

## Carcinogénesis

UMBERTO I. GALLASO \* y SALVADOR SGROI \*\*

*\*Centro de Investigaciones Biológicas de la Provincia de Buenos Aires,  
Hospital Interzonal General de Agudos "Prof. Dr. Luis Güemes",  
Rivadavia al 15.000, 1706 Haedo, Argentina*

*\*\* Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires,  
calle 5 N° 966 - 1900 La Plata, Argentina.*

**RESUMEN.** En esta publicación se han resumido los principales trabajos de investigación científica sobre carcinogénesis realizados en el Centro de Investigaciones Biológicas (Hospital Interzonal General de Agudos "Prof. Dr. Luis Güemes" de Haedo, Provincia de Buenos Aires), en base a cuyos resultados se atribuye al cáncer una etiopatogenia metabólica, considerada bioquímicamente similar a la que se atribuye a la anemia perniciosa.

**SUMMARY.** "Carcinogenesis". In this paper the mean scientific research on carcinogenesis carried out at the Biological Research Center (Hospital Interzonal General de Agudos "Prof. Dr. Luis Güemes", Haedo, Argentina) are briefly summarized. Based on the experimental results here consigned, a hypothesis on metabolic etiopatogeny of cancer, biochemically similar to that of pernicious anaemia, was developed.

### INTRODUCCION

El presente trabajo tiene como finalidad la revisión de las investigaciones basadas en la hipótesis de que el cáncer es una enfermedad metabólica<sup>1-7</sup>, cuyo origen está en una falla de los fenómenos físico-químicos que ocurren en el tracto digestivo durante el proceso de digestión y absorción de los alimentos. Dicha falla lleva a células de ciertos tejidos a sufrir una perturbación en el aporte adecuado de un elemento indispensable para su metabolismo normal, el que adopta entonces características carcinogénicas.

La hipótesis es comparable con lo que ocurre en la anemia perniciosa o de Bier-

mer, donde la falta del factor intrínseco de Castle impide que la vitamina B<sub>12</sub> pueda ser absorbida por el tracto digestivo y cumplir sus funciones de grupo prostético-enzimático a nivel de los tejidos. En el cáncer faltaría también un elemento que desempeña la función de grupo prostético o coenzima en el complejo enzimático celular que participa de la óxido-reducción aeróbica.

La enfermedad transcurre en un círculo vicioso que se desarrolla de la siguiente forma: al actuar un agente cancerígeno (virus, radiaciones, compuestos químicos, etc.) sobre las células, hace que éstas reaccionen modificando su metabolismo y origen en al

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer; Inhibidores Proteolíticos; Caquexia; Carencia nutricia; Diferenciación Celular; Alteración de la Oxido-Reducción Celular.

**KEY WORDS:** Cancer; Proteolytic Inhibitors; Cachexia; Nutritious Lack; Cell Differentiation; Cell Oxide-Reduction Alteration.

menos una sustancia inhibidora de la función tróptica que, volcada en los humores llega al tracto digestivo e impide la acción de las enzimas proteolíticas: producida esa inhibición, no pueden ser liberados (y, en consecuencia, no son absorbidos) el o los grupos prostéticos indispensables para mantener el necesario equilibrio de la óxido-reducción celular.

La perturbación carcinogénica puede originarse también primariamente por la ingesta prolongada de sustancias químicas (colorantes, edulcorantes, metales pesados, conservadores, etc.) incorporados a la dieta que interfieren parcialmente la proteólisis en el tracto digestivo.

Estos conceptos se apoyan en los siguientes hechos experimentales:

a) Los tejidos malignos, en comparación con los tejidos normales y tumores benignos, están caracterizados no solamente por poseer la más baja concentración de citocromo C sino también por tener la más grande disparidad entre los componentes del sistema citocromo oxidasa-citocromo C; es decir que la célula tumoral obtiene una considerable parte de la energía por procesos de fermentación como consecuencia de la falla en la respiración aeróbica, que es casi veinte veces más efectiva (38 moles de ATP por mol de glucosa) que la fermentación (sólo 2 moles de ATP por mol de glucosa). El examen comparativo de las secreciones del tracto digestivo de enfermos neoplásicos y no neoplásicos investigados por el equipo del Hospital reveló una disminución de la actividad proteolítica del líquido duodenal en pacientes neoplásicos, con localización tumoral aún extradigestiva.

b) En el plasma sanguíneo de los enfermos neoplásicos existe un inhibidor tróptico (fundamentalmente quimotróptico), en cantidad aumentada. El incremento de este inhibidor está en relación directa con la malignidad de la enfermedad. Se destacan

en ciertos casos cifras tan significativas que aproximadamente 15 gramos de quimotripsina podría ser completamente inhibidos por el exceso de inhibidor presente en el suero de pacientes cancerosos.

c) En condiciones fisiológicas normales, una porción del plasma sanguíneo se vierte en el tracto digestivo formando parte de las secreciones digestivas.

d) El decaimiento de la actividad proteolítica del páncreas en el transcurso de la vida haría aún más efectiva la acción de los inhibidores que llegan al tracto digestivo.

La disminución de la actividad proteolítica encontrada nos lleva a pensar que es la principal responsable de la carencia de un grupo prostético o coenzima anticarcinogénica porque:

a) Los complejos moleculares con función de grupo prostético o coenzima se encuentran en la naturaleza generalmente unidos a moléculas proteicas.

b) Para que ocurra su absorción en el tracto digestivo se requiere ineludiblemente su separación de la proteína, proceso que normalmente realizan las enzimas proteolíticas.

c) Esta separación no ocurrirá si la unión *grupo prostético* (coenzima)-*proteína* involucra algún aminoácido hidrolizable por una *endopeptidasa* ausente o inhibida. Así, el punto de unión del grupo prostético a la molécula de proteína es un residuo *tirosina*, *fenilalanina*, *triptofano* o *metionina* y la *endopeptidasa* (ausente o inhibida) es la *quimotripsina*, difícilmente haya una hidrólisis adecuada capaz de separar de la proteína al *grupo prostético* (o coenzima) precisamente porque tales tipos de enlace son hidrolizados específicamente por la quimotripsina.

Conforme a nuestras observaciones, en los enfermos portadores de neoplasias está ausente o inhibida una *endopeptidasa* en su líquido duodenal, que suponemos es conse-

cuencia de la llegada al tracto digestivo de los inhibidores proteolíticos originados en el tejido tumoral y que en concentraciones anormalmente elevadas (principalmente el inhibidor quimotriptico) circulan en la sangre.

Por este camino se podría explicar que una interferencia en el complejo enzimático celular óxido-reductor aeróbico, llevada a cabo por un agente transitorio (virus, sustancias químicas carcinogénicas, etc.), condujera a las células interferidas a adoptar un tipo de metabolismo carcinogénico, que podría convertirse en una situación permanente porque la inhibición de las enzimas proteolíticas en el tracto digestivo impediría la incorporación de nuevos *grupos prostéticos* o coenzimas anticarcinogénicas, necesarias para restablecer la normalidad en la respiración aeróbica. La curación del cáncer tiene lugar cuando se consigue romper este círculo vicioso mediante la extirpación total del tejido tumoral, que es el agente responsable de la aparición en el tracto digestivo de los inhibidores proteolíticos (sobre todo el *quimotriptico*) elaborados por el tejido neoplásico.

La carcinogénesis originada por la ingesta prolongada de sustancias inhibitoras de enzimas proteolíticas que acompañan a los alimentos de la dieta (v.g.: metales pesados, conservadores químicos, etc.) concluye haciéndose irreversible por el camino ya citado, aún desapareciendo la causa nutricia que le dio origen.

Para establecer si la disminución en la actividad proteolítica encontrada por nosotros en el líquido duodenal de los enfermos neoplásicos guardaba alguna relación con la carcinogénesis, a enfermos cancerosos no susceptibles a otra terapéutica y que no hubieran recibido aún tratamiento específico se les suministraron los requerimientos diarios de nitrógeno de la dieta bajo la forma de proteínas digeridas *in vitro*.

Por razones de su fácil solubilidad se utilizó como proteína pre-digerida a la caseína de leche de vaca. La hidrólisis se efectuó con enzimas pancreáticas y entéricas de cerdo, hasta obtener el 75-80% del nitrógeno en forma de aminoácidos libres.

En cinco de los diez enfermos tratados se observaron favorables manifestaciones clínicas y de laboratorio que permitieron sospechar una relación positiva entre la carcinogénesis y la disminuida proteolisis del líquido duodenal. En la corta experiencia clínica se observó también que las modificaciones tumorales favorables se lograron cuando más del 70% de la caseína se encontraba en forma de aminoácidos libres.

#### DETERMINACION DE LOS INHIBIDORES TRIPTICOS Y QUIMOTRIPTICOS EN SUERO HUMANO <sup>2</sup>

El paso siguiente fue el de seleccionar una técnica simple que permitiera la determinación, en el suero de los pacientes, de la presencia de inhibidores de tripsina y de quimotripsina, las enzimas proteolíticas más importantes del tracto digestivo.

Para ello se recurrió al procedimiento de incubar (15 min a 25 °C) distintas diluciones de suero con la misma cantidad de tripsina y de quimotripsina y determinar luego la actividad proteolítica residual sobre sustratos sintéticos específicos: benzoilarginina *p*-nitroanilida para tripsina y carboxipropionilfenilalanina *p*-nitroanilida para quimotripsina (tripsina es altamente específica para la ruptura de uniones en las que interviene el aminoácido arginina, en tanto que quimotripsina muestra elevada afinidad por uniones en las que participe el aminoácido fenilalanina). En ambos casos la acción de las proteasas libera un compuesto con color (la *p*-nitroanilina), cuya concentración se determina midiendo la absorbancia a 405 nm, lo que constituye una evaluación direc-

ta de la actividad proteolítica residual, que se verá tanto más disminuida cuanto mayor sea la cantidad de inhibidores trépticos y quimotrépticos en el suero.

La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos como consecuencia de la incubación

de *tripsina* con sueros normales en la forma descrita, en tanto que la Figura 1 constituye la expresión gráfica de esos resultados. La Tabla 2 y la Figura 2 proporcionan información equivalente en cuanto al ensayo con *quimotripsina*.

Tubos	'Pool' sueros ( $\mu$ l de diluciones)	NaCl ( $\mu$ l)	Tripsina (50 $\mu$ g/ml) ( $\mu$ l)	15 minutos incubación a 25° C	$\Delta E$	$\mu$ l suero	mU/ml (miliunidades)
Testigo		300	700			0,372	—
1	50 de dilución 1/80	250	700		0,380	0,62	38,0
2	50 de dilución 1/40	250	700		0,378	1,25	37,8
3	50 de dilución 1/20	250	700		0,364	2,50	36,4
4	100 de dilución 1/20	200	700		0,320	5,00	32,0
5	150 de dilución 1/20	150	700		0,280	7,50	28,0
6	200 de dilución 1/20	100	700		0,249	10,00	24,9
7	250 de dilución 1/20	50	700		0,213	12,50	21,3
8	300 de dilución 1/20	—	700		0,170	15,00	17,0
9	200 de dilución 1/10	100	700		0,109	20,00	10,9
10	300 de dilución 1/10	—	700		0,030	30,00	3,0
11	100 sin diluir	200	700		0,028	100,00	2,8
12	150 sin diluir	150	700		0,046	150,00	4,6
13	200 sin diluir	100	700		0,057	200,00	5,7

Tabla 1. Actividad residual de tripsina luego de la incubación con distintas cantidades de suero <sup>2</sup>.

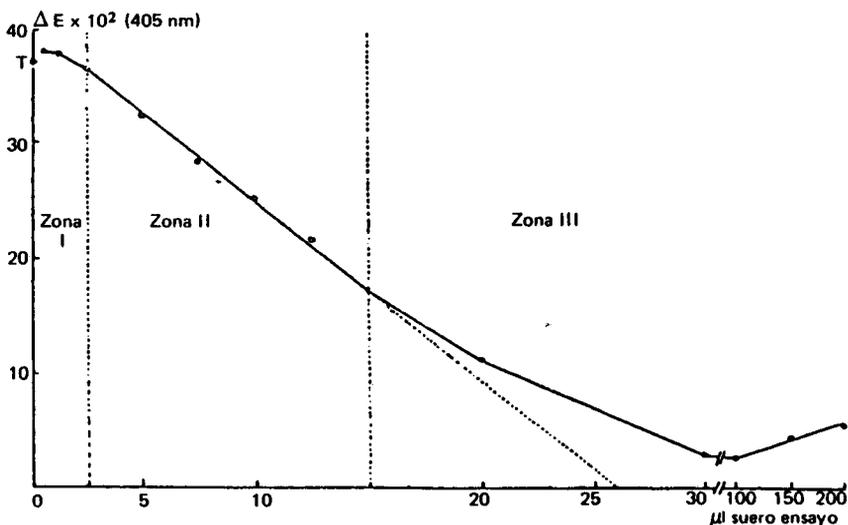


Figura 1. Curva de inhibición tréptica <sup>2</sup>.

**Curva de inhibición de tripsina**

La curva se divide en 3 zonas (Figura 1).

**Zona I.** Zona de incremento de la actividad inicial. En esta zona vemos que los valores del testigo (T) están por debajo de los que corresponden a la mezcla de la enzima-suero, efecto observable cuando las diluciones del suero son muy altas. Se podría deber a la activación por la tripsina empleada de precursores de enzimas proteolíticas pre-existentes en el suero y que serían transportadas por las proteínas.

**Zona II.** Zona de inhibición estequiométrica. En ésta vemos que la inhibición es proporcional al incremento de la concentración del suero, configurando en la representación una recta. Es, por lo tanto, la parte de la curva útil para la valoración de los inhibidores propiamente dichos, presentes en la fracción  $\alpha$ -globulina.

**Zona III.** Zona de actividad paradójal. Se observa en esta parte que la inhibición deja de ser proporcional a la concentración del suero. Antes de que aquélla llegue a ser completa (80 a 90%) comienza a disminuir la inhibición con el aumento de la concentración sérica. Representa esto en la curva un aparente aumento de actividad trípica

(actividad paradójal), que no es real, pues lo que ocurre es que disminuye la inhibición por la presencia de una mayor cantidad de  $\alpha_2$ -macroglobulina ( $\alpha_2M$ ) por aumento progresivo de la concentración de suero, que modifica el equilibrio del sistema enzima-inhibidor (tripsina- $\alpha_1$ -inhibidor) por combinación de una parte de aquélla con  $\alpha_2M$ . La combinación tripsina- $\alpha_2M$  es irreversible y ya la enzima combinada no puede ser inhibida por el  $\alpha_1$ -inhibidor del suero.

**Curva de inhibición de quimotripsina**

Como se observa en la Figura 2, ésta guarda relación con la tripsina, presentando la curva las 3 zonas mencionadas, hecho que no fue demostrado previamente por otros autores, debido probablemente a la poca sensibilidad de los métodos por ellos empleados.

**Zona I.** Zona de incremento inicial de la actividad. Se observa lo mismo que para tripsina: una mayor actividad quimotríptica de la mezcla enzima-suero que la del testigo (T). La interpretación es igual que para aquélla.

Tubos	'Pool' sueros ( $\mu$ l de diluciones)	NaCl ( $\mu$ l)	Quimotripsina (250 $\mu$ g/ml) ( $\mu$ l)	15 minutos incubación a 25° C	$\Delta E$	$\mu$ l suero	mU/ml (miliunidades)
Testigo		300	700			0,270	—
1	100 de dilución 1/20	200	700		0,280	5	15,54
2	200 de dilución 1/20	100	700		0,280	10	15,54
3	200 de dilución 1/10	100	700		0,270	20	14,98
4	150 de dilución 1/5	150	700		0,260	30	14,43
5	50 sin diluir	250	700		0,250	50	13,87
6	100 sin diluir	200	700		0,170	100	9,43
7	150 sin diluir	150	700		0,090	150	4,99
8	200 sin diluir	100	700		0,055	200	3,05
9	250 sin diluir	50	700		0,065	250	3,60
10	300 sin diluir	—	700		0,060	300	3,33

Tabla 2. Actividad residual de quimotripsina luego de la incubación con distintas cantidades de suero <sup>2</sup>.

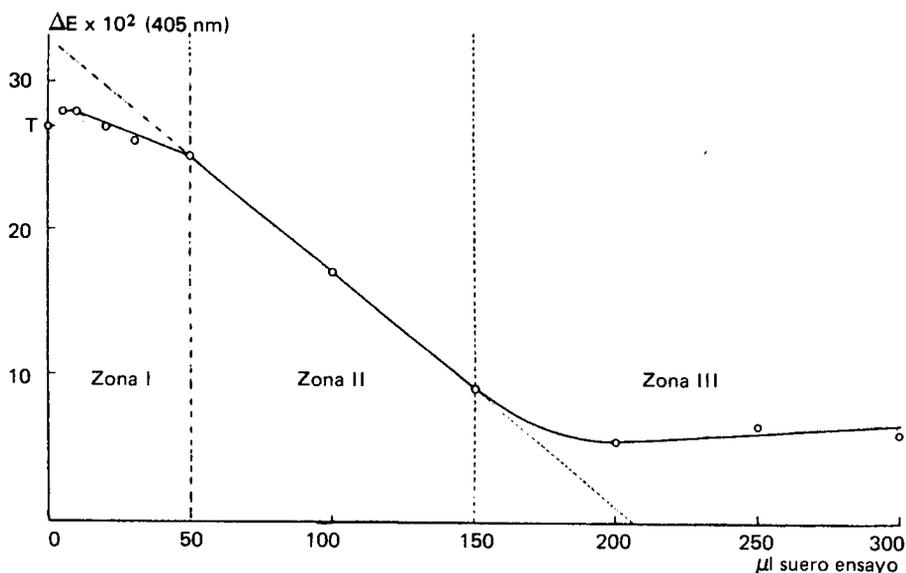


Figura 2. Curva de inhibición quimotriptica <sup>2</sup>.

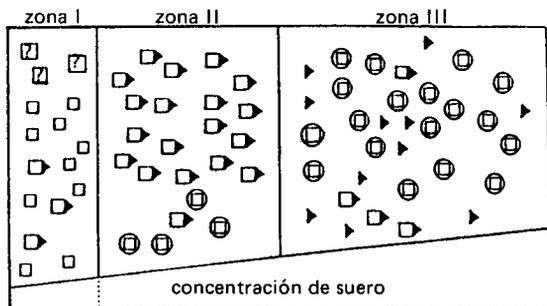


Figura 3. Pictograma que interpreta el mecanismo de inhibición triptica. □ tripsina pura utilizada en el método 50 μg/ml. ▧ precursores proteolíticos preexistentes en el suero. > α<sub>1</sub> inhibidor del suero. ○ α<sub>2</sub>M del suero. ▷ tripsina acoplada al α<sub>1</sub> inhibidor (acoplamiento reversible). ⊙ tripsina acoplada a α<sub>2</sub>M (tripsina protegida de la inhibición).

**Zona II.** Zona de inhibición estequiométrica. La recta indica la correspondencia proporcional entre la inhibición y la concentración del suero. Es aquí también el α<sub>1</sub> -inhibidor el responsable de esta acción y es la parte útil de la curva para valorarlo. Tampoco la inhibición de esta enzima es

completa (inhibición máxima 80 a 90%).

**Zona III.** Zona de actividad paradójal. Aquí también existe la interacción entre enzima-α<sub>2</sub>M; por ser más estable su acoplamiento y por aumento de la concentración de α<sub>2</sub>, disminuye la inhibición.

Ante esta interacción no actúa el α<sub>1</sub> -inhibidor del suero.

La Figura 3 constituye la expresión gráfica de los resultados obtenidos para tripsina, que es igualmente aplicable a quimotripsina.

Es importante la división de la curva en 3 zonas para la interpretación de los hechos clínicos; el análisis de cada una de éstas aporta datos interesantes para la interpretación de la patología. Así por ejemplo, en la pancreatitis aguda se modificaría la zona I por la presencia de enzimas proteolíticas en el suero, en las neoplasias se modificaría la zona II por el aumento de los inhibidores y además existirían otras modificaciones en los procesos patológicos.

**DETERMINACION DE LOS INHIBIDORES TRIP-  
TICOS Y QUIMOTRIPTICOS EN SUERO HUMA-  
NO NORMAL Y EN SUERO DE PACIENTES  
NEOPLASICOS <sup>3</sup>**

**Inhibición triptica**

La representación gráfica de la misma, en sus valores máximos y mínimos para pa-  
cientes normales y neoplásicos se muestra  
en las Figuras 4 y 5, con los siguientes re-  
sultados:

*Pacientes normales:* 1) No se observan  
variaciones en relación con la edad, aseme-  
jándose las curvas que representan ambos  
extremos (13 a 61 años). 2) Los valores má-

ximos y mínimos mantienen un paralelismo  
en todo su trazado, conservando la forma  
de la curva y delimitando claramente las 3  
zonas detalladas en el anterior trabajo, es-  
pecialmente la zona II, llamada estequimé-  
trica, a la que se otorga valor para la deter-  
minación de las antienzimas.

*Pacientes neoplásicos:* 1) Los hallazgos  
no son tan significativos en sus diferencias  
con los pacientes normales, hecho observa-  
do también por Bieth *et al.* <sup>8</sup>, y se debería  
a la menor afinidad de la tripsina con los  
inhibidores séricos. 2) Se destaca que el va-  
lor máximo hallado en neoplásicos no al-

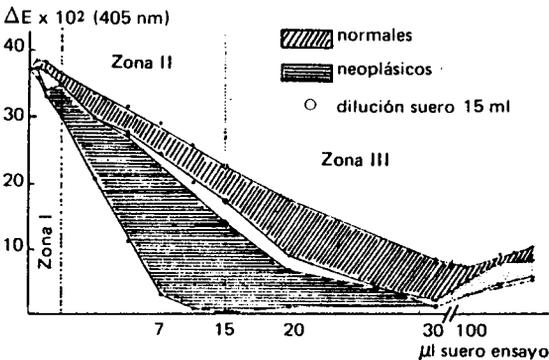


Figura 4. Curvas de inhibición triptica. Comparación entre los valores máximos y mínimos de normales y neoplásicos <sup>3</sup>.

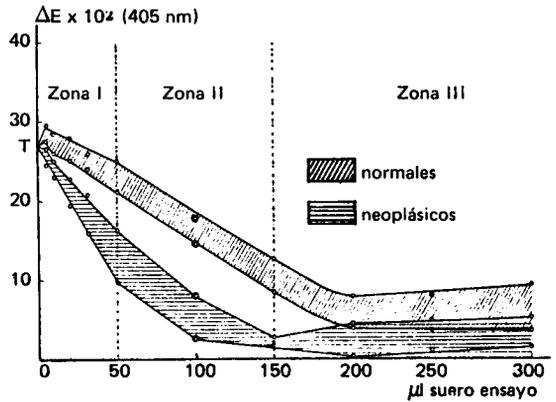


Figura 6. Curva de inhibición quimotriptica. Comparación entre los valores máximos y mínimos de normales y neoplásicos <sup>3</sup>.

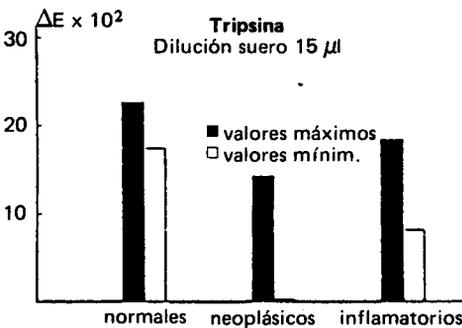


Figura 5. Inhibidores de tripsina. Comparación entre los valores máximos y mínimos de normales, neoplásicos y enfermedades inflamatorias, obtenidos en el tubo correspondiente a 15 μl de suero <sup>3</sup>.

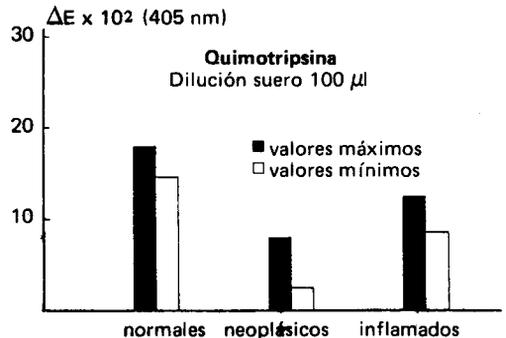


Figura 7. Inhibidores de quimotripsina. Comparación entre los valores máximos y mínimos de normales, neoplásicos, y enfermedades inflamatorias, obtenidos en el tubo correspondiente a 100 μl de suero <sup>3</sup>.

canza el valor mínimo de los normales; la inclusión de procesos inflamatorios demuestra que hay algunas coincidencias entre éstos, algunos normales y otros patológicos, disminuyendo así la significación de esta valoración de la curva de inhibición tríplica.

### *Inhibición quimotriptica*

La representación gráfica de la misma, en sus valores máximos y mínimos, también en pacientes normales y neoplásicos, está expresada en las Figuras 6 y 7, con los siguientes resultados:

*En pacientes normales* no se observaron variaciones significativas.

*En pacientes neoplásicos* se destacan las zonas por su significado:

1) Zona I o de incremento inicial.

a) En los normales los valores iniciales están sobre el testigo y en los neoplásicos están a nivel o por debajo del mismo.

b) Los valores máximos de incremento de extinción ( $\Delta E$ ) de los neoplásicos no alcanzan nunca los mínimos de los normales.

2) Zona II o estequiométrica.

En esta zona se observa que en neoplásicos la parte estequiométrica de la curva se quiebra alejándose mucho de lo normal.

En la Fig. 6 se observa que la barra correspondiente a los valores máximos de los neoplásicos no alcanza la altura de la barra que representa los valores mínimos de los normales; los procesos inflamatorios ocupan un grado intermedio entre ellos, pero los valores mínimos de éstos están siempre por encima de los valores máximos de los neoplásicos.

3) Zona III o de actividad paradójal.

En ella se observa que ambas representaciones, normales y neoplásicas, se entrecruzan en parte. Se atribuye a la actividad protectora de la  $\alpha_2$ -macroglobulina, que impediría, tanto en unos como en otros, la acción de los inhibidores por aumento de concentración del suero.

### ESTUDIO BIOQUIMICO DEL LIQUIDO PANCREATICO EN EL PERRO

En este trabajo <sup>4</sup> se efectuó el estudio bioquímico de la secreción exocrina del páncreas en el perro, utilizando una técnica quirúrgica simple para la cateterización parcial crónica del conducto principal (Santorini) y el mantenimiento de los animales en el laboratorio durante su estudio. Entre las enzimas estudiadas, las técnicas de determinación de la actividad proteolítica fueron las más útiles para detectar pequeñas variaciones en la secreción del páncreas por su sencillez, sensibilidad y especificidad. Se consideró que el mejor conocimiento de la fisiología pancreática exocrina permitiría elaborar un pancreatograma o perfil bioquímico para el uso experimental o médico-clínico, ya que con el advenimiento del fibroscopeco duodenal es posible cateterizar en el hombre el conducto pancreático por vía endoscópica y sin traumatismo.

### COMPARACION DE LAS CURVAS DE INHIBIDORES TRIPTICOS Y QUIMOTRIPTICOS EN SUERO DE HUMANOS Y PERROS, NORMALES Y NEOPLASICOS, EN RELACION CON LA PATOGENIA DE LA CAQUEXIA

El objeto de este trabajo <sup>5</sup> fue estudiar una de las etapas de la etiopatogenia del cáncer a través de las determinaciones comparativas de los inhibidores de las enzimas proteolíticas en el suero de humanos y perros normales y neoplásicos, analizando la incidencia que el incremento de los mismos pudiera tener en el mecanismo de la caquexia cancerosa.

Para ello se determinaron las curvas de inhibidores tríplicos y quimotripticos en suero de perros normales y neoplásicos, comparándolas con las de humanos. Se pudo establecer que no existe incremento de los citados inhibidores en perros con cáncer y que el equilibrio nitrogenado en los mismos no sufre alteraciones.

La Figura 8 resume los resultados obtenidos. En el hombre se cumplen generalmente las etapas 1 a 11 y a veces la 12 antes que la 11; en el perro sólo las etapas 1, 2, 3, 4 y 12.

El cáncer en el hombre, a diferencia de lo que sucede con el perro, disminuye la

actividad proteolítica digestiva por incremento de los inhibidores trópticos y quimotrópticos. Esto incide desfavorablemente en la liberación de aminoácidos y grupos prostéticos o coenzimas indispensables para el organismo, que se encuentran presentes en la alimentación habitual, lo cual conduce a

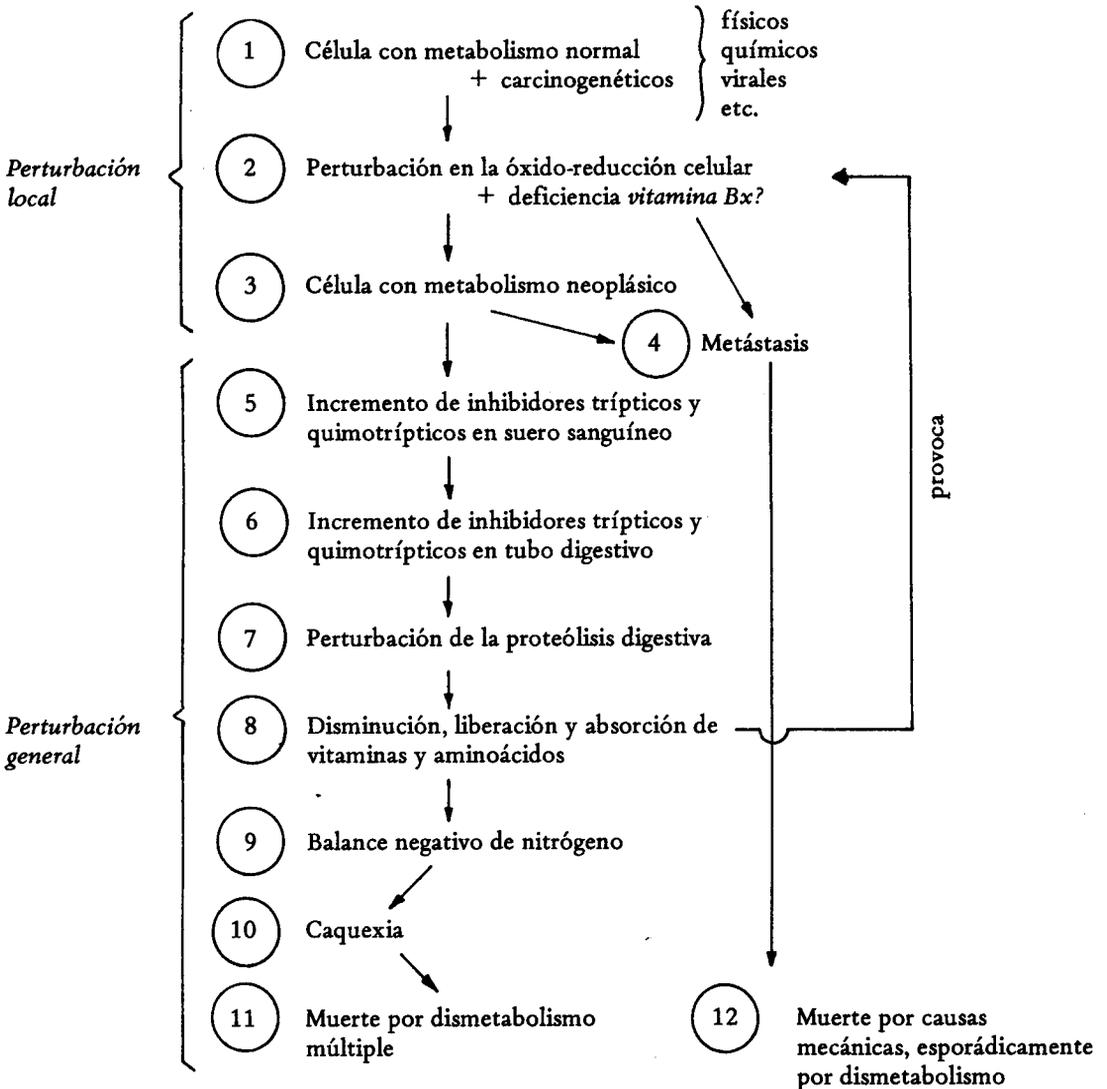


Figura 8. Etapas de la carcinogénesis en el hombre y en el perro. En el hombre se cumplen generalmente las etapas de 1 a 11 y a veces la 12 antes que la 11. En el perro, sólo las etapas 1, 2, 3, 4 y 12.

una alteración en el aporte armónico y equilibrado de los mismos.

Esta alteración, en la evolución de la enfermedad, lleva al paciente a un balance negativo de nitrógeno, el cual es responsable de la caquexia.

#### DETERMINACION DE INHIBIDORES TRIPTICOS Y QUIMOTRIPTICOS EN INDIVIDUOS CON CANCER, OTRAS PATOLOGIAS Y ESTADOS METABOLICOS NORMALES

Con el objeto de establecer la utilidad de los valores obtenidos en la determinación de los inhibidores de proteasas en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de neoplásicos, se estudiaron 150 pacientes entre cancerosos, individuos con patologías no neoplásicas y estados metabólicos normales.

Se realizó el seguimiento a través del tiempo de un grupo de ellos (el cual sirvió para detectar metástasis), registrando las variaciones sufridas en los diferentes tratamientos (radiaciones, antimitóticos, extirpación quirúrgica, etc.). Se encontraron valores aumentados en individuos sin diagnóstico clínico y anatomopatológico, que resultaron ser cancerosos más tarde.

Se estudió el envejecimiento de los sueros, observándose que a temperatura ambiente la caída de los valores de inhibición triptica y quimotriptica en cancerosos es mucho más prolongada que en los normales en las mismas condiciones.

La técnica empleada es sencilla y rápida (30 min) y resulta muy útil en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de enfermos cancerosos.

#### CAQUEXIA: DEMOSTRACION DE LA LLEGADA DE INHIBIDORES TRIPTICOS Y QUIMOTRIPTICOS SERICOS AL TRACTO DIGESTIVO

En este trabajo <sup>7</sup> se demostró, por inmu-

nodifusión radial, la presencia de inhibidores tripticos y quimotripticos séricos en saliva y líquido duodenal en enfermos cancerosos, constatándose que existe una relación directa entre la concentración en sangre de dichos inhibidores, la intensidad de los halos de inmunoprecipitación y el estado clínico del paciente. El incremento en el tubo digestivo de estos inhibidores explica la anorexia y posterior caquexia.

Cuando una célula normal entra en deficiencia de un cofactor (vitamina B<sub>x</sub>) que interviene en la síntesis de citocromos, se perturba su mecanismo de óxido-reducción y respira en semiaerobiosis o anaerobiosis, modificando toda su estructura metabólica para adaptarse a esta alteración. Como consecuencia de ello, se indiferencia y retrograda al estado embrionario. En estas condiciones las células comienzan a elaborar inhibidores tripticos y quimotripticos, los que se incrementan con el plasma a medida que progresa el tumor. Llegan así incrementados al tracto digestivo, perturban la proteólisis digestiva, disminuyendo la liberación y subsiguiente absorción de aminoácidos, vitaminas y cofactores indispensables para el organismo, acentuándose aún más la deficiencia de vitamina B<sub>x</sub> (probable consecuencia de la aparición de metástasis).

Esto hace que un individuo entre en balance negativo de nitrógeno, llegando al estado de caquexia y muere por un dismetabolismo múltiple (Fig. 8).

Cualquier agente (físico, químico, viral, etc.) que interfiera en el sistema respiratorio celular o en la síntesis de sus componentes provocará cáncer.

En apoyo de lo expresado y tomando en cuenta las observaciones de los autores y de otros investigadores con respecto al incremento de los citados inhibidores en el plasma y su presencia en la luz del tubo digestivo, puede afirmarse lo siguiente:

a) El canceroso, a medida que progresa

la enfermedad, rechaza la ingesta de proteínas (fundamentalmente la carne), se vuelve anoréxico y, si esta situación se prolonga, muere por dismetabolismo múltiple.

b) Los neoplásicos presentan la actividad proteolítica duodenal disminuida.

c) El estado clínico de los pacientes muestra una estrecha relación con el incremento plasmático de las  $\alpha$ -1-globulinas inhibitoras de las enzimas proteolíticas, que sufren todos los neoplásicos, cualquiera sea la localización y tamaño del tumor.

d) Fue observada por algunos investigadores la acción antitumoral de las toxinas bacterianas (*Streptococcus erisipelae*), modificando favorablemente la evolución de pacientes con tumores malignos. Los autores comprobaron que en enfermos con erisipela los valores de inhibición trípica y quimotríptica están muy por debajo de los valores normales.

e) En la mujer, el embarazo cursa en los primeros meses con porcentajes incrementados de inhibición (anaerobiosis del feto), coincidiendo, por lo general, con intolerancia a los alimentos.

f) Las mujeres con tumores que se embarazan empeoran su estado metabólico marcadamente, debido a que se suman a los inhibidores propios de la neoplasia, los del feto.

g) Los casos de pancreatitis estudiados en estos trabajos muestran que cuando se incrementan los inhibidores plasmáticos, también aparecen aumentados en el líquido duodenal.

h) En el perro, a diferencia del hombre y a pesar de tener grandes tumores y —a veces— profusas metástasis, no se incrementan los inhibidores, por lo que no llegan a la caquexia y mueren por causas mecánicas del propio tumor.

i) Con el aumento de la edad decrece la actividad proteolítica duodenal, lo cual concuerda estadísticamente con la mayor

incidencia del cáncer. Esta disminución de la secreción pancreática contribuye, sin duda, a hacer más efectiva la acción inhibidora.

j) Los tratamientos de neoplásicos realizados en el Centro de Investigaciones Biológicas del Hospital General de Agudos "Prof. Dr. Luis Güemes" con hidrolizados proteicos (caseína), con porcentajes de hidrólisis del 75-80%, mejoran el estado general, corrigen la caquexia y, en algunos casos, reducen la masa tumoral. Esto se hace con el objeto de compensar la deficiencia de aminoácidos y cofactores indispensables para el correcto metabolismo celular. Se observó que los hidrolizados proteicos con porcentajes de hidrólisis inferiores al 70% carecían de los efectos señalados, por lo cual se estima conveniente superar el 80% de la digestión de la proteína nativa para que los resultados sean más satisfactorios.

k) Queda demostrada así la presencia de los inhibidores trípticos y quimotrípticos séricos en el tracto digestivo. Además, se puede apreciar la relación que existe entre este hecho y el incremento plasmático de dichas globulinas, fenómeno que se hace muy evidente en los cancerosos.

Todas estas consideraciones confirman 7 de las 11 etapas reseñadas en la Figura 8 y que confirman la hipótesis sobre la etiopatogenia del cáncer, a saber:

*Etapa V.* Incremento de inhibidores trípticos y quimotrípticos en el suero sanguíneo.

*Etapa VI.* Incremento de inhibidores trípticos y quimotrípticos en el tubo digestivo.

*Etapa VII.* Perturbación de la proteólisis digestiva.

*Etapa VIII.* Disminución de la liberación y absorción de vitaminas y aminoácidos.

*Etapa IX.* Balance negativo de nitrógeno.

*Etapa X.* Caquexia.

*Etapa XI.* Muerte por dismetabolismo múltiple.

De las 4 etapas restantes sólo falta confirmar la *Etapa II*: perturbación de la óxido-reducción celular por deficiencia de una vitamina (grupo proteico o coenzima) B<sub>x</sub>, aún desconocida, responsable de la biosíntesis de citocromos. La *Etapa I* (acción de los carcinogénicos físicos, químicos, virales, etc. sobre la célula con metabolismo normal), la *Etapa III* (células con metabolismo neoplásico), y la *Etapa IV* (metástasis), son universalmente conocidas y aceptadas.

Las demostraciones de otros investigadores de que en el cáncer ocurren alteraciones en procesos metabólicos que resultan de excepcional trascendencia en la vida de la célula, como son las perturbaciones en la síntesis proteica, en la distribución tisular de las proteínas, en el balance negativo de nitrógeno y las observaciones del incremento de los inhibidores proteolíticos séricos y su llegada al tracto digestivo, confirman los fundamentos de una de las etapas de la hipótesis sobre las causas de la caquexia en los enfermos neoplásicos. En razón de que la inhibición de la proteólisis intestinal significa la pérdida del aporte, en forma equilibrada y constante, no sólo de aminoácidos sino también de grupos prostéticos y coenzimas que ellas no pueden sintetizar y deben, por tanto, recibir del exterior, se establece lo que hemos dado en

llamar el "círculo vicioso de la etiopatogenia del cáncer" (ver figura a pie de página).

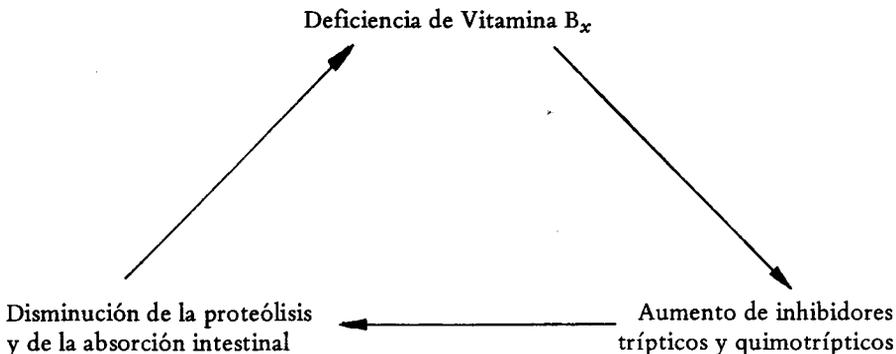
Las alteraciones de la proteólisis intestinal en forma sostenida significan la interrupción del equilibrio biológico que las células deben mantener con el medio ambiente, porque es quien suministra todos los elementos que ellas requieren para construir y renovar sus estructuras, perturbación ésta que, incuestionablemente, es incompatible con la vida.

En este aspecto, la evolución clínica de los cancerosos es similar a la de otras enfermedades carenciales (anemia perniciosa, beri-beri, escorbuto, etc.), en donde el dismetabolismo múltiple que finalmente los lleva a la muerte se presenta en forma insidiosa, coincidiendo con el paulatino agotamiento de las reservas que el organismo siempre tiene de estos elementos.

Referente a la terapéutica de la caquexia cancerosa, es de fundamental importancia la ruptura del mencionado "círculo vicioso" por cualquiera de los caminos antes mencionados.

*Esta hipótesis respeta todas las leyes fundamentales de la biología; no contradice a ninguna de las teorías de la carcinogénesis en vigencia, sino que las incluye.*

**AGRADECIMIENTOS.** Al Consejo Editorial de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* (anteriormente *Bioquímica Clínica*), que autorizó la reproducción de las tablas y figuras incluidas en el presente trabajo.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gallaso, U.I. (1967) *Bioquím. Clín.* 1: 182-5
2. Gallaso, U.I., R.D. Blanco y C. Calio (1970) *Bioquím. Clín.* 4: 118-32
3. Gallaso, U.I., R.D. Blanco y C. Calio (1971) *Bioquím. Clín.* 5: 2-12
4. Gallaso, U.I., C. Calio, N.E. Goycolea y C.R. Longo (1974) *Bioquím. Clín.* 8: 1-16
5. Gallaso, U.I., N.E. Goycolea, C.R. Longo y C. Calio (1974) *Bioquím. Clín.* 8: 95-104
6. Gallaso, U.I., C.R. Longo, N.E. Goycolea, C. Calio, L. Zaffrea, A.L. Bertotto y B.B. Ortiz (1976) *Acta Bioquím. Clín. Latinoamer.* 10: 195-215
7. Gallaso, U.I., C.R. Longo, C. Calio, N.E. Goycolea, A.L. Bertotto y B.B. Ortiz (1976) *Acta Bioquím. Clín. Latinoamer.* 10: 275-90
8. Bieth, J., P. Metais y J. Warter (1968) *Clin. Chim. Acta* 20: 69-80