

# Progreso de la Investigación sobre el Cáncer

Por

Henry G. Huxley, M. D. \*

Aunque el cáncer ha estado presente en toda la historia de la humanidad, las antiguas enseñanzas con respecto a la enfermedad, influenciadas por misticismos y mitología, afectaron todo el conocimiento médico y, en particular, pusieron trabas a un verdadero progreso en el campo de la investigación sobre el cáncer.

Con la introducción del microscopio, se comenzaron a analizar las enfermedades desde el punto de vista de grupos de células individuales que componían los órganos y sistemas del cuerpo en lugar de los Cuatro Humores míticos que, en la Edad Media, se creyó determinaban el proceso y origen de las enfermedades por sus proporciones.

El descubrimiento de la célula como unidad de la materia viviente produjo un nuevo concepto. En el campo del cáncer se descubrió que el tejido canceroso está siempre compuesto de células vivas y que estas células cancerosas se derivaban originalmente de células normales del cuerpo. El uso original del método científico moderno de estudio del cáncer se concentró en las diversas estructuras del mismo. Este período sirvió como base para la clasificación de los diferentes tipos de tumores y su relación con los tipos de células normales y estableció seguros de diagnóstico histológico y determinación del grado de malignidad. El presente período de investigación de la etiología del cáncer se concentra en la conducta funcional y origen del cáncer.

La teoría celular de Virchow fue acertada al asumir que todas las células cancerosas procedían de células. En la aplicación

---

\* Research Foundation, Inc., Washington, D. C.

de esta teoría al cáncer, se implica que todas las células cancerosas se derivan de otras células cancerosas.

Dr. Cornelius Rhoads afirma que la célula cancerosa en sí satisface el postulado de Koch ya que se pueden cultivar células de la enfermedad en cultivo, y al ser inoculado este cultivo a un animal susceptible, resulta un tumor. Esta hipótesis, sin embargo, no dio una contestación a la etiología del cáncer, sino que constituyó solamente un trasplante feliz de tejido. Frank Horsfall, Jr., su sucesor en Sloane-Kettering. Cree que la célula cancerosa proporciona todos los datos esenciales para probar que las características queden ser heredadas. Nuevamente, su forma de pensar, aunque de significado en el estudio del cáncer, no descubre la causa real del mismo.

El segundo período en la investigación del cáncer comenzó aproximadamente a principios del siglo XX. Al comienzo, los pioneros en la investigación del cáncer quedaron impresionados por la similitud entre el rápido crecimiento del cáncer y el desarrollo del embrión intrauterino. Ello hizo que Dr. A. F. A. King, antiguo Profesor de Obstetricia de la George Washington University propusiese la teoría de que los espermatozoos eran ubicuos y al unirse a las diferentes células de tejidos causaban diferentes tipos de cáncer. La propuesta de reposos celulares hecha por Cohnheim pareció bastante plausible debido al hecho de que los cánceres siguen frecuentemente a teratomas.

La actividad biológica depende últimamente de los cambios químicos dentro del tejido. Por ello se creyó que la reacción química del crecimiento del cáncer pudiera diferir de la reacción normal. Sin embargo, después de años de laboriosa investigación, se descubrió que todos los constituyentes químicos estaban presentes en el tejido canceroso. Tampoco se obtuvo éxito invirtiendo el análisis tratando de descubrir si algunas sustancias presentes en el tejido canceroso estaban ausentes en el tejido normal. De cualquier modo, tales cambios parecían ser resultados más que causas.

Se hicieron otros intentos para determinar si había algunas diferencias en la cantidad de los diversos constituyentes pero aunque se encontraron algunas, éstas ni fueron marcadas ni consistentes y ninguna de ellas fue factor causal.

Warburg, en Alemania, hace aproximadamente 25 años, trató de dar solución al problema partiendo de la base de reacciones químicas dentro de las células más bien que desde el punto de vista de diferencias en la composición química. Warburg declaró

que mientras que los tejidos normales obtenían energía principalmente mediante respiración, con solo una glicólisis limitada, los tejidos cancerosos usaban la glicólisis debido a un proceso respiratorio débil, deficiente o dañado.

Se han estudiado los diferentes sistemas de enzimas comparando cada tejido normal con su tipo típico canceroso y, aunque hay similitudes y diferencias, el patrón del enzima de cada célula normal se asemeja a un tipo de célula tumoral más que a otras células normales. Aunque las células más malignas presentan mayores diferencias, este resultado depende también del hecho de si las células son más especializadas, o de si desempeñan solamente funciones básicas. Cuando más básico es el tipo, tanto más se asemejan los tumores entre sí en comparación con las diferencias existentes entre los diferentes tejidos normales.

En el estudio celular del cáncer se descubrió que todas las células cancerosas se derivaban originalmente de células normales del cuerpo. Los estudios microscópicos trajeron a la luz la existencia de bacterias y se encontró que muchas de estas eran responsables de enfermedad en el hombre. Se demostró que enfermedades tales como la fiebre tifoidea, la tuberculosis antrax y la lepra eran atribuibles a gérmenes específicos. Por consiguiente se esperaba que todas las enfermedades, incluyendo el cáncer, serían finalmente atribuidas a origen bacterial.

Con el desarrollo de los antisueros y antitoxinas para el tratamiento de muchas de estas enfermedades microbiales, la posibilidad de encontrar remedios específicos similares para el cáncer pareció más factible.

Después de emplear tiempo y esfuerzo considerable, incluyendo la investigación de innumerables teorías falsas, se llegó finalmente a la conclusión de que el proceso canceroso difería de las respuestas inflamatorias características de la defensa del cuerpo contra los gérmenes. Se imaginó, ya que no se podría demostrar la presencia de las bacterias mediante examen microscópico directo, que o bien éstas eran demasiado escasas o demasiado pequeñas para ser detectadas. Se explicó la imposibilidad de cultivar gérmenes cancerosos por medios artificiales asumiendo que estos gérmenes eran demasiado delicados o sensitivos para crecer fuera del cuerpo. Igualmente, al no producirse la enfermedad inyectando tejidos cancerosos a animales de laboratorio, se sugirió que las supuestas bacterias no podían ser transferidas a animales.

---

La transferencia de cáncer de un animal a otro de la misma especie sólo probó la factibilidad de transferir tejidos vivos ya que el tumor recién desarrollado continuaba después siendo idéntico en estructura y conducta al usado para la inducción. Aunque muchos científicos pensaron que este tipo de transferencia se debió en realidad a que las células cancerosas vivas continuaban viviendo y proliferando en el nuevo huésped de adquirir un nuevo suministro de sangre de dicho huésped. El tumor recién inducido es, en realidad, no un nuevo tumor, sino simplemente la continuación del crecimiento de las células tumorales originalmente inyectadas, o una metástasis artificial en otro animal.

Se creía entonces, debido a que la identidad de la estructura del tumor y su conducta eran idénticas a las del crecimiento original, que la calidad de tumor una vez adquirida anteriormente por la célula era inmutable. El crecimiento subsiguiente era una multiplicación de las células cancerosas existentes y no una conversión cancerosa de las células normales circundantes.

El resultado más sorprendente experimentado en los cultivos de tejidos fue que, aunque se podían diferenciar las células tumorales de las células normales, había sin embargo todavía una similitud considerable. Su conducta en la reinoculación a animales apropiados demostró la permanencia de potencial maligno.

Al no poderse transplantar con éxito tumores a animales de otras especies, se concluyó erróneamente que había alguna inmunidad presente y que posiblemente este tipo de inmunidad podría desarrollarse en un animal de la misma especie. Esta conclusión sólo resultó acertada en el sentido de que podría desarrollarse una inmunidad contra tumores transplantados pero no contra el desarrollo de tumores naturales.

Estos resultados se asemejan a los que se encuentran en los injertos cutáneos; es decir, raramente se obtiene éxito en un injerto de un individuo a otro, pero sí es posible efectuar felizmente un injerto de una parte del cuerpo a otra del mismo individuo. Aunque el tejido tumoral es menos exigente y los injertos prenden por lo general si no existen grandes diferencias genéticas, se debe comprender que aunque se tolere el injerto, éste no es aceptado realmente como si fuese parte del sistema. Por esta razón es comprensible la regresión frecuente subsiguiente de tales tumores transplantados que ocurre en ciertos casos.

No se puede considerar al fenómeno de la inmunidad en el transplante de cáncer como una protección contra tumores natu-

rales en la forma en que se desarrolla la inmunidad bacteriana ya que las células primarias tumorales, al contrario que un organismo invasor, son parte genética del huésped en que se presentan.

Se debe dirigir la búsqueda de la causa del cáncer hacia la localización de un agente que pueda o no incorporarse al material genético de la célula, pero que sea autoduplicador al mismo tiempo como la célula. El hecho de que no se haya obtenido éxito hasta ahora no quiere decir que no se deban emprender nuevas investigaciones.

Existe la posibilidad de que alguna sustancia específica o no específica en el tejido canceroso pueda estar presente inhibiendo el aislamiento del microorganismo ya que hay dificultad en cultivar cualquier organismo del tejido canceroso. Aunque los extractos de suero aumentan algún crecimiento bacterial, pueden, sin embargo, impedir el crecimiento de otros. Este hecho fue sugerido por Erwin F. Smith, en su trabajo sobre aislamiento del *Bacillus tumefaciens* de la agalla coronaria de plantas.(3). Se investigaron dos procedimientos para probar esta posibilidad.

En la primera prueba se usaron pequeños fragmentos de tejido tumoral con objeto de reducir al mínimo las sustancias inhibidoras y se trataron con alcohol para precipitar ciertos factores que se encontraron presentes en las reacciones de las plantas y animales a los agentes bacteriales. (1) Se encontró que las fracciones solubles en alcohol contenían ciertas sustancias sensibilizadoras mientras que las fracciones insolubles en alcohol contenían sustancias inhibidoras.

El segundo método consistió en inyectar tinte en el tallo hueco de la hoja de una planta de ricino ya que las plantas pueden absorber agentes extraños en su circulación. Las bacterias vivas pueden también ser introducidas y recuperadas de la planta injertada. Se inyectó un extracto de tejido canceroso en una planta de ricino y como consecuencia aparecieron manchas en las hojas inyectadas.

Mediante estos métodos, varios bacteriólogos destacados, entre los cuales se encontraron S. A. Goldberg del Presbyterian Hospital, Newark N. J. Ruth Gordon de Rutgers University, C. F. Robinow de la University of Western Ontario, Erich Semenzitz de Innsbruck, Alemania, y C. B. van Niel de la Hopkins Marine Station, Pacific Grove, California, identificaron al bacilo más frecuentemente aislado de los diversos tejidos cancerosos como *B. cereus*.

---

El método de identificación más satisfactorio fue el cultivo vivo y un estudio de la organización colonial. (2).

En la identificación de cultivos se usó un tipo de medio no rico para obtener un crecimiento extenso y de poco espesor. Se vació el medio sobre placas inclinadas y estaba compuesto de 1% de agar de peptona. Este medio, al ser claro, facilitó la identificación invirtiendo las placas y usando una magnificación de 600 que se obtuvo mediante un objetivo de 40 y un ocular de 15.

Los cultivos del organismo *B. cereus* produjeron un tumor maligno ocasional por alimentación pero no por inyección, a menos que se añadiese un agente carcinogénico. En tales casos, después de un período medio de aproximadamente cinco meses, tumores, que eran o bien carcinomas mezclados, o sarcomas, aparecieron en el lugar de la inyección en un gran porcentaje de los animales. Este resultado parece estar en armonía con el hecho de que no se contrae el cáncer fácilmente a menos se dé algún cambio de tejido, o alguna otra anomalía, como factor predisponente.

## RESUMEN

Es ciertamente concebible que puede existir una bacteria en un estado que pudiera producir un cambio neoplásico y parece ser que se ha obtenido suficiente evidencia para interesar a los investigadores y hacer que tomen parte más objetivamente en el campo bacteriano de la etiología.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—HADLEY, H. G.: Plant reaction to bacteria, *Rocky Mountain med. J.*, 58: 30 (1961).
  - 2.—RAMAMURTHI, C. S.: Memoir 366, Comparative studies on some gram-positive phytopathogenic bacteria and their relationship to the corynebacteria. Aug. 1959. (Adaptado de una tesis presentada a la Facultad de la Escuela de Graduados de Cornell University, Feb. 1957, como parte de los requisitos para la obtención del grado de Doctor en Filosofía). (New York State College of Agriculture, Cornell University, Ithaca, 1958).
  - 3.—SMITH, E. F.: Further evidence as to the relation between crown gall and cancer, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2: 444-448 (1916).
-