

# CONSIDERACIONES GENÉTICAS SOBRE EL DESARROLLO TUMORAL EN NUESTRA ÁREA

\* M. Urquía  
\*\* A. Rodríguez - Archilla  
\*\*\* A. Ceballos

\* Profesor Titular de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.  
\*\* Profesor Asociado de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.  
\*\*\* Catedrático de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.

**RESUMEN:** La aplicación de nuevas tecnologías en el diagnóstico del cáncer ha provocado una concepción del proceso canceroso en el que intervienen factores genéticos, virales, histopatológicos, inmunológicos, etc. Este trabajo pretende exponer los fenómenos implicados en esta transformación. Se realiza un estudio de los condicionantes genéticos de la carcinogénesis, de los diferentes oncogenes relacionados con nuestra área, de sus mecanismos de actuación y los cambios inducidos en las células. Posteriormente, se exponen las bases de la inmunogenicidad tumoral y de la respuesta del Sistema de Vigilancia Antitumoral mediado por el Sistema Inmune. Finalmente se proponen algunos modelos como causa de escape a este control.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinogénesis. Oncogenes. Sistema de vigilancia antitumoral.

**ABSTRACT:** The employment of new techniques for the diagnosis of cancer has provided a conception of cancerous process in which are implicated several factors: genetical, viral, histopathological, immunological ones, etc. This paper try to expose different phenomena involved in this transformation. A study of genetical factors of carcinogenesis, different oncogenes related with oral neoplasms, their mechanisms of action and changes induced in cells, was made. Subsequently, basis of tumoral immunogenicity and basis of response from Antitumoral Surveillance System, were presented. Finally, some patterns of scape to this control, were proposed.

**KEY WORDS:** Antitumoral Surveillance System. Carcinogenesis. Oncogenes.



Podemos definir el cáncer como la proliferación de una familia o clon de células anormales, mal controladas. Estas células tienen la capacidad de invadir los tejidos sanos y dar metástasis a distancia. La enfermedad cancerosa es el resultado del conjunto de las relaciones huésped - tumor, y en ausencia de tratamiento, estas células proliferan hasta la muerte del individuo<sup>(1)</sup>.

Se denomina carcinogénesis al proceso por el que una célula normal se transforma o degenera en una célula neoplásica. El concepto de carcinogénesis como los mecanismos por los que una célula normal se transforma y pierde los circuitos enzimáticos de control de la de autoproferación, pasa porque no sea destruida por el Sistema Inmune.

Los avances obtenidos durante los últimos años en el conocimiento de los mecanismos íntimos implicados en la carcinogénesis han hecho que este fenómeno sea comprendido mejor. La aplicación de tecnología básica, como la Biología Molecular, la Inmunología y la Histoquímica han provocado una concepción de la oncogénesis multidisciplinaria<sup>(2)</sup>. Constituye pues, un proceso complicado en el que participan el terreno o huésped sobre el que va a asentar la lesión y una serie de agentes externos. Una concepción moderna de la carcinogénesis implica que la enfermedad cancerosa es el fruto de una relación y el resultado de la interacción entre los siguientes elementos (Fig. 1):

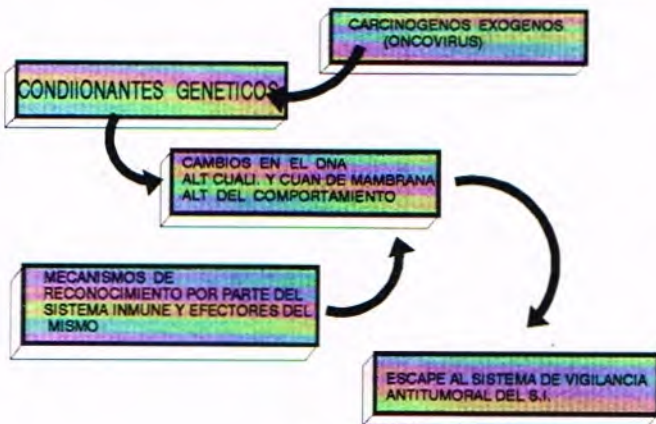


Fig. 1.

Existirían unas alteraciones en el genoma de ciertas células que, activadas o no por agentes carcinogénicos exógenos, van a producir unos cambios en el DNA de otras células, en el comportamiento celular y alteraciones cualitativas y cuantitativas en los antígenos de membrana. Este último punto posee especial importancia para nosotros porque es la causa de la inmunogenicidad de los tumores, de que las células transformadas sean detectadas por el Sistema Inmune como anormales y destruidas como veremos posteriormente.

Sin embargo en los tumores de aparición espontánea como son la mayoría de los que aparecen el hombre ha sido difícil demostrar una respuesta inmune efectiva frente a los mismos. Ello es debido a que de alguna manera consiguen eludir este Sistema de Vigilancia Antitumoral. Este trabajo va a desarrollar, por lo tanto, los siguientes apartados:

- 1.- Condicionantes genéticos de la carcinogénesis
- 2.- Oncogenes
- 3.- Productos codificados por los oncogenes
- 4.- Oncovirus
- 5.- Cambios inducidos en las células
- 6.- Inmunogenicidad tumoral
- 7.- Sistema de respuestas específicas e inespecíficas
- 8.- Formas de escape tumoral al control del Sistema Inmune

## 1.- CONDICIONANTES GENÉTICOS.-

Hasta ahora nuestra forma de pensar era clara:

*Lesión cancerizable + Irritación continuada de la zona = Cáncer.* Sin embargo hoy día es ampliamente aceptado que la carcinogénesis es un problema genético<sup>(3)</sup>. El grado de participación genética en el desarrollo tumoral varía desde un pequeño porcentaje, hasta ser el único factor responsable<sup>(4)</sup>. Pondremos algunos ejemplos de patologías directamente relacionadas con nuestra área de conocimiento. En algunos casos el lector advertirá que ya no es tan clara la responsabilidad del tabaco y el sol como los únicos factores en la aparición de ciertos cánceres de labio y boca<sup>(5)</sup>:

a) Existe una endonucleasa cuya principal misión consiste en sustituir los pares de bases mal unidos (Fig. 2), por otros correctamente conformados. Este proceso de defectuosa unión entre dos bases, constituye un fenómeno normal durante la exposición, de ciertas zonas de nuestro cuerpo, a los rayos del sol. Pues bien en ocasiones se ha descrito que en personas con queilitis actínicas en las que asentaba un carcinoma in situ un déficit congénito para la síntesis de esta endonucleasa.

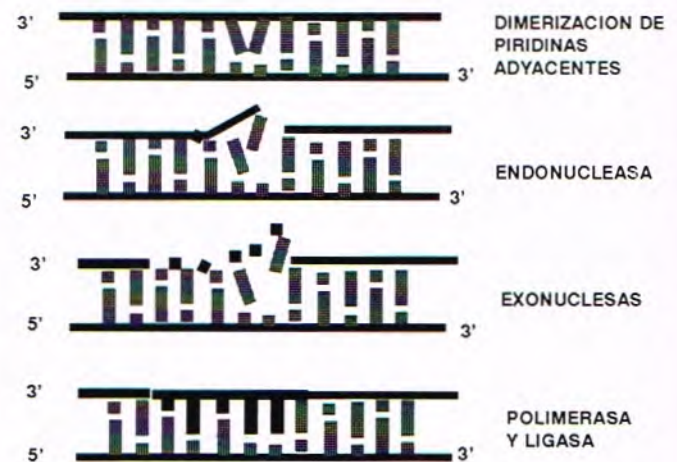


Fig. 2.

b) En la neurofibromatosis de Von Recklinhausen así como en el síndrome de Peutz Jerghes se producen unos pólipos intestinales de posible transformación maligna. Hoy día se sabe que tanto la aparición de estos pólipos como su degeneración



vienen codificadas genéticamente<sup>(6,7)</sup>.

c) El gen que codifica la proteína p53 está relacionado con la malignización de lesiones de la epidermolisis bullosa epidérmica provocando carcinomas epidermoides<sup>(8)</sup>.

d) La oncogenicidad de los hidrocarburos presentes en el alquitrán del tabaco depende de su transformación en unas sustancias denominadas epóxidos. Existe una enzima encargada de tal paso: la Aril Hidrocarburo Hidroxilasa (AHH). Se piensa que es más frecuente el cáncer de lengua y suelo en los fumadores de pipa en personas en las que los niveles de AHH son más elevados (genéticamente determinados).

e) El último ejemplo alude a una patología sistémica pero de gran repercusión oral: la Leucemia Linfoblástica Aguda. Esta entidad se da preferentemente en sujetos que manifiestan el haplotipo del Sistema Mayor de Histocompatibilidad A - 2 y B - 12<sup>(9)</sup>.

## 2.- ONCOGENES.-

En 1981 los grupos dirigidos por Weinberg en el Massachusetts Institute of Technology y Cooper de Harvard University demostraban que la transfección de ciertos genes procedentes de células tumorales en cultivos de células normales, provocaban la degeneración tumoral de éstas (Fig. 3).

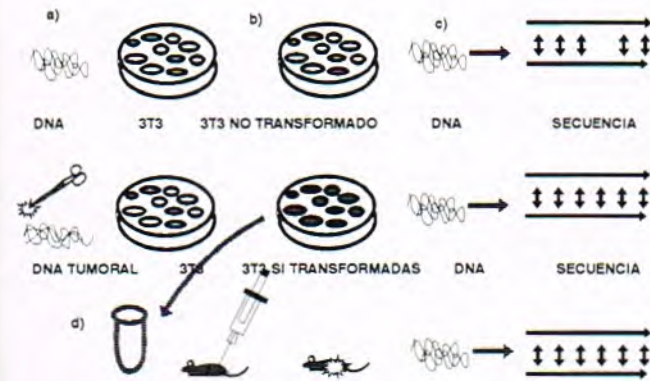


Fig. 3.

**EXPERIENCIA:** a) Introdujo en 2 cultivos de células 3T3 (una línea de fibroblastos murinos que se caracterizan porque no crecen si no se adhieren a una superficie de plástico)<sup>(10)</sup>, DNA procedente de tumores humanos en uno y DNA de células no tumorales en el otro. b) Observó posteriormente que el cultivo de fibroblastos donde había añadido el DNA tumoral las células se adherían y crecían frente a lo que ocurría con los otros fibroblastos donde había añadido el DNA no tumoral. Advirtió además que el 1º cultivo perdía los fenómenos de inhibición por contacto celular y la morfología típica de las células indicando una transformación tumoral. c) Posteriormente secuenció el genoma de estas células y observó una secuencia de bases no existente en el 2º cultivo. d) A continuación dejó crecer estas células tumorales y las inoculó a ratones. e) Al cabo de cierto tiempo observó en ellos

un tumor inducido por estos fibroblastos. Clonando las células tumorales del ratón advirtió la presencia de secuencias similares a las existentes en los fibroblastos 3T3 transformados y que no existían en los fibroblastos 3T3 no transformados. Dicha secuencia era similar a la descrita en los genes que regulan el carcinoma de colon y pulmón.

Esta secuencia poseía la capacidad de transferirse de unas células a otras, incluso entre diferentes especies animales. (En este caso se trataba de un genoma de tumor humano transferido a un ratón). Un año más tarde Barbacid<sup>(11)</sup> identificaba el primer oncogen.

Hoy día se sabe las secuencias de bases que confeccionan un gen responsable de la producción de proteínas de crecimiento celular, puede alterarse en cualquier sentido provocando su activación en la edad adulta. Este hecho daría lugar a la síntesis de una proteína que actuaría no ya favoreciendo el crecimiento embriológico y la maduración celular, sino la multiplicación incontrolada del clon celular fuera de control. A este gen se le denomina oncogen<sup>(4)</sup>, que previamente a su activación constituye el protooncogen<sup>(12)</sup>. A los oncogenes se les nombra con tres letras. De esta manera se conocen los oncogenes ras, src, rel, myb, myc, erb, mos, fms, fps, Yes, Ros, Abl, Fes... Cuando nos estamos refiriendo a la secuencia de bases que componen el oncogen en la célula los detallamos con el prefijo "C". Así el oncogen C-Ras... Este hecho nos diferencia de los oncogenes virales que poseen el prefijo "V".

Se conocen 47 oncogenes capaces de inducir tumores en los animales. De ellos en sólo 17 casos se ha podido demostrar responsabilidad tumorigénica en humanos. Este hecho nos induce a pensar que un oncogen no va a provocar un sólo tipo tumoral sino una gran variedad de ellos. De igual manera parece ser que un mismo tipo de tumor siempre es provocado por el mismo oncogen. Mediante el análisis secuencial se han agrupado a los oncogenes en varias familias:

- 1.- Los oncogenes relacionados con el -src- que poseen actividad tirosin kinasa: son src, abl, fps, yes, fgr, ros, fps, fms<sup>(13)</sup>...
- 2.- Los oncogenes con similitud de secuencia al src pero en los que no se ha demostrado actividad protein kinasa de la tirosina: mos, raf, rht, erb, rel...
- 3.- La familia de los oncogenes ras: has, Ha-ras, Ki-ras, N-ras y bas.
- 4.- La familia de los oncogenes myc: N-myc y myc.
- 5.- La familia de los oncogenes sid.
- 6.- Oncogenes no relacionados: myb, fos, erb A, efs, ski, B-lym.

## PERO... ¿QUÉ ES LO QUE DETERMINA QUE UN PROTOONCOGEN SE ACTIVE?

Actualmente se conocen varios de los mecanismos de activación<sup>(14)</sup> pero todos ellos poseen una característica común se requiere la acumulación repetida de estos fenómenos para provocar la carcinogénesis<sup>(15,16)</sup>.

a) Por mutación puntual de una base. En el ejemplo de la Figura 4 se observan diferentes tipos de mutaciones y en una de



ellas como la mutación de Citosina por Uridina va a dar lugar a un aminoácido diferente en la cadena protéica, en este caso prolina en serina. Se necesita la mutación en un sólo aminoácido de los más de 1.000 que posee un nucleótido para activar un protooncogen. Se podría pensar que las posibilidades de tipos de oncogenes dependiendo del aminoácido mutado y de la posición que ocupara serían grandísimas. Pues no, en la actualidad existen un número muy reducido de oncogenes identificados y cada uno de ellos condiciona un número tan grande de tumores que se piensa que pocos oncogenes más pueden existir. Por ejemplo el oncogen C-Ras es el responsable de más del 15% de los tumores que pueden afectarnos<sup>(17, 18, 19, 20)</sup>.

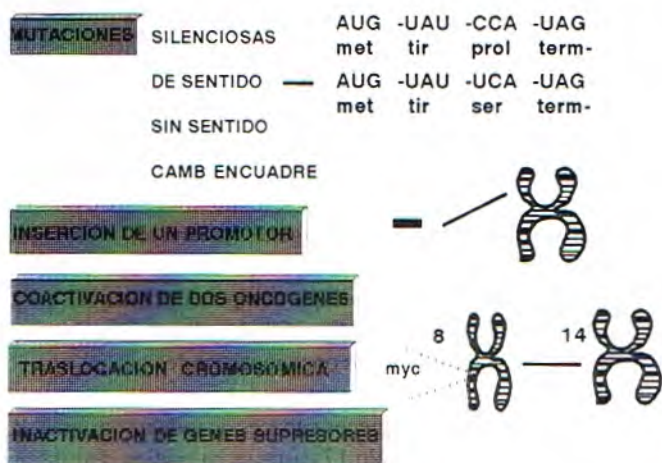


Fig. 4.

b) Por inserción delante del oncogen de un elemento transponible que contenga un promotor<sup>(21)</sup>.

c) Por aumento del número de copias de un protooncogen al ampliarse el DNA.

d) Coactivación de dos protooncogenes diferentes<sup>(22)</sup>. Como ejemplo explicaré un fenómeno en cuyo descubrimiento casi participamos desde el principio. Se conoce la metilación del carbono 5 de la citosina en una secuencia determinada, provocaba la desaparición de moléculas HLA clase I necesarias para los mecanismos de citotoxicidad por linfocitos T. Algunos tumores requieren la inactivación de este gen en conjunción con otros oncogenes para que puedan desarrollarse<sup>(23)</sup>.

e) Por traslocación cromosómica<sup>(24)</sup>: Hoy día se conoce que de manera casi invariable en la Leucemia Mieloide Crónica aparece en personas en las que se puede demostrar la existencia de una traslocación de un brazo del cromosoma 9 al 22<sup>(24)</sup>. En este brazo del cromosoma 9 existe el oncogen C-Abl pero se hace mucho más activo en el cromosoma 22.

En el Linfoma de Burkitt se conoce que existe una traslocación del oncogen C-Myc del cromosoma 8 al 14, y que es en este cromosoma 14 donde existe más frecuentemente una activación del gen responsable<sup>(25)</sup>.

f) Por mutación o inactivación de genes supresores del tumor como el p53<sup>(26)</sup> u otros<sup>(27)</sup>. Se ha observado defectos en la expresión de este gen en el desarrollo de numerosos tumores<sup>(28)</sup>. También se conoce que la mutación de una secuencia de la región

que normalmente impide la expresión postranscripcional del oncogen C-fos, permite que se produzcan altos niveles de proteínas oncogénicas codificadas por este oncogen<sup>(29, 30)</sup>. Diferentes autores han relacionado mutaciones en este oncogen p53 con la activación de C-erb-B y la formación de receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGF)<sup>(31)</sup>.

### 3.- PROTEÍNAS CODIFICADAS POR LOS ONCOGENES.-

Con este punto nos adentramos en la siguiente pregunta ¿cómo actúa el oncogen?. Vamos a considerar una célula en reposo. En ella cabe distinguir dos tipos de genes: la dotación de genes estructurales de la célula y la dotación de genes fetales. En condiciones de actividad normal la respuesta a los estímulos externos es diferente si se trata de células adultas o fetales. En el primer caso no se activarán los genes fetales debido a los mecanismos de represión de los mismos. La respuesta que siguen las células cuando se activan estos genes fetales es la producción de proteínas que les permiten seguir con precisión acciones tan diferentes como la organogénesis, la diferenciación celular<sup>(32)</sup>, el crecimiento o la proliferación muy activa. Desde hace varios años se sabe que la característica común de ciertos cánceres era la codificación de proteínas fetales que se hoy día se utilizan de manera muy difundida como marcadores tumorales: se trata de alfa Feto, CEA, gonadotropina Coriónica, la Isoenzima de RIGA (Fofatasa alcalina placentaria), etc.

En algunos casos se ha observado que estas proteínas carcinogénicas producidas por diferentes oncogenes actúan fosforilando la tirosina en las proteínas de la membrana celular<sup>(33)</sup>. Una de ellas la vinculina se encuentra en las placas de adhesión celular. Pues bien se ha observado que las células cancerosas poseen 10 veces más fosfotirosina que las células normales y que la cantidad de vinculina dejada en la huella de las placas de adhesión celular, es muy superior en las células tumorales. Cuando se estudió la adhesión celular se observarían los sitios específicos de adhesión entre fibroblastos y se advirtió que la vinculina poseía un cometido de extraordinaria importancia en este terreno consolidando en estos sitios los fascículos de actina. Hoy se cree que este hecho puede controlar de alguna manera la proliferación celular.

Durante muchos años se ha sospechado la relación existente entre las proteínas codificadas por los oncogenes y las proteínas fetales a las que antes hacíamos mención. En la Tabla II se exponen algunas de estas proteínas fetales. El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) aumenta también la fosforilación de la tirosina de membrana y algunos autores afirman que este factor produce una señal mitogénica sobre las células en las que actúa favoreciendo la proliferación y diferenciación celular<sup>(34, 35)</sup>. El EGF es un potente mitógeno de células ecto y mesodérmicas y entre sus acciones se describe la actuación prioritaria sobre las células de la membrana basal y el favorecer la queratinización de las mucosas<sup>(36)</sup>. También se conoce que el Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas puede aumentar la expresión del RNA del oncogen C-myc.



**Tabla II. Características del fenotipo tumoral**

<i>Categoría</i>	<i>Características</i>
<b>CITOLÓGICAS</b>	
	- <u>*Alteraciones en la superficie</u>
	- Simplificación en glicolípidos del glicocalix
	- Fácil aglutinación por lectinas
	- Disminución de la fibronectina extracelular
	- Aumento y alteración de síntesis de colágeno
	- Incremento del número de nucleolos
	- Morfología redondeada
	- <u>*Alteraciones en el citoesqueleto</u>
	- Aumento de refractibilidad
<b>DE CULTIVO</b>	
	- Inmortalidad
	- Independencia de anclaje
	- Pérdida de la inhibición por contacto
	- Alta densidad de saturación (topoinhibición disminuida)
	- Tiempo de generación acortado
	- Escasa o nula demanda de factores de crecimiento
	- Incremento en la eficiencia de formación de clones
<b>BIOQUÍMICAS</b>	
	- Incremento del transporte de metabolitos a través de la membrana citoplasmática
	- Glicolisis incrementada
	- Patrones de isoenzimas alterados
	- Niveles disminuidos de AMPc
	- Aumento en la movilidad de receptores de membrana
	- Resurgimiento de algunas funciones fetales
<b>NEOPLÁSICA</b>	
	- Tumorigenicidad "in vivo"
	- Invasibilidad
	- Angiogénesis
<b>INMUNOLÓGICAS</b>	
	- Aparición de nuevos antígenos

\* tomado de RUIZ - BRAVO et al. (1992). *Fundamentos de biología e inmunología tumoral.*

Tabla II.

En estudios llevados a cabo con líneas celulares procedentes de carcinomas epidermoides humanos pusieron de manifiesto su relación con dos proteínas oncofetales<sup>(37)</sup>: el Factor de Crecimiento Epidérmico y el Factor de Crecimiento Derivado de las

Plaquetas. Pues bien sus receptores poseen una similitud asombrosa con los de diversas proteínas codificadas por los oncogenes de la familia ras<sup>(38, 39)</sup>. De igual manera se ha observado que el oncogen sis codifica una proteína igual a la de una de las cadenas del PDGF. El oncogen erb-B (de la familia src)<sup>(40)</sup> codifica un receptor de membrana para EGF<sup>(41)</sup> y que además los oncogenes myc y fos experimentan un rápido aumento en la expresión tras la estimulación de células con ciertos mitógenos. Estos tres hechos provocaron una hipótesis: los receptores y la vía intracelular postreceptor era debida a los oncogenes erb-B myc y fos. Ellos condicionaban un potencial oncogénico. La expresión del oncogen sis podía significar la transformación en cancerosa ante estímulos de factores de crecimiento normales en otras condiciones.

Aparentemente al menos la mayoría de los trabajos apuntan a que de la relación de estos oncogenes resulta no sólo el fenotipo de tumor sino también su capacidad invasiva y grado de malignidad del mismo<sup>(4)</sup>.

Otros estudios afirman que la proteína p 28 producto del oncogen C-sis reacciona con el receptor de membrana del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas y posee una estructura llamativamente similar a esta proteína fetal. Por otro lado la proteína p-53 habitualmente hallada en células transformadas está implicada en la división celular y posee una extraordinaria similitud con el producto del oncogen myc.

#### 4.- ONCOVIRUS.-

Se ha demostrado cada vez más fehacientemente la capacidad de ciertos virus de causar tumores. Esto ha sido un proceso en el que podríamos distinguir tres hechos importantes: en primer lugar mediante técnicas de inmunofosfatasa o inmunohistoquímica se detecta la presencia de antígenos virales en células tumorales. Podría ocurrir que esos virus no estuvieran integrados en la estructura génica de la célula y que la expresión de sus antígenos sólo delatarán su presencia. En este sentido por técnicas de hibridación mediante sondas (una secuencia de bases complementarias al DNA viral, marcadas con timidina, peroxidasa, etc.) se ha comprobado la introducción del DNA viral en el genoma celular. Aún así no cabe encausar al virus del tumor, podríamos aducir que la presencia viral en las células de la lesión es consecuencia de la misma y no causa del tumor. Trabajos realizados con fibroblastos en cultivo celular demostraban que cuando se les adicionaba al medio de cultivo ciertos virus ocurría en las células una alteración de los mecanismos de INHIBICIÓN POR CONTACTO, aumento de la movilidad celular, alteraciones morfológicas y aumento de la glicosis. Hechos todos ellos que indicaban claramente una degeneración tumoral. En la actualidad, se han llegado a conocer los mecanismos íntimos por los que ciertos virus actuarían sobre algunos oncogenes<sup>(42)</sup>.

Cuando un virus se introduce en una célula pueden ocurrir dos hechos:

- La reproducción viral en las células permisivas: en ellas los virus se reproducen a expensas de las células huésped y salen a su exterior quedando la célula destruida.

- El DNA - RNA se inserta en el DNA celular dando lugar



al proceso llamado de INTEGRACIÓN. (Este mecanismo es obligado en todos los procesos tumorales).

## ONCOVIRUS DNA

Las experiencias de SHOPE<sup>(43)</sup> afirmaban que se podían transmitir virus procedentes de papilomas y verrugas, de unos animales a otros, por extractos filtrados de otros papilomas. Dichas experiencias demostraron además que este mecanismo de contagio tumoral sólo podía realizarse a través de filtrados en los que era predominante el primer fenómeno (de virus no integrados). Es decir, la mayoría de las células más malignas que contienen virus integrados no podrían transmitir el virus.

Otro hecho importante de los oncovirus DNA y típico de los papiloma virus, polioma virus y SV40 es que cuando se introducen en organismos debilitados, muy jóvenes, inmunodeprimidos, etc.; suelen suceder con más frecuencia fenómenos de integración. Les pondré dos ejemplos de este hecho:

a) El virus de Epstein Barr ha sido estrecha y reiteradamente relacionado con el desarrollo de un LINFOMA DE BURKITT y otros linfomas<sup>(44)</sup>. Fue este autor (BURKITT) quien primeramente observó que en ciertas zonas de Africa existía mayor incidencia de un tumor que afectaba a los maxilares y que se caracteriza por una replicación incontrolada de linfoblastos B (que además poseían la fracción C3 del complemento en la superficie). Además advirtió que era tanto más frecuente en aquellas zonas en las que la malaria es considerada endémica.

Hoy día sabemos que el virus se puede detectar en todas las regiones del globo limitándose en la mayoría de ellas a provocar una mononucleosis infecciosa, acompañada de una fuerte respuesta por parte de los linfocitos T del paciente. Pues bien es precisamente esta hiperactividad de los linfocitos responsable en gran medida de la destrucción y control de los linfocitos B transformados por el virus y que podrían dar lugar al Linfoma. La asociación del Linfoma de Burkitt a las zonas endémicas de Malaria se explica por la privación de la respuesta celular T provocada por esta enfermedad.

b) Este virus también se ha asociado al desarrollo del carcinoma indiferenciado de nasofaringe. Se advertía que era más frecuente en población de origen oriental que expresaban el antígeno de histocompatibilidad de clase I A-2. Este haplotipo condiciona una inmunodeficiencia celular T citotóxica que explica la menor capacidad de destrucción de células afectas de degeneración tumoral por el virus.

A continuación se exponen algunos virus DNA y su importancia en el desarrollo de ciertos procesos tumorales<sup>(45)</sup>. Dentro de la familia de los Herpes virus, los tipos Herpes Simple I y II y en general toda la subfamilia Alfa está relacionada con la transformación maligna de células en cultivos si bien todavía no se ha podido demostrar fehacientemente su responsabilidad en la transformación maligna de lesiones bucales<sup>(46)</sup>.

En la subfamilia Beta (Citomegalovirus) se ha demostrado su implicación en el desarrollo del Sarcoma de Kaposi en el humano. La subfamilia gamma está formada por los oncovirus de

Epstein Barr responsable como ya hemos dicho de los Linfomas de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo humano y ciertos linfomas en individuos inmunodeprimidos. El Virus Marek provoca linfoma de células T, y en otras especies como el mono el virus Saimiri y el Herpes Ateles poseen importancia en el desarrollo de ciertos linfomas. Finalmente los virus Herpes B linfotrópicos provocan frecuentes desórdenes linfoproliferativos en la especie humana.

Quizás dentro de los oncovirus DNA poseen una mayor importancia la familia de los Papilomas virus. Han sido reiteradamente aislados en la verruga vulgar los subtipos HVP 1, 2, 4, 7. En el condiloma acuminado de localización genital los tipos 6 y 42. El tipo HVP-13 se ha relacionado con la Hiperplasia focal Oral y el HVP 11 con papilomas y condilomas de localización laríngea. La epidermodisplasia verruciforme se ha asociado a la presencia de HVP 3, 9, 12, 14 y 15. Sin embargo cuando se describía una transformación maligna de esa lesión predominaban los tipos HVP 5, 8 y 10.

Dentro de los Oncovirus DNA el adenovirus A 12, 18 y 31 han sido relacionado con ciertos tumores experimentales de vías respiratorias altas y los grupos D 8, 9, 10, 13 y 15 con los fibroadenomas mamarios. Quedan los virus pertenecientes a la familia de la Hepatitis B asociados a diferentes hepatomas<sup>(47)</sup>.

El mecanismo por el que actúan los oncovirus DNA es desconocido aunque se ha postulado la presencia de proteínas carcinógenas. Esto se ha comprobado en algunas experiencias en las que se ha añadido a cultivos celulares fragmentos o secuencias de bases. Únicamente las secuencias de bases capaces de codificar las llamadas proteínas T eran capaces de provocar la transformación maligna de las células en cultivo. En estudios llevados a cabo en papilomavirus humanos se ha observado que son capaces de activar mutaciones del oncogen C-ras<sup>(48)</sup>.

## ONCOVIRUS RNA

De la misma manera que los virus DNA, éstos necesitan integrarse en el DNA viral para provocar transformaciones neoplásicas. Sin embargo el virus RNA es capaz de producir efectos de integración y de replicación viral al mismo tiempo en una célula permisiva. El virus cuando se introduce en la célula produce una enzima (transcriptasa inversa) que es una DNA polimerasa capaz de crear DNA a partir de una hebra de RNA en los momentos activos de la célula. Este DNA a su vez generará el genoma viral (RNA) que al salir de la célula arrastrará parte de la membrana celular dando lugar a partículas C con nueva capacidad infectante de otras células. Entre los oncovirus RNA podemos citar por su importancia el virus del sarcoma de Rous, y el de la leucemia murina.

Generalmente el virus sólo necesita tres genes para su ciclo vital y algunos oncovirus poseen un cuarto gen extra responsable de los procesos de carcinogénesis. En el caso del virus del Sarcoma de Rous posee los genes denominados: GAG (que codifica el antígeno específico de grupo); el ENV (envoltura glicoprotéica) y POL (polimerasa de transcriptasa inversa). Si además posee el oncogen V-*Src* ya es un virus oncogénico.



## 5.- CAMBIOS OCURRIDOS EN LA CÉLULA DURANTE LA TRANSFORMACIÓN.-

Generalizando las alteraciones comunes a diferentes tumores o modelos de transformación se ha podido construir un fenotipo tumoral en el que podemos distinguir características de cultivo, citológicas, bioquímicas e inmunológicas<sup>(49)</sup> (Tabla II).

Entre las primeras (las de cultivo) cabe destacar la **INMORTALIDAD**: en condiciones normales las células en cultivo proliferan hasta que entran en una crisis de envejecimiento al cabo de varias generaciones que les hace no seguir multiplicándose. La transformación impiden la aparición de estas crisis.

**LA INDEPENDENCIA DE ANCLAJE** no significa que las células dejen de adherirse al sustrato o al fondo de las placas sino que no necesitan de su unión para poder multiplicarse. Este hecho parece estar muy relacionado con las alteraciones en el citoesqueleto a las que antes aludíamos cuando comentábamos la fosforilación de la tirosina de las proteínas de membrana.

**La PÉRDIDA DE INHIBICIÓN POR CONTACTO**: se refiere a que los cultivos de células normales crecen hasta crear una monocapa en la superficie del mismo. En el momento en el que las células empiezan a estar en contacto dejan de reproducirse. En los cultivos de células tumorales las células sobrecrecen formando varias capas superpuestas.

En cuanto a la **ESCASA O NULA DEPENDENCIA DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO** presentes en el suero que se le adiciona a la mayoría de los cultivos sugiere que en estas células existen y crean sus propias señales de división celular.

En cuanto al segundo grupo de características, citológicas, no es intención de este artículo comentarlas. Únicamente que los contactos célula - célula provocan una disminución en la producción de glucolípidos al contrario que en las células normales. La morfología redondeada y las alteraciones en el citoesqueleto se piensan que están muy relacionadas con la pérdida de anclaje y los mecanismos de inhibición por contacto antes anunciados.

Finalmente las características bioquímicas e inmunológicas y entre ellas la creación de nuevos antígenos específicos de tumor y la redistribución de los antígenos de membrana. Hecho éste que nos introducen el siguiente apartado.

## 6.- INMUNOGENICIDAD TUMORAL.-

Durante mucho tiempo el hombre ha tratado de encontrar unos antígenos específicos de la degeneración tumoral. Ello le ayudaría mucho en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

En este sentido existen dos experiencias que han sido clásicas en la búsqueda de estos antígenos y que comentaremos:

1) Se provocó un fibrosarcoma en animales mediante la inoculación de metilcolantreno.

2) El tumor se trasplantó en un segundo animal y se observó que era rechazado (Fig. 5).

Esta experiencia parecía indicar la existencia de antígenos tumorales causantes de esta respuesta de rechazo efectiva. Sin embargo el desarrollo en los conocimientos acerca del Sistema de Histocompatibilidad demostró que la causa del rechazo habían

sido estos antígenos de histocompatibilidad. A partir de aquí se vio la necesidad de conseguir cepas singénicas de animales con identidad en las proteínas de histocompatibilidad.

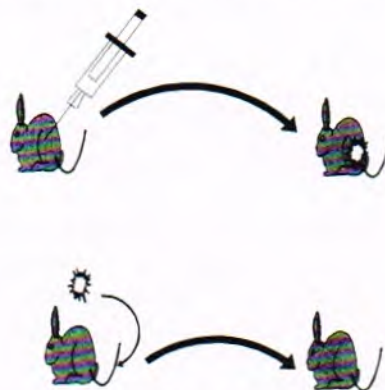


Fig. 5.

En la segunda experiencia (Fig. 6) se indujo un sarcoma en un ratón, mediante la inoculación de metilcolantreno subcutáneo en un muslo. Una vez desarrollado el tumor lo extirparon y dividiéndolo en tres. El primer trozo lo inocularon en un ratón singénico. Posteriormente a la aparición de un tumor extirparon el muslo y lo curaron (quedaba sensibilizado frente a ese tumor). Un segundo trozo del tumor original lo inocularon en este mismo ratón observando que lo rechazaba inmediatamente. Finalmente un tercer trozo lo introducían en un segundo ratón advirtiéndose que éste moría por la aparición de un cáncer. Este hecho ponía de manifiesto una actuación selectiva y eficaz del S.I. potenciada por la primera sensibilización. Tenía pues carácter específico y estaba mediada por la presencia de antígenos tumor específicos.

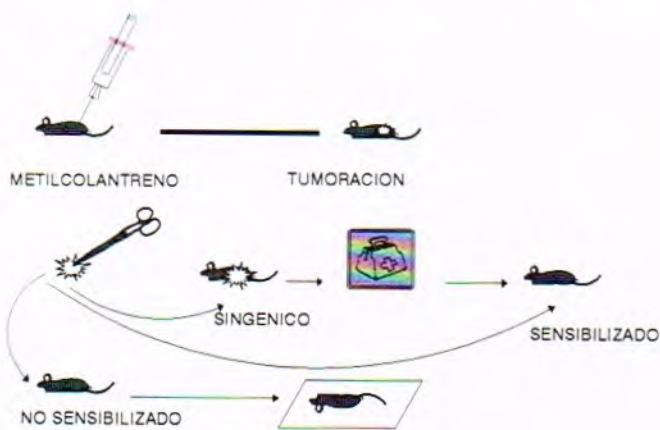


Fig. 6.

Estas experiencias sugieren que el tumor posee y produce unos antígenos específicos (llamados ATE) que actuarán de manera similar a los antígenos HLA en el rechazo de tejidos.

Sin embargo no todos los tumores poseen idénticos ATE. Dependiendo del agente causal se han demostrado en los tumores de origen viral pero no en los de origen químico. Esto quiere decir que no es posible sensibilizar un animal con un tumor de origen químico para que responda de manera efectiva frente a la apari-



ción de otro tumor del mismo origen. Si es posible en tumores de origen viral. Dichos tumores poseen antígenos (ATE) con características del virus inductor y con reacciones cruzadas con otros tumores inducidos por el mismo virus en otros sujetos.

## 7.- ACTUACIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN EL RECHAZO DE TUMORES. ¿QUÉ CÉLULAS INTERVIENEN?

Mac BURNETT<sup>(1)</sup> observó que introduciendo **linfocitos T citotóxicos** en clones de células tumorales eran capaces de destruir esas células degeneradas. Investigadores de la Universidad de California<sup>(50)</sup> han observado que si introducen en animales de experimentación dosis de  $10^9$  Linfocitos T citotóxicos previamente activados con PHA (Phytohemaglutinina) eran capaces de controlar el crecimiento invasivo de ciertos cánceres. Además advirtieron que si introducían las células T con Interleukina-2 aumentaba su eficacia. Plantearon que se podía incorporar, en lugar de IL-2, cierta cantidad de **linfocitos T helper** productores de la misma y de Gamma interferón, con resultados que a nivel experimental eran prometedores. Hoy se conoce que la **Interleukina-2** facilita la actuación de otras células importantes en el control antitumoral: las **células NK**, la activación de clones linfoblásticos B productores de **anticuerpos** y la capacidad fagocitaria de los **macrófagos**.

Sin embargo las señales activadoras del Sistema Inmune involucran la activación de células T con actividad supresora (CD8+). La consecuencia de esta acción es la disminución del control sobre el tumor por disminución de la R.I. y junto con los macrófagos que también poseen una actividad supresora pueden condicionar el fallo de los mecanismos inmunológicos.

Existe una relación evidente entre una función alterada de los linfocitos T y la aparición de neoplasias. Recuérdese la asociación descrita en el linfoma de Burkitt.

## 8.- MECANISMOS POR LOS QUE EL TUMOR ELUDE EL SISTEMA DE VIGILANCIA ANTITUMORAL Y LA ACTUACIÓN DE LAS CÉLULAS EFECTORAS.-

Sin embargo de hecho, y a pesar de los mecanismos de vigilancia antitumoral mediados por el Sistema inmune, ciertos tumores consiguen escapar a su control. Por ello analizaremos las formas de escape tumoral hoy día conocidas. Se presuponen varias vías de escape y creemos que en el proceso intervienen más de una de ellas. Por su importancia debemos citar:

a) Imposición Alostérica: en el espesor de la masa tumoral existen zonas a las que parece imposible que puedan acceder estas células del S.I.<sup>(51)</sup>.

b) Alteración en los mecanismos de reconocimiento celular: para que un linfocito T citotóxico destruya una célula diana es necesario que ésta comparta con el linfocito idénticos antígenos de histocompatibilidad de clase I. Se ha observado reiteradamente en ciertos tumores la pérdida de estos antígenos del MHC por parte de las células tumorales debido a fenómenos de metilación en el carbono 5 de la citosina<sup>(52)</sup> y como la transfección de genes que codifican estas moléculas a tumores cultivados in vitro que habitualmente no las presentaban, inducían en ellos la aparición de las mismas y un comportamiento menos agresivo<sup>(23)</sup>.

c) Bloqueo por anticuerpos: en ciertos casos la respuesta de los linfocitos B es tan enorme que prácticamente los anticuerpos bloquean todos los sitios antigénicos impidiendo la actuación de células NK y linfocitos citotóxicos.

d) Liberación de antígenos tumorales: las células al destruirse liberan al medio antígeno que "desgastan" la capacidad fagocítica de macrófagos y PMN.

e) Mecanismos de retroalimentación negativa: las Células T citotóxicas (Tc-1) producen sustancias facilitadoras para una nueva generación de linfocitos T citotóxicos específicamente sensibilizados contra la población Tc-1.

f) La Prostaglandina E-2 producida en ciertos tumores aumenta los niveles de AMPc disminuyendo la capacidad de proliferación de linfocitos específicos.

g) Se ha observado que en pacientes con algún tumor los macrófagos tienen muy disminuida su capacidad de fagocitosis y necesitan para estimularlos niveles superiores del Factor Inhibidor de la Migración (MIF) y del Factor Activador Fagocitario (MAF). De igual manera se ha advertido una menor susceptibilidad a la lisis por parte de las células NK de las células tumorales metastásicas en relación al tumor original. Mayor resistencia de estas células que se cree debida a una mayor expresión de antígenos del MHC<sup>(51)</sup>.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- FERNÁNDEZ - CRUZ, E.: La importancia del Sistema Inmune en la defensa frente al cáncer. En: *Inmunología Nuevos Avances*. Madrid: Einsa 1986: 19 - 47.
- 2.- MORAG, P.; VANDE, G.: Principles of molecular cell biology of cancer oncogenes. En: *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Company 1989: 45 - 66.
- 3.- BUENDÍA, E.; BADRINAS, F.; CORAMINAS, M.; MESTRE, M.; BAS, J.; URBIZTONDO, L.: *Inmunología tumoral*. En: *Pregrado de Inmunología*. Madrid: Luzan 1991: 377 - 425.
- 4.- PARREIRA, L.: Significance of molecular genetics in oncology. *Acta Med Port* 1991; 4 Suppl 1: 28S - 34S.
- 5.- SLAGA, T.J.; GIMÉNEZ - CONTI, I.B.: An animal for oral cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1992; 13: 55 - 60.
- 6.- STERN, H.J.; SAAL, H.M.; LEE, J.S.; FAIN, P.R.: Clinical variability of type 1 neurofibromatosis: is there a neurofibromatosis - Noonan syndrome? *J Med Genet* 1992; 29: 184 - 7.
- 7.- HATTORI, S.; MAEKAWA, M.; NAKAMURA, S.: Identification of neurofibromatosis type I gene product as an insoluble GTPase-activating protein toward ras p21. *Oncogene* 1992; 7: 481 - 5.
- 8.- SLATER, S.D.; McGRATH, J.A.; HOBBS, C.; EADY, R.A.; McKEE, P.H.: Expression of mutant p53 gene in squamous carcinoma arising in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Histopathology* 1992; 20: 237 - 41.
- 9.- CEBALLOS SALOBREÑA, A.: *Carcinogénesis*. En: *Medicina Bucal*. Granada: Anel 1993: 142 - 156.
- 10.- SOPRANO, K.J.; COSENZA, S.C.; YUMET, G.; SOPRANO, D.R.: Use of antisense oligomers to study the role of c-jun in G1 progression. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 660: 231 - 9.
- 11.- LIOTTA, L.A.: Cancer cell invasion and metastasis. *Sci Am* 1992; 266: 54 - 9, 62 - 3.
- 12.- VIKHANSKAIA, F.L.; POSPELOVA, T.V.; VOLKOV, I.V.; KUKUSHKIN, A.N.: Gene product p53 is involved in the regulation of activity of the c-fos proto - oncogene promotor. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1991; 321: 846 - 9.
- 13.- HUNTER, T.; COOPER, J.A.: Epidermal Growth Factor induces rapid tyrosine phosphorylation of proteins in 431 human tumor cells. *Cell* 1981; 24: 741 - 745.
- 14.- CARBONE, D.P.; MINNA, J.D.: The molecular genetics of lung cancer. *Adv Intern Med* 1992; 37: 153 - 71.
- 15.- DEMANJI, A.; MOOLGAVKAR, S.H.; LUEBECK, E.G.: Two - mutation model for carcinogenesis: joint analysis of premalignant and malignant lesions. *Math Biosci* 1991; 104: 97 - 109.
- 16.- RE, F.C.; MANENTI, G.; BORELLO, M.G.; COLOMBO, M.P.: Multiple molecular alterations in mouse lung tumors. *Mol Carcinog* 1992; 5: 155 - 60.
- 17.- TSUTSUMI, M.; MURAKAMI, Y.; KONDOH, S. et al.: Comparison fo K-ras oncogene activation in pancreatic duct carcinomas and cholangiocarcinomas induced in hamsters by N-nitrosobis (2-hydroxypropyl) amina. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 956 - 60.
- 18.- KANNAN, S.; BALARAM, P.; PILLAI, M.R.; CHANDRAN, G.J.; NAIR, M.K.: Immunohistochemical analysis of p21 expression in normal, pre-malignant and malignant oral mucosa. *Int J Cancer* 1993; 33: 47 - 52.
- 19.- RANZANI, G.N.; RENAULT, B.; PELLEGGATA, N.S. et al.: Loss of heterozygosity and K-ras gene mutations in gastric cancer. *Hum Genet* 1993; 55: 700 - 2.
- 20.- UVONA, A.A.; SHPITZ, B.; MEDLINE, H. et al.: K-ras mutations in aberrant crypt foci, adenomas and adenocarcinomas during azoxymethane-induced colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1777 - 81.
- 21.- UNGER, T.; NAU, M.M.; SEGAL, S.; MINNA, J.D.: p53 a transdominant regulator of transcription is ablated by mutations occurring in human cancer. *EMBO J* 1992; 11: 1383 - 90.
- 22.- RONG, S.; OSKARSSON, M.; FALETTO, D. et al.: Tumorigenesis induced by coexpression of human hepatocyte growth factor and the human met protooncogene leads to high levels of expression of the ligand and receptor. *Cell Growth Differ* 1993; 4: 563 - 9.
- 23.- URQUÍA, M.; CEBALLOS, A.; OSORIO, C.: Analysis of immune response in oral tumors. *Allergol Immunopathol* 1990; 18: 543 - 550.
- 24.- FERRARI, S.; MANFREDINI, R.; GRANDE, A.; TORRELLI, U.: Antisense strategies to characterize the role of genes and oncogenes involved in myeloid differentiation. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 660: 117 - 23.
- 25.- DEMANJI, A.; MOOLGAVKAR, S.H.; LUEBECK, E.G.: Two-mutation model for carcinogenesis: joint analysis of premalignant and malignant lesions. *Math Biosci* 1991; 104: 97 - 109.
- 26.- LEVINE, A.J.: The p53 tumor-suppressor gene [comment]. *N Engl J Med* 1992; 326: 1350 - 2.
- 27.- YARBRO, J.W.: Oncogenes and cancer supressor genes. *Semin Oncol Nurs* 1992; 8: 30 - 9.
- 28.- DONEHOWER, L.A.; HARVEY, M.; SLAGLE, B.L.; McARTHUR, M.J.; MONGOMERY, C.A.: Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature* 1992; 356: 215 - 21.
- 29.- CURRANT, T.; MILLER, A.D.; ZOKAS, L.: Viral and cellular fos protein: A comparative analysis. *Cell* 1984; 36: 259 - 263.
- 30.- MEIJLINK, F.; CURRANT, T.; MILLER, A.D.: Removal of a 67 base pair sequence in the noncoding region of proto oncogene fos convert it to transforming gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4987 - 93.
- 31.- SCHLEGEL, U.: Mechanisms of molecular development of human glioma. *Nervenarzt* 1993; 64: 485 - 93.
- 32.- GRECO, A.; ORLANDI, R.; MARIANI, C. et al.: Expression of TRK-T1 oncogene induces differentiation of PC12 cells. *Cell Growth Differ* 1993; 4: 539 - 46.
- 33.- SMITH, M.R.; MATTHEWS, N.T.; JONES, K.A.; KUNG, H.F.: Biological actions of oncogenes. *Pharmacol Ther* 1993; 58: 211 - 36.
- 34.- ROBB, R.J.: Interleukin 2: The molecule and its function. *Immunol Today* 1984; 5: 203 - 208.



- 35.- TUSHINSKI, R.J.; OLIVER, I.T.; GUILBERT, L.J.: Survival of mononuclear phagocytes depends on a lineage-specific growth that the differentiated cells selectively destroy. *Cell* 1982; 28: 71 - 75.
- 36.- PATEL, V.; YEUDALL, W.A.; GARDNER, A.; MUTLU, S.; SCULLY, C.; PRIME, S.S.: Consistent chromosomal anomalies in keratinocyte cell lines derived from untreated malignant lesions of the oral cavity. *Genes Chromosom Cancer* 1993; 7: 109 - 15.
- 37.- SCULLY, C.: Oral cancer: new insights into pathogenesis. *Dent Update* 1993; 20: 95 - 100.
- 38.- WARNAKULASURIYA, K.A.; CHANG, S.E.; JOHNSON, N.W.: Point mutations in the Ha-ras oncogene are detectable in formalin-fixed tissues of oral squamous cell carcinomas, but are infrequent in British cases. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 225 - 9.
- 39.- BROITHE, L.T.; SARANATH, D.; NAIR, R.; DEO, M.G.; SANGHAVI, V.; MEHTA, A.: H-ras-1 restriction fragment length polymorphism in normal individuals and oral cancer patients in India. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 298 - 302.
- 40.- HOU, L.; SHI, D.; TU, S.M.; ZHANG, H.Z.; HUNG, M.C.; LING, D.: Oral cancer progression and c-erb-2/neu proto-oncogene expression. *Cancer Lett* 1992; 65: 215 - 20.
- 41.- KIM, Y.J.; GHU, H.D.; KIM, D.Y.; KIM, H.J.; KIM, S.K.; PARK, C.S.: Expression of cellular oncogenes in human gastric carcinoma: c-myc, c-erbB2, and c-Haras. *J Surg Oncol* 1993; 54: 167 - 70.
- 42.- SUGDEN, B.: How some retroviruses got their oncogenes. *Trends Biochem Sci* 1993; 18: 233 - 5.
- 43.- ROBERTIS, E.D.P.; ROBERTIS, E.M.F.: Regulación del gen. En: *Biología Celular y Molecular*. Buenos Aires: El Ateneo 1986: 512 - 528.
- 44.- GAIDANO, G.; PARSA, N.Z.; TATSSI, V. et al.: In vitro establishment of AIDS-related lymphoma cell lines: phenotypic, characterization, oncogene and tumor suppressor gene lesions and heterogeneity. *Leukemia* 1993; 7: 1621 - 9.
- 45.- BORLAND, R.N.; BRENDLER, C.B.; ISAACS, W.B.: Molecular biology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 31 - 9.
- 46.- PARK, N.H.; LI, S.L.; CHERRICK, H.M.: In vitro and animals studies of the role of viruses in oral carcinogenesis. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992; 28: 145 - 52.
- 47.- BURCK, K.B.; LIU, E.T.; LARRICK, J.W.: Viruses and Oncogenes. En: *Oncogenes*. New York: Springer - Verlag 1988: 38 - 66.
- 48.- OHITA, H.; YAMAGUCHI, Y.; YAMAKAWA et al.: Biliary papillomatosis with the point mutation of K-ras gene arising in congenital choledochal cyst. *Gastroenterology* 1993; 105: 1209 - 12.
- 49.- RUIZ BRAZO, A.; JIMÉNEZ, M.; LÓPEZ POVEDA, M.M.; SANPEDRO, A.: Fundamentos de biología e inmunología tumoral. Granada: Universidad de Granada 1992: 11 - 21.
- 50.- GIL, J.; RODRÍGUEZ, R.; MEDINA PEÑAFIEL, M.; SUBIZA, J.L.: Cáncer e inmunidad. En: *Inmunología*. Madrid: IDEPSA 1992: 117 - 27.
- 51.- ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D.: Inmunidad frente a los tumores. En: *Inmunología*. Barcelona: Salvat 1991: 1 - 17.
- 52.- JONES, P.A.; RIDEOUT, W.M.; SHEN, J.C.; SPRUCK, C.H.: Methylation, mutation and cancer. *Bioessays* 1992; 14: 33 - 6.

**Correspondencia:**

MIGUEL URQUÍA GARCÍA  
Marqués de la Ensenada, nº 4 - Esc. B - 1º B  
18004 - Granada