspendida (HELLSTROM y HELLSTROM, 1972) (17).

La incidencia de desarrollo de cáncer en pacientes de trasplante puede ser tan alta como de un 6 %.

Muchos de los pacientes desarrollan cánceres linfáticos, frecuentemente sarcomas de células reticulares, mientras otros muestran una amplia variedad de otros tipos de neoplasias.

Los tipos no linfáticos de cáncer vistos en pacientes de trasplante probablemente resultan de la depresión de la «vigilancia inmune», facilitada por la terapéutica depresora, y a una disminución de la resistencia frente a los virus oncogénicos observada en tales pacientes (HUME, 1972) (21).

STARZL (1972) (42) comenta, que entre los supervivientes de trasplantes renales, más del 5 % han desarrollado tumores malignos, bien mesenquimatosos, bien epiteliales.

En otros centros de trasplante se ha registrado esta complicación, la cual es presumiblemente debida al fracaso de la «vigilancia inmunológica», deprimida en sus mecanismos de identificar el antígeno tumoral como extraño.

Se ha preguntado siempre si el malignoma surge «de novo» en el huésped, o si es trasplantado con el injerto. La pregunta es de difícil respuesta.

VIGILANCIA INMUNOLOGICA

BURNET (1970) (2) ha postulado que la razón fisiológica de la inmunidad de base celular es actuar como un sistema de vigilancia frente a las mutaciones neoplásicas que continuamente ocurren en el organismo y que sistemáticamente son sorprendidas por linfocitos timo-dependientes.

Esta teoría puede desarrollarse en los siguientes términos: inicialmente en la evolución de los organismos primitivos se desarrolla una clase de células errantes capaces de destruir células extrañas o parásitos. Estos mecanismos deberían actuar no sólo sobre agentes externos, sino también frente a células mutadas del organismo huésped que exhibieran nuevos marcadores de individualidad. Esto haría al organismo resistente a nuevos crecimientos, es decir, tumores y cánceres en general.

La selección natural ha debido favorecer el desarrollo de este sistema hasta llegar a su estado actual, como mecanismo trascendente de la supervivencia de los organismos.

BURNET sugiere que el proceso de envejecimiento implica una deplección en el número de los linfocitos errantes o una insuficiente vigilancia de los mismos, siguiéndose a ello anomalías tales como tumores y procesos de autoinmunidad.

El cáncer, o el cáncer potencial, probablemente acaece cada día en nuestra vida y en cada uno de nosotros en la forma de células mutantes, pero éstas son pronta y eficazmente eliminadas por las células linfocitarias inmunocompetentes, que reconocen lo extraño de estas células.

Cuando las células «policía» son defectuosas las células mutantes pueden salvar la vigilancia y prosperar definitivamente en el huésped.

De esta manera, la evolución de la inmunidad adaptativa es una forma de atavismo, una reminiscencia de los tiempos prehumanos, cuando la selección natural, más que la cultural, era el principal determinante de la supervivencia de las especies (Good, 1972) (13).

LOS SISTEMAS INMUNES

En el momento actual se han identificado dos sistemas inmunes bien definidos en los organismos superiores, concretamente en los vertebrados. Estos dos sistemas, aun teniendo un origen ontogénico común, y converger en su misión protectora, siguen caminos distintos e independientes, que caracteriza a cada uno de los sistemas. También es diferente su forma de actuar sobre sus respectivos objetivos (JERNE, 1973) (23).

Nos referimos, de una parte, al sistema inmune ligado a anticuerpos, inmunidad de base humoral o sistema inmune «bursadependiente» y, de otra parte, al sistema inmune de base celular, hipersensibilidad de tipo retardado o sistema inmune «timo-dependiente».

En ambos sistemas el elemento básico y fundamental es el linfocito, que indistinguible durante el desarrollo embrionario, se diferenciará sutilmente en dos poblaciones de distinta significación, la de los linfocitos B, ligados a la producción de Ac. y la de los linfocitos T, ligados a la inmunidad de base celular y a la «vigilancia inmune».

La célula originaria de los linfocitos se ha denominado «stem cells», entendiéndose por tal una célula ancestral hemopoiética, de la que no sólo se originarán los linfocitos sino también las células rojas y las demás células blancas de la sangre.

El origen anatómico de las «stem cells» y con ella de los linfocitos, se encuentra hoy día ubicado en el «saco vitelino», a partir del cual colonizan el hígado embrionario de los mamíferos, y el hígado y el bazo en las aves, antes de colonizar definitivamente la médula ósea. La diferenciación de las dos líneas celulares a partir de la «célula madre» primitiva debe estar condicionada por el «microambiente» de los órganos o tejidos donde colonizan.

Debemos señalar que al sistema «timo-dependiente» correspondería el control de las infecciones víricas y micóticas, el rechazo de injertos y el control de tumores. De otra parte, el sistema inmune «bursa-dependiente» estaría a cargo del control de las infecciones bacterianas y de las reinfecciones víricas.

Puesto que la diferenciación de estos dos sistemas no es fácil llevarla a cabo en los mamíferos, por razones anatómicas, y por la precocidad de la maduración de ambos sistemas, las aves se han convertido en este sentido en un modelo ideal en el que están claramente diferenciadas las dos estirpes linfocitarias, las cuales pueden manipularse a voluntad mediante la extirpación del timo o de la bursa a la eclosión del huevo, o incluso «in ovo», mediante técnicas adecuadas.

En los mamíferos, y con ellos el hombre, el estudio de las deficiencias congénitas ha permitido llegar a las mismas conclusiones. Así, en la agenesia tímica, estudiada por DI GEORGE, se comprueba la producción normal de anticuerpos y de células plasmáticas, mientras que los portadores de esta agenesia son incapaces de rechazar injertos.

Por el contrario, en la agammaglobulinemia congénita, descrita por BRUTON (1952) (1), ocurriría el fenómeno inverso, es decir, que frente a una total falta de inmunoglobulinas detectables y células plasmáticas, se encuentra una inmunidad de base celular de funcionalismo normal.

Así como el timo es un órgano bien definido en las aves y en los mamíferos, y no existe confusión anatómica posible a este respecto, no ocurre lo mismo con la «bursa» de FABRICIUS, que sólo es identificable como tal órgano en las aves. El equivalente de la «bursa» en los mamíferos está aún en discusión. Se ha teorizado sobre la médula ósea, el bazo, el apéndice y otras estructuras linfopiteliales del tubo digestivo.

La «bursa de FABRICIUS», descrita por este anatómico de Padua en el siglo xv, es un órgano linfoide, anexo al intestino, cerca de la cloaca, y que sólo se encuentra en las aves.

Las células linfocitarias T y B son indistinguibles por su morfología, pero pueden ser diferenciadas por sus antígenos de superficie. Estos marcadores son análogos a los de los grupos sanguíneos en su comportamiento. Estos antígenos diferenciales son, entre otros, el antígeno «theta» en el ratón, que se encuentra en los linfocitos T inmaduros y maduros, pero no en los linfocitos B. Estos últimos poseen un antígeno diferencial denominado «mouse-specific B lymphocyte antigen».

Es interesante recordar esta posibilidad de diferenciación, porque determinados tumores linfáticos asentarán específicamente sobre una de estas líneas genéticas y funcionalmente distintas de los linfocitos.

No es necesario insistir aquí sobre las vías de difusión y maduración de los linfocitos B y T, desde las «stem cells» del saco vitelino hasta células plasmáticas maduras, secretoras de anticuerpos, en el caso de los linfocitos B, o la liberación de «linfoquinas» en el caso de los linfocitos T, pero sí es importante señalar que la creencia más generalizada en este momento es que ambas estirpes linfocitarias ya están definidas en las poblaciones ancestrales del saco vitelino, antes de emigrar a sus respectivos órganos de maduración y de «especificación», el timo y la bursa (COOPER y LAWTON, 1974) (4).

EL SISTEMA INMUNE BURSA-DEPENDIENTE

Los linfocitos B están irrevocablemente comisionados para producir anticuerpos cuando abandonan la «bursa» o su equivalente, segregando secuencialmente IgM, IgG, IgA y posiblemente IgD e IgE. El proceso por el cual las células B diferenciadas en células plasmáticas maduras producen progresivamente IgM, IgG e IgA, parece estar condicionado por la expresión de dos genes que especifican las regiones constantes de las cadenas «mu» y «gamma». La célula detiene la producción de cadenas «mu» y comienza a sintetizar cadenas «gamma». Las cadenas ligeras no varían. Tampoco las partes variables de las pesadas. El tipo de inmunoglobulina cambia, pero la especificidad permanece. Igualmente pasaría en el cambio de IgG a IgA, etc.

Las células B al ser estimuladas por su antígeno específico se diferencian en células plasmáticas, que liberan Acs., y en linfocitos «memoria», mecanismo este por el cual prolifera el «clon» útil correspondiente.

Un exceso de producción de anticuerpos específicos es controlado por un mecanismo de «feed-back». Cierta acumulación de Acs. inhibe el clon correspondiente.

La inmunidad humoral, ligada a Acs., está implicada en ciertos procesos tumorales, como los mielomas, tumores linfoides de células B y otros, que denotan trastornos en la línea de maduración de la estirpe linfocitaria B.

Por otra parte, la participación de los anticuerpos antitumorales está más relacionada con la «reacción de facilitación» o desarrollo de las células tumorales trasplantadas, que con los mecanismos de rechazo, como tendremos ocasión de analizar al estudiar este paradójico comportamiento de los anticuerpos antitumorales.

EL SISTEMA INMUNE TIMO-DEPENDIENTE

Ya hemos visto anteriormente el origen de este sistema en las «stem cells» del saco vitelino. Una estación importante, ineludible en la maduración de los linfocitos T es el timo, antes de la diseminación de estas células por el organismo.

El timo se desarrolla normalmente en el embrión a partir de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, y su origen es epitelial. Las células procedentes de las «stem cells» pueblan sucesiva o simultáneamente el hígado, el bazo y posiblemente la médula ósea, pasando de cada uno de estos órganos al timo, donde adquirirán la maduración como linfocito T. En el timo, los linfocitos T serían marcados por contacto directo con el epitelio tímico, o por la acción de una hormona tímica, que incluso podría actuar a distancia sobre linfocitos que no han pasado por el timo.

Las células T dejan el timo por vía sanguínea. Según GOWANS (1970) (15) estos linfocitos T se deslizan entre las células epiteliales y la línea de vénulas y entran en las regiones especiales de los ganglios linfáticos y del bazo, llamadas «zonas timodependientes». Después de una permanencia en estas zonas, las células T dejan los linfáticos para seguir por vía hemática hasta el gran conducto torácico, que drena en la vena subclavia.

La rapidez de multiplicación de los linfocitos T en el timo, la gran diversidad de sus especificaciones antigénicas y la extremada difusión a todo el organismo, garantizan la eficacia de la «vigilancia inmunológica».

Cualquier antígeno extraño al organismo tendrá la oportunidad de encontrarse en su camino con un linfocito T especialmente comisionado para su control y destrucción.

DINAMICA INMUNE DE LOS LINFOCITOS T

Los antígenos que provocan las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado suelen ser habitualmente proteínas o moléculas conjugadas con proteínas.

La hipersensibilidad retardada es concurrente con la presencia del antígeno, es decir, que sus fenómenos se manifiestan siempre que el antígeno está presente y cesan al desaparecer éste.

El estado de hipersensibilidad depende de la presencia simultánea del antígeno y de linfocitos circulantes específicamente sensibilizados a este Ag. El concepto de sensibilización no está químicamente bien definido. Los linfocitos T no segregan anticuerpos, al menos en cantidades detectables, y su especificidad para el Ag no ha sido aún localizada o identificada (UHR, 1975) (47). Por analogía con los linfocitos B, se supone que existen ciertas formas de anticuerpos ligados a la superficie de las células T, los cuales condicionarían la especificidad y a través de ésta darían lugar a «clones» útiles dentro de la población linfocitaria de estirpe T.

Dos tipos de células participan en la hipersensibilidad de tipo retardado: los linfocitos «comisionados» timo-dependientes, de una parte, portadores de la especificidad y liberadores de factores activos, y de otra parte, los «monocitos» o «macrófagos», que intervienen secundaria e inespecíficamente en la reacción inmune, concentrándose su actividad a nivel del sitio donde tiene lugar el encuentro del linfocito con su antígeno.

Estos monocitos evolucionan en el foco de reacción hacia macrófagos, histiocitos, células epitelioides o incluso células gigantes, dependiendo del tipo de lesión y del Ag causal. Estas células monocitarias carecen de anticuerpos y de especificidad; son meros participantes escudarios de la reacción inmunológica.

En las lesiones de hipersensibilidad de tipo retardado, el 80 a 90 % de las células movilizadas en el foco son monocitarias (WAKSMAN, 1972) (48).

Cuando un linfocito «comisionado» o «sensibilizado» reacciona con su Ag se produce una serie de factores que son liberados en esta reacción por los linfocitos. Estos factores, denominados «linfoquinas», son los mediadores químicos de la inmunidad de base celular.

Estos factores, y concretamente los de naturaleza proteica, podrían ser, de hecho, un nuevo tipo de anticuerpos, o bien actuar solamente como mediadores no específicos.

Una importante gama de «factores linfocitarios» colaboran en el proceso de la hipersensibilidad de tipo retardado. Algunos de ellos son de capital importancia desde el punto de vista de la inmunología tumoral.

FACTORES LINFOCITARIOS

La incubación «in vitro» de linfocitos sensibilizados, junto con su Ag correspondiente, y el estudio fisiológico, farmacológico y químico ulterior del sobrenadante libre de células, ha puesto en evidencia la aparición de ciertas actividades, atribuidas a otros tantos «factores» que intervendrían en determinados fenómenos de la respuesta inmune, y de gran importancia práctica y especulativa, como, por ejemplo, que los linfocitos pueden ser estimulados inespecíficamente por ciertos extractos vegetales, como la «fitohemaglutinina» o la «conconavalina A», o que los linfocitos «normales» pueden ser sensibilizados «in vitro» usando RNA de linfocitos específicamente comisionados, y ser productores de «factores activos» al ponerse en contacto con el Ag específico (DAVID, 1972) (5).

Los «factores linfocitarios» o «linfoquinas» descritos hasta el momento son muy numerosos. Algunos son de existencia dudosa; otros están mejor definidos en el aspecto químico y funcional. No podemos estudiar cada uno de ellos, por lo que nos limitaremos a mencionarlos:

Factor inhibidor de la migración o MIF.

Factores quimiotácticos para monocitos y polinucleares.

Factores linfotóxicos.
Factores inhibidores del crecimiento celular.
Factores blastogénicos o mitogénicos.
Factor de «reclutamiento».

Muchos de estos factores hacen mención a su actividad fisiológica. Químicamente estas diversas funciones podrían corresponder a un único factor o a un número discreto de ellos. Sólo haremos mención especial de uno de estos factores: el MIF.

FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACION

Se inicia el descubrimiento del MIF («migration inhibitory factor») con los trabajos de RICH y LEWIS (1932) (37), para ir acrecentándose su conocimiento hasta el momento actual. El estudio de este factor «in vitro», mediante la técnica de los tubos capilares en cultivos de linfocitos sensibilizados en presencia de su Ag, ha demostrado que este Ag, al contactar con el linfocito sensibilizado provoca la liberación de un factor que inhibe la migración de los macrófagos a través del tubo capilar, de tal forma, que un solo linfocito estimulado es capaz de inhibir aproximadamente a unos 1.000 macrófagos. Este fenómeno de magnificación es de sumo interés para la comprensión de los fenómenos de hipersensibilidad retardada.

El MIF es un factor termoestable, a 56 °C durante 30 min., no dializable, macromolecular, identificado con una glicoproteína ácida, de pm. 35.000 a 55.000, y que no es una inmunoglobulina.

El MIF aumenta el grado de adhesividad de los macrófagos, pero no aumenta su tasa de multiplicación. Su capacidad fagocitaria por el contrario, aumenta considerablemente, hasta tres veces lo normal («factor de activación de los macrófagos»). La oxidación de glucosa aumenta de 4 a 8 veces la habitual, e igualmente se ve aumentada la actividad de membrana. La liberación del MIF requiere unas 24 horas a partir del contacto Ag-linfocito, lo que se comprueba por la inhibición de la migración de los monocitos. Los macrófagos activados aumentan su contenido en hidrolasas lisosómicas y este aumento de la actividad fagocitaria intervendrá directamente en la destrucción del antígeno y de los elementos citológicos o tisulares adyacentes.

SECUENCIA FACTORIAL LINFOCITARIA

«In vivo» como «in vitro», la hipersensibilidad de base celular es una reacción de dos células, en la cual, cuantitativamente, el tipo celular predominante es el macrófago, mientras que al linfocito le corresponde servir el papel informativo en su relación con el Ag. De alguna manera, aún desconocida, se pone en marcha una cadena de reacciones bioquímicas que llevan secuencialmente hasta la madurez del fenómeno (DAVID, 1972) (5).

Los «factores quimiotácticos», tanto el correspondiente a los macrófagos como a los polinucleares, moviliza un importante grupo de células que participan en la reacción. El MIF mantiene a los macrófagos en el lugar de la reacción, al mismo tiempo que aumenta su capacidad fagocitaria («macrophage activating factor») y metabólica.

La acción de los factores «linfotóxicos» (o «citotóxicos») crea numerosos problemas de interpretación, pues no está claro que su acción sobre las «células objetivo» sea específica.

Desde el punto de vista práctico, si los linfocitos sensibilizados por antígenos tumorales produjesen linfotoxinas que afectasen más fácilmente a las células tumorales que a otras células, ello podría tener gran importancia biológica y terapéutica.

El más profundo conocimiento de los «factores linfocitarios», su purificación y aislamiento, y la obtención de anticuerpos específicos para cada uno de ellos, permitirá conocer su auténtica acción fisiológica, y quizá, el conocer el proceso de la inmunidad, escalón a escalón, y con ello sus deficiencias y anormalidades secuenciales, y su repercusión sobre el fisiologismo y comportamiento del portador de cada anomalía. No puede ser excluida la posibilidad de que la aparición de tumores pueda implicar un fracaso específico en la producción de uno o más de los mediadores linfocitarios.

FACTOR DE TRANSFERENCIA

Con el descubrimiento por LANDSTEINER y CHASE (1942) (26), de que la hipersensibilidad de tipo retardado podía transferirse mediante los linfocitos de un animal sensibilizado a otro no sensible, se inicia una brillante etapa en el estudio del sistema inmune «timo-dependiente», y se comienza la investigación de los mediadores químicos de la hipersensibilidad de tipo retardado o «inmunidad de base celular». El «factor de transferencia» o «transfer factor» (TF), es uno de los mediadores químicos más importantes conocidos hasta el momento, tanto en el plano especulativo como en sus perspectivas prácticas de futuro.

El TF es una fracción dializable de peso molecular inferior a 10.000, que se inactiva a 56 °C en 30 min, y que no se inactiva por la tripsina, la DNA-asa o la RNA-asa. Reside en las células linfocitarias sensibilizadas de estirpe T, y su principal propiedad es la de convertir linfocitos normales (no sensibilizados), tanto «in vitro» como «in vivo» a un estado de respuesta específica para un determinado Ag.

Fue LAWRENCE (1955) (27) el primero en conseguir en el hombre la transferencia pasiva de un estado de hipersensibilidad retardada mediante la inyección de un extracto de linfocitos de personas sensibilizadas. La acción de este TF tendría una duración de 6 a 24 meses. Los extractos de linfocitos humanos obtenidos por congelación-descongelación, o por lisis osmótica, son tan efectivos en la transmisión de la hipersensibilidad como las propias células vivas («inmunidad adoptiva»).

Propiedades: El TF es una fracción subcelular que posiblemente se produce en los ribosomas. Es un polinucleótido de pm. entre 4.700 y 7.000, que contienen abundante RNA, y se inactiva difícilmente por la RNA-asa, tripsina, hidrolasas lisosómicas y DNA-asa (THOR, 1967) (45); (EDITORIAL, 1974) (9).

El TF es estable en los extractos leucocitarios, y su actividad no es afectada después de 8 a 10 horas de conservación a 25° a 37 °C, y se conserva indefinidamente, hasta 5 años, por lo menos, a — 20 °C (LAWRENCE, 1972) (29).

Es dializable, hidrosoluble y termolábil. El TF no es una inmunoglobulina, y no es inmunógeno en el conejo ni en el hombre. Parece ser un RNA de doble cadena, que actúa probablemente como un gen derrepresor específico, induciendo la producción de receptores antigénicos en los linfocitos, y según GOUST y MOULIAS (1973) (14), este TF soluble sería posiblemente un producto de degradación de un factor de transferencia no dializable, de pm. mucho más alto, de aproximadamente 15.000.

Actividad biológica: Al parecer, la transferencia de inmunidad celular se ha conseguido con el TF sólo en los primates.

La acción del TF es inmunológicamente específica, rechazando, por ejemplo, sólo el injerto relacionado y no los injertos no relacionados inmunológicamente, colocados sobre el mismo individuo receptor. Así, el TF solo, sin la intervención

de anticuerpos séricos, puede iniciar una serie de fenómenos secuenciales que lleven al rechazo de injerto.

Tanto «in vivo» como «in vitro», el TF confiere a una población de linfocitos no seleccionados la capacidad para responder específicamente a un Ag determinado, e inducir la proliferación clonal de dichos linfocitos.

Dos posibilidades pueden aceptarse para justificar la «magnificación biológica» de unas pocas moléculas de TF. O el TF liberado de unas pocas células linfocitarias «recluta» una gran población de linfocitos «no sensibilizados», o el TF es un vehículo para información inmunológica, pasando de célula a célula.

Según LAWRENCE (1972) (29), no se trataría de «reclutamiento», sino de la reproducción de las células inicialmente Ag-sensibles, que proliferan hasta constituir un clon. El TF puede actuar entonces como un derrepresor de unos pocos linfocitos específicos circulantes, conduciéndolos a responder a antígenos específicos por transformación y proliferación clonal.

La utilización del TF para transmitir hipersensibilidad retardada a individuos portadores de enfermedades en que este tipo de inmunidad está deprimida, como en la «sarcoidosis» y en la enfermedad de HODGKIN, muestra que en el primer caso es posible inducir una hipersensibilidad local pero nunca sistémica, y en el segundo ni siquiera es posible transferir la hipersensibilidad local. Ello indicaría la falta de células inmunocompetentes capaces de ser estimuladas específicamente por el TF.

La respuesta al TF en pacientes portadores de ciertos tipos de neoplasias varía con el grado de evolución del tumor y de la existencia de metástasis. En estos casos es posible transferir hipersensibilidad local pero no sistémica mediante linfocitos o TF. En algunos casos se consigue una débil reacción sistémica, de corta duración.

Si esta deficiencia inmune es debida al tumor, o si el tumor es una consecuencia primaria de ella, debe aún ser dilucidado.

Posibilidades terapéuticas: El TF es un nuevo principio inmunológico que puede proporcionar beneficios en situaciones clínicas tales como terapia anticancerosa o antimicótica, en la que los antibióticos han resultado ineficaces y la prognosis es muy grave. Hemos visto también que el TF ofrece una exquisita predilección y especificidad por los antígenos extraños de histocompatibilidad, por lo que las células tumorales podrían estar entre sus principales objetivos terapéuticos. En efecto, las últimas experiencias sugieren que un TF específico podría emplearse para rechazar tumores.

En caso de procesos malignos avanzados, con negativización de la reacción tuberculínica, es posible lograr la positivización mediante el TF.

Puesto que la sensibilización de un individuo a las células tumorales de otro no es deseable ni práctica «in vivo», es necesario recurrir a ciertos artificios que eviten cualquier riesgo de transmisión tumoral. Un recurso podría ser el sensibilizar linfocitos normales a antígenos tumorales «in vitro». La reciente disponibilidad de linfocitos normales cultivables en línea puede proporcionar la maquinaria para tal menester.

Otro recurso sería la inoculación de células tumorales humanas a monos antropoides, lo que podría ser una fuente de TF, que inyectado a enfermos de ese tumor maligno, provocase una destrucción electiva del parénquima tumoral, sin peligro para las células de los tejidos normales.

OETIGEN (1971) (34) ha tratado a cinco pacientes de cáncer de mama, sacando de ello dos importantes conclusiones: 1) la inocuidad del producto, aun a dosis muy repetidas y grandes; 2) la regresión parcial del tumor, al menos en un caso.

TUMORES LINFATICOS Y SISTEMAS INMUNES

Las enfermedades malignas del sistema linfático pueden interpretarse en ciertos casos como anormalidades de las células originarias o «stem cells» de cada una de las líneas evolutivas inmunológicas, los linfocitos B y T.

Las peculiares marcas de superficie de los linfocitos T y B hacen posible identificar las células implicadas en cada caso particular de tumores linfáticos (COOPER y LAWTON, 1974) (4).

En este sentido son muy interesantes las observaciones que demuestran que ciertos linfomas del ratón, de elevada incidencia en ciertas estirpes murinas, puede ser prevenido por la timectomía precoz de los ratones recién nacidos. Ello indica que los agentes desencadenantes de estos tumores linfáticos, sean químicos o víricos, sólo son eficaces sobre linfocitos timodependientes.

Algunos casos de leucemias linfáticas agudas, por ejemplo, parecen ser también de células linfocíticas T.

Por otra parte, algo similar ocurre con los linfocitos «B». En el pollo se ha descrito la inhibición de linfomas víricos «endémicos» mediante bursectomía precoz del pollo. El virus responsable de estos linfomas es capaz de replicarse en muchos tipos de células, pero sólo en los linfocitos B es capaz de inducir la «transformación» maligna.

Los linfomas de células B inducidos por virus en los pollos, semejan el linfoma de BURKITT en el hombre, una enfermedad maligna que también parece ser ocasionada por un virus, el virus de EPSTEIN-BARR.

Las proliferaciones malignas de células B acaecen en los distintos estadios de la diferenciación o maduración inmuno-relacionada. Así, los «mielomas» están caracterizados por el incontrolable crecimiento de las células plasmáticas maduras, mientras que las leucemias linfáticas crónicas y el linfoma de BURKITT implica a los linfocitos B. Estas dos células, los pequeños linfocitos B vírgenes y las células plasmáticas representan, respectivamente, el comienzo y el fin del proceso de diferenciación y maduración del linfocito de estirpe B (LERNER y DIXON, 1973) (30).

La «macroglobulinemia» de WALDENSTROM representa una acumulación de células de transición de linfocitos B iniciales a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas.

Se sabe, desde hace tiempo, que cuando las células plasmáticas tumorales de ratón se cultivan, algunas de las células espontáneamente pierden su capacidad de sintetizar las cadenas pesadas de la molécula de inmunoglobulina. La pérdida de la síntesis de las cadenas ligeras podría ser una mutación letal, y en consecuencia, no ser observada.

Parece lógico admitir que en el caso de los tumores linfocitarios de origen vírico, el virus induce la transformación tumoral durante la diferenciación «clonal» de los linfocitos, interrumpiendo el normal proceso de expresión genética de producción de anticuerpos, desde la IgM a la IgG, pues todos los tumores linfocitarios producen invariablemente IgM, sea cual fuere su localización en el organismo (COOPER y LAWTON, 1974) (4).

El juego de los sistemas linfocitarios B y T es, pues, de especial interés en la investigación del cáncer.

Las «malignopatías» linforreticulares, entre las más frecuentes de la patología tumoral humana, tienen lugar frecuentemente junto con síndromes de deficiencia inmunológica y enfermedades autoinmunes, como ocurre con las leucemias linfáticas, el linfosarcoma, la enfermedad de HODGKIN y el sarcoma de células reticulares.

Inversamente, sobre ciertas anomalías inmunogénicas suelen incidir trastornos de tipo tumoral. Así, en el síndrome de BRUTON es frecuente la muerte por leucemia linfática aguda.

Algunos pacientes de «ataxia-telangiectasia» mueren por malignopatías linforreticulares.

Así, pues, parece admisible suponer que el mismo trastorno o defecto de las células linforreticulares que condicionan este trastorno predispone al paciente a la malignización de estas células.

Según GOOD (1972) (13) la idea fundamental es que cuatro factores mayores deben operar juntos para la iniciación de las neoplasias linforreticulares:

- 1) Un agente oncogénico, probablemente un virus.
- 2) Susceptibilidad genética, probablemente relacionada con los receptores celulares.
- 3) Una población de células inmaduras que pueden ser inducidas a proliferar y hacerse malignas.
- 4) Un ambiente apropiado, frecuentemente atribuido a hormonas.

Una leucemia no es en realidad un incremento de la multiplicación de los leucocitos, sino una falta de maduración de los mismos y su acumulación. Una amplia proporción de pacientes que tienen leucemia linfática crónica, también tienen hipogammaglobulinemia.

INMUNOTOLERANCIA Y CANCER

Como dice WAKSMAN (1972) (48), está completamente establecido en estudios sobre animales, que muchos tumores inducidos por virus persisten y crecen por la inducción de una «tolerancia inmunológica» específica.

En este sentido, si el problema de la terapéutica para las enfermedades autoinmunes es el restablecer la «tolerancia» que ha sido espontáneamente abolida, en el caso del cáncer, el tratamiento puede ser el terminar con la tolerancia que se ha desarrollado espontáneamente.

Muchos investigadores, entre ellos WEIGLE (1972) (49), han sugerido recientemente que los tumores pueden originarse como resultado del fracaso del mecanismo inmune para reconocer los nuevos determinantes antigénicos sobre las células neoplásicas. Si esta hipótesis es cierta, podría ser posible terminar con el «estado tolerante» mediante ciertos recursos inmunológicos, tal como el inmunizar a los enfermos con membranas o fragmentos de membranas de células tumorales.

La terminación artificial de la «tolerancia» podría conducir, pues, a la prevención o la regresión del cáncer.

Sin embargo, existen ciertos problemas biológicos y técnicos en el control de la «tolerancia», bien en el sentido de inducirla, como en el caso de los injertos, bien en anularla, en el caso de los tumores o de las enfermedades autoinmunes.

El fenómeno de la «facilitación» y el proceso de la «inmunoselección», en el caso de los tumores, se encuentran en el fondo del problema, como tendremos ocasión de analizar detenidamente.

INMUNOTOLERANCIA

En torno a la «inmunotolerancia» existen diversas definiciones que han ido matizándose a lo largo del tiempo.

Hoy se define como *autotolerancia* el antiguo «horror autotoxicus» de ERLICH (1900) (12), mecanismo por el cual el organismo no responde a sus propios antígenos, mientras que lo hace a un número ilimitado de antígenos extraños. El fracaso de la «autotolerancia» conduce a la enfermedad autoinmune.

Se denomina *pseudotolerancia* a la antigua «parálisis inmunitaria», la cual tiene lugar cuando se inmuniza con una excesiva cantidad de Ag. En este caso, la pro-

ducción de anticuerpos quedaría enmascarada por el exceso de Ag, que se combina sistemáticamente con él.

La *tolerancia verdadera* o estado de «no respuesta específica», cuando bajo ciertas condiciones experimentales o naturales, un Ag extraño es considerado por el organismo como un antígeno propio, perdiendo así su acción de «inmunógeno», y actuando como un «tolerógeno».

Por «tolerógeno» debemos entender un «antígeno» que existe bajo una forma, o que actúa bajo unas ciertas condiciones, de tal manera que induce al mecanismo inmune a ser «no reactivo» al mismo, no ocasionando ningún tipo de inmunidad. Por tanto, es el concepto opuesto a «inmunógeno».

La «tolerancia», igualmente, es específica para el «tolerógeno» que la induce, como lo es el «inmunógeno» que provoca una respuesta positiva.

El «tolerógeno» parece causar la eliminación de los receptores específicos de los linfocitos, o su bloqueo funcional.

Por *inmunosupresión* se entiende la supresión o la depresión artificial de la respuesta inmune en general, en un huésped inmunológicamente normal y competente.

La diferencia fundamental entre «tolerancia» e «inmunosupresión» está en la especificidad de la «no respuesta» a un «tolerógeno», en el caso de la «tolerancia», y la falta o disminución de la respuesta inmune con carácter general, sin selectividad ni especificidad para un «inmunógeno» determinado, en el caso de la «inmunosupresión».

INDUCCION DE LA TOLERANCIA

Es uno de los objetivos inmediatos de la ciencia inmunológica. El control específico de la «tolerancia» supone, entre otras posibilidades, el disponer de recursos frente al rechazo de injertos y a la proliferación de células tumorales.

El desconocimiento actual sobre la intimidad del mecanismo tolerante no nos permite dar normas generales.

Más importante para nosotros, al tratar de la inmunidad en los procesos tumorales, es el conocer o investigar los mecanismos de «terminación de la tolerancia», lo cual nos permitiría controlar específicamente el crecimiento de los tumores malignos.

Antes de abordar este problema, estudiaremos una faceta muy especial de la «inmunotolerancia», que referida a las células tumorales, recibe el nombre de «facilitación inmunológica».

FACILITACION INMUNOLOGICA

El concepto de «facilitación inmunológica» surge hace unos 30 años en el trabajo de CASEY, en el que denominaba «efecto XYZ» a la capacidad de los anticuerpos humorales para proteger células trasplantadas, permitiéndolas crecer así en huéspedes antigénicamente extraños. Esta idea fue desarrollada y perfeccionada por KALISS (1958) (24); (1962) (25), quien introduce el término «immunologic enhancement» («facilitación inmunológica»).

La «facilitación inmunológica» es, pues, un fenómeno de tolerancia inmune inducida por anticuerpos.

La participación de los anticuerpos séricos frente a antígenos tumorales como posibles inhibidores de las células malignas, tanto en el hombre como en los animales, ha sido objeto preferente de investigación desde los primeros momentos, antes de descubrirse la importancia de la inmunidad de base celular en el rechazo de injertos tumorales.

Ciertamente, los anticuerpos humorales están ligados en alguna forma a la inmunidad tumoral, pero su comportamiento es desconcertante.

Si un animal receptor se inmuniza previamente mediante inyecciones de tejido tumoral muerto, de tal forma que produzca anticuerpos humorales frente a estos antígenos, un posterior trasplante de células tumorales vivas no es rechazado rápidamente, como sería de esperar, sino que crece realmente mejor y durante más tiempo, a veces incluso permanentemente, mientras que dicho injerto, sin preparación inmunológica previa, sería rechazado sistemáticamente por un animal de la misma especie. Esta es la denominada reacción de «facilitación», de «acrecimiento» o «immunological enhancement».

Se interpreta este anómalo comportamiento inmunológico como el bloqueo de los antígenos de superficie de las células cancerosas por los anticuerpos circulantes, lo que impediría la «sensibilización» de los linfocitos comisionados («bloqueo eferente»), o la llegada de los antígenos celulares a los linfocitos «sensibilizados» («bloqueo aferente»).

En cualquier caso, como el contacto de los linfocitos y los antígenos de superficie de las células cancerosas es necesario para poner en marcha los mecanismos liberadores de «linfoquinas», el bloqueo de estos nuevos antígenos de superficie impedirá la destrucción celular (HUMPHREY y WHITE, 1972) (22).

Las observaciones «in vivo» reseñadas anteriormente y los interesantes trabajos efectuados «in vitro» por HELLSTROM y HELLSTROM (1972) (17), permiten estudiar el efecto de los «linfocitos sensibilizados» y de los anticuerpos humorales frente a las células tumorales.

La experiencia asienta sobre la observación de que el «papiloma de SHOPE» del conejo, producido por un virus DNA, puede seguir dos caminos pronósticos distintos: o evoluciona hacia la malignización hasta carcinoma y muerte del animal o, por el contrario, se produce la regresión completa. Estas dos posibilidades opuestas, sugiere que el huésped es quien condiciona la forma evolutiva.

De esta manera, si el DNA infeccioso del virus de SHOPE es inyectado a animales con papilomas evolutivos persistentes («persistor»), se inducen nuevos papilomas. Por el contrario, si el DNA se inyecta a animales con papilomas regresivos («regresor»), no se inducen nuevos tumores.

El factor o factores del huésped, que inducen la evolución del papiloma hacia la regresión o la malignidad, puede ser puesto de manifiesto experimentalmente en el suero de conejos afectados de «papiloma de SHOPE», analizando a este respecto el comportamiento de los linfocitos y los anticuerpos séricos de animales «persistor» y «regresor» en sus diversas combinaciones, sobre cultivos celulares de «papiloma persistente», mediante la técnica de «inhibición de colonias celulares en cultivo», puesta a punto por HELLSTROM y HELLSTROM (1970) (16).

En estas experiencias se comprueba que las células de «papiloma» persistente en cultivo no son inhibidas en su crecimiento por la adición al medio de suero de conejo «persistor», tanto en el caso de acompañarse de linfocitos «persistor» o «regresor».

Por el contrario, en todas las combinaciones en que se encuentra presente «suero regresor», sea con linfocitos «persistor» o «regresor», se produce la inhibición del crecimiento de las células tumorales papilomatosas.

De todo ello se deduce, que en el suero de los animales «persistor» existe algún factor que protege a las células tumorales de la acción de los linfocitos sensibilizados, y facilita el crecimiento de las mismas. La investigación ulterior demuestra que este factor bloqueante se encuentra en la fracción 75 del suero, y puede ser equiparado, o semejante, a un anticuerpo sérico.

HELLSTROM, HELLSTROM y PIERCE (1968a, b) (18) (19) han estudiado este fenómeno también en el hombre, tomando como modelo el «neuroblastoma» del niño,

en el que se dan circunstancias análogas a las del «papiloma», ya que algunos «neuroblastomas» curan espontáneamente, mientras que otros conducen a la muerte.

Los linfocitos de niños con «neuroblastoma» son capaces de matar a las células tumorales propias y a las de otros niños con «neuroblastoma». Igual acción tienen los linfocitos de niños curados de esta enfermedad. Esta propiedad la muestran también los linfocitos de la madre y de los hermanos del niño enfermo.

Ello parece indicar que un virus puede estar asociado—aunque no necesariamente como causa—con los neuroblastomas humanos.

Tanto en el caso del «neuroblastoma» humano, como en los carcinomas de colon y pulmón, como en el retinoblastoma, se han demostrado anticuerpos bloqueantes de «facilitación».

HIPOTESIS DE LA FACILITACION

Varias teorías han sido sugeridas para explicar el fenómeno de la «facilitación».

La denominada hipótesis «sneaking-through» o del «bajo rendimiento», que propone que en algún momento de la respuesta inmune del huésped no puede seguirse el ritmo entre la rapidez de replicación y reclutamiento de linfocitos sensibilizados, y la rapidez de replicación de las células tumorales.

Otra teoría sería la del «bloqueo aferente» y la del «bloqueo eferente», ya comentada en el caso de la inmunotolerancia.

O la existencia de una completa tolerancia inmunológica en los enfermos humanos para sus antígenos tumorales, que aun existiendo, podrían estar enmascarados «in vivo», y sólo mostrase «in vitro», después de las manipulaciones previas a los cultivos celulares.

En otros casos, la «facilitación» estaría condicionada por una inmunosupresión terapéutica (suero antilinfocítico, citostáticos, radiaciones, etc.). En estos casos el crecimiento del tumor se «facilitaría» por depleción de linfocitos sensibilizados.

Finalmente, podría invocarse también a este respecto el fenómeno de la «inmunoselección».

INMUNOSELECCION

La formación y progreso de un tumor sugiere que las defensas del huésped han sido inadecuadas. Un agente oncogénico, por ejemplo, un virus, y los nuevos antígenos que él induce en las células tumorales han fracasado en alertar a las defensas inmunológicas del huésped, han burlado la «vigilancia inmune».

¿Cómo puede llegarse a este fracaso? Cabe la posibilidad de que en el proceso de transformación tumoral por medio de un virus, sean afectadas varias células al mismo tiempo. Esta población de células transformadas será controlada por la «vigilancia inmune», de tal forma que las que expresan «antígenos de trasplantes específicos de tumor» más acentuados serán destruidas por el sistema inmune «linfocito-linfoquinas-macrófagos», mientras que aquellas cuyos antígenos de superficie sean gradualmente más similares a los antígenos de las células normales, mantendrán su crecimiento y proliferación. Este fenómeno sería el proceso de «inmunoselección».

Parece razonable pensar que el crecimiento de un tumor se debe a la eventualidad de que un virus exprese incompletamente su material genético a través de su célula huésped. Cuando los genes que codifican antígenos de superficie no son expresados fenotípicamente, la célula tumoral no es afectada por la «vigilancia inmune» (LERNER y DIXON, 1973) (30).

Desde el punto de vista del tumor, esta selección sería una situación ideal de parasitismo, puesto que permanecería camuflado ante la «vigilancia inmune»,

mientras que su actividad tumoral terminaría por afectar gravemente al huésped, sin siquiera haber sido identificado por éste.

CONTROL DE LA FACILITACION

Como señalábamos anteriormente, en el caso de la terapéutica inmune de los tumores, uno de los recursos sería terminar con la «tolerancia», o lo que es lo mismo, bloquear la «facilitación».

La inducción de la inmunidad de base celular, tan implicada en el control de los tumores, en un individuo específicamente «tolerante», puede enfocarse desde varios puntos o métodos técnicos, de los cuales los más significativos serían:

Estimulación inespecífica de la hipersensibilidad de tipo retardado, mediante la reiteración de un antígeno especialmente cualificado en la inducción de inmunidad de base celular, como son los bacilos tuberculosos, representados en nuestro caso por la vacuna BCG.

En efecto, hace bastantes años se demostró que el estímulo inespecífico de la BCG incrementaba la reactividad inmunológica de los ratones a los antígenos débiles de histocompatibilidad, y en ciertos casos alargaba el período de latencia para los tumores inducidos químicamente. Este método se utiliza con cierta frecuencia para el tratamiento de tumores, normalmente después de la exéresis quirúrgica de los mismos.

Otra posibilidad sería la administración de anticuerpos «no bloqueantes» «in vivo», lo que puede tener cierto valor terapéutico. Ratones trasplantados con sarcomas «singénicos» inducidos por metilcolantreno desarrollan inmunidad celular y «anticuerpos bloqueantes», dentro de la semana que sigue al trasplante. La aparición de Acs. «bloqueantes» precede al desarrollo del tumor palpable. En algunos animales en que se trasplantan pequeñas dosis de tumores singénicos inducidos por metilcolantreno se produce el rechazo, encontrándose inmunidad celular pero no anticuerpos bloqueantes.

La mezcla de suero de ratones «regresor» y «persistor» frente al «sarcoma de MOLONEY», en cantidades progresivamente crecientes de suero «regresor», disminuye paralelamente el efecto «bloqueante» del último, probablemente porque ambos tipos de anticuerpos tienen afinidad por los mismos antígenos de las células «objetivo».

HELLSTROM, HELLSTROM y PIERCE (1969) (20) han encontrado que ratones inyectados con el virus del «sarcoma de MOLONEY», presentan hacia los 30 días de la inoculación anticuerpos bloqueantes, al mismo tiempo que sus tumores están en crecimiento activo. Esto no ocurre así cuando los tumores están en regresión. Los animales «regresor» no contienen anticuerpos bloqueantes, sino factores linfocitarios.

Todos estos ejemplos experimentales sugieren que la interferencia con la formación y acción de Acs. bloqueantes «in vivo», puede ser útil terapéuticamente, especialmente después de la exéresis quirúrgica del tumor.

CONCLUSIONES

Hemos procurado en esta visión panorámica el recorrer el camino ontogénico de los sistemas inmunes, desde la «stem cell» hasta la madurez de los mecanismos efectores de la inmunidad, y sus consecuencias. En cada uno de los estadios de evolución el propio sistema inmune puede ser objeto de trastornos tumorales, o facilitar las alteraciones neoplásicas de otros sistemas, tejidos o células.

Al iniciar este discurso hablábamos de «luminosos horizontes» al relacionar la inmunidad con la producción de tumores, por cuanto el mismo fenómeno podía darnos la clave del control de las neoplasias.

Al terminarlo creemos que esos horizontes siguen abiertos, insinuantes y plenos de sorpresas e incentivos, pero tal vez debamos recalcar, para satisfacción del pragmatismo médico, que muchos son los objetivos reales, prácticos, que hemos alcanzado en esta conquista de la salud, como etapas previas antes de la utópica conquista de la plena biología de nuestro horizonte.

He dicho.

BIBLIOGRAFIA

1. BRUTON, O. C.: Agammaglobulinemia.—*Pediatrics*, 9, 722, 1952.
2. BURNET, F. M.: Cellular immunology.—Cambridge Univ. Press, 1970.
3. BURKITT, D.: A sarcoma involving the jaws in african children.—*Brit. J. Surg.*, 46, 197, 218, 1958.
4. COOPER, M. D., y LAWTON, A. L.: The development of the immune system.—*Sc. American*, 231, 5, 58-72, 1974.
5. DAVID, J. R.: Lymphocytic factors in cellular hypersensitivity.—in: GOOD y FISHER: *Immunobiology*, Chapt., 15, pp. 146-156, Sinauer Ass. Inc., Pub. Stamford, Cnn., 3th edit., 1972.
6. DOERR, R.: Las células de los tumores.—in: *Los antígenos*, pp. 262-277.—Ed. Rev. Occidente, Madrid, 1952.
7. DULBECCO, R.: The induction of cancer by viruses.—*Sc. Emer.*, 216, 28, 1967.
8. DULBECCO, R., y GINSBERT, H. S.: Tumor viruses.—in: DAVIS/DULBECCO/EISEN/GINSBERT/WOOD. *Microbiology*, Chapt. 63, pp. 1417-1449. Harper and Row, Publ., Hagerstown, Maryland, 1973.
9. EDITORIAL: Factor de transferencia.—*Publicaciones Científicas Alter*, 16, 6, 158-163, 1974.
10. ELLERMANN, V., y BANG, O.: Experimentelle Leukämie bei Hühnern.—*Zbl. Bak., I. Abt. Orig.*, 46, 595, 1908.
11. EPSTEIN, M. A.; ACHONG, B. G., y BARR, Y.: *Lancet*, 1, 702, 1964.
12. ERHLICH, P.: On immunity with special reference to cell life.—*Proc. Roy. Soc. London*, 66, 424, 1900.
13. GOOD, R. A.: Disorders of the immune system.—in: R. A. GOOD y D. W. FISHER: *Immunobiology*, Chapt. 1, pp. 3-17.—Sinauer Ass. Inc., Stamford, Cnn., 1972.
14. GOUST, J. M., y MOULIAS, R.: Les facteurs de transfert de l'immunité à médiation cellulaire.—*Rev. Prat.*, 23, 53 bis, 13-19, 1973.
15. GOWANS, J. L.: Lymphocytes.—*Harvey Lect. ser.*, 64, 87, 1970.
16. HELLSTROM, K. E., y HELLSTROM, I.: Immunological enhancement as studied by cell culture techniques.—*Ann. Rev. Microbiol.*, 24, 373, 1970.
17. HELLSTROM, K. E., y HELLSTROM, I.: Immunological defense against cancer.—in: R. A. GOOD y D. W. FISHER: *Immunobiology*, Chapt. 21, pp. 209-220.—Sinauer Ass. Inc. Publ. Stamford, Connecticut, 3th edit., 1972.
18. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K. E., y PIERCE, G. E.: Demonstration of cell-bound and humoral immunity against neuroblastoma cells.—*Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 60, 1231, 1968.
19. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K. E., y PIERCE, G. E.: Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms.—*Nature*, 220, 1352, 1968.
20. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K. E., y PIERCE, G. E.: Studies on immunity to autochthonous mouse tumors.—*Transpl. Proc.*, 1, 90, 1969.
21. HUME, D. M.: Organ transplants and immunity.—in: R. A. GOOD y D. W. FISHER: *Immunobiology*, Chapt. 19, pp. 185-194.—Sinauer Ass. Inc. Stamford, Cnn., 1972.
22. HUMPHREY, J. H., y WHITE, R. G.: Aspectos inmunológicos del cáncer.—en: *Inmunología Médica*, cap. XIV, pp. 609-630.—Ed. Toray, Barcelona, 1972.
23. JERNE, N. K.: The immune system.—*Sc. Amer.* 229, 1, 52-60, 1973.
24. KALISS, N.: Immunological enhancement of tumor homografts in mice. A review.—*Cancer Res.*, 18, 992, 1958.
25. KALISS, N.: The elements of immunologic enhancement. A consideration mechanisms.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 101, 64, 1962.
26. LANDSTEINER, K., y CHASE, M. W.: Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 49, 688, 1942.

27. LAWRENCE, H. S.: The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes.—*J. Clin. inves.*, 34, 219, 1955.
28. LAWRENCE, H. S.: Transfer factor.—*Adv. Immunol.*, 11, 195, 1969.
29. LAWRENCE, H. S.: Transfer factor and cellular immunity.—in: R. A. GOOD y D. W. FISHER: *Immunobiology*, Chapt. 11, pp. 104-114.—Sinauer Ass. Inc. Stamford, Conn., 1972.
30. LERNER, R. A., y DIXON, F. J.: The human lymphocyte as an experimental animal.—*Scient. Amer.*, 228, 6, 82-91, 1973.
31. MEDAWAR, P. B.: The uniqueness of the individual.—Basic Books Inc., 1957.
32. MEDAWAR, P. B.: The immunology of transplantation.—The Harvey Lectures, ser LII, 144 (1956-1957). Academic Press, 1958.
33. OBERLING, CH.: Krebs, Das Rätsel seiner Entstehung.—Rowohlts Deutsche Enzyklopädie, Bd. 93, Hanburg, 1959.
34. OETTGEN, H.: Effects of transfer factor in cancer patients.—*J. Clin. invest.*, 50, 6, 71a, 1971.
35. RAPP, F.: Viruses and neoplasms.—*Hospital Practice*, 49, 1971.
36. REISFELD, R. A., y KAHAN, B. D.: Markers of biological individuality.—*Sci. Am.*, 226, 6, 28-37, 1972.
37. RICH, A. R., y LEWIS, M. R.: The nature of allergy in tuberculosis as revealed by tissue culture studies.—*Bull. J. Hopkins Hosp.*, 50, 115, 1932.
38. ROUS, P.: A transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl).—*J. exp. Med.*, 12, 695, 1910.
39. SCHULTZ, H.: Tumores por virus.—*D. M. M. (ed. española)*, 10, 701-708, 1970.
40. SMITH, R. T., y LANDY, M.: Immune Surveillance.—Academic Press, N. Y. 1971.
41. SNELL, G. D.: The H-2 locus of the mouse. Comparative genetics and polymorphism.—*Fol. Biol. (Praha)*, 14, 335, 1968.
42. STARZL, T. E.: The current status of liver transplantation.—in: R. A. GOOD y D. W. FISHER: *Immunobiology*, Capt. 20, pp. 195-208.—Sinauer Ass. Inc. Stamford, 1972.
43. STEWART, S. E.; EDDY, B. E.; GOCHENOUR, A. M.; BORGESE, N. G., y GRUBBS, G. E.: The induction of neoplasms with a substance released from mouse tumors by tissue culture.—*Virology*, 3, 380-400, 1957.
44. SWEET, B. H., e HILLEMANN, M.: The vacuolating virus SV40.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 105, 420-427, 1960.
45. THOR, D. E.: Delayed hipersensitivity in man: a correlate in vitro and transfer by RNA extract.—*Science*, 157, 1567, 1967.
46. TRENTIN, J. J.; YABE, Y., y TAYLOR, G.: The quest for human cancer viruses.—*Science*, 137, 835, 1962.
47. UHR, J. W.: The membranes of lymphocytes.—*Hospital Practice*, 10, 3, 113-119, 1975.
48. WAKSMAN, B. H.: Delayed hipersensitivity: Immunologic and clinical aspects.—in: GOOD y FISHER eds: *Immunobiology*, Chapt. 3, pp. 28-36, Sinauer, Stamford, 1972.
49. WEIGLE, W. O.: Immunologic unresponsiveness.—in: GOOD y FISHER: *Immunobiology*, Chapt. 13, pp. 123-134.—Sinauer, Stamford, 1972.

DISCURSO CONTESTACION

del Académico numerario

EXCMO. SR. PROF. DR. D. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJON

de la Real Academia de Medicina de Bilbao

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.