

Excelentísimo señor Presidente.

Señores Académicos :

Grande es el honor que me habéis concedido al admitirme entre vosotros y mezquino espíritu sería si os regatease, en este y en todo momento, mi viva y profunda gratitud por vuestra generosidad.

No tuve el placer de tratar personalmente a mi antecesor y paisano el ilustrísimo señor don Wenceslao Carredano López, pero su historial laborioso y brillante bien claramente me indicará cuán inmerecidamente le sustituyo.

Nació en Entrambasaguas (Santander) el día 22 de septiembre del año 1865. Hizo oposiciones para el ingreso en el Cuerpo de Farmacia Militar, obteniendo el número uno de su promoción, nombrándosele Farmacéutico segundo, con antigüedad de 12 de febrero de 1890, y con este empleo sirvió en la Farmacia del Hospital Militar de Sevilla y en el Laboratorio Central de Medicamentos de Madrid.

Ascendido a Farmacéutico primero, con antigüedad de 11 de abril de 1896, sirvió en la Farmacia Militar de Madrid número 1, Hospital de Melilla, Santoña, Málaga y Farmacia número 4 de Madrid.

Farmacéutico Mayor en 1.º de marzo de 1911, sirvió en el Hospital de Vitoria y Farmacia Militar de Sevilla.

Subinspector farmacéutico de segunda, en 12 de febrero de 1919, prestó servicio como Jefe de la Farmacia de Madrid número 4; después, en la Comisión Informativa de Farmacia Militar, y, por último, como Jefe de la Farmacia de Madrid número 2.

Ascendido a Coronel (Subinspector de primera), en 29 de abril de 1927, y tras estar unos meses en situación de disponible, pasó a desempeñar el cargo de Subinspector farmacéutico de la primera región, hasta su pase a la situación de reserva, por haber cumplido los sesenta y cuatro años de edad, según R. O. de 24 de septiembre de 1929 («D. O.» número 212). Años más tarde le fué concedido el empleo honorífico de Inspector Farmacéutico de segunda clase (General de Brigada), que ostentó hasta su fallecimiento, ocurrido en Madrid el día 24 de mayo de 1940.

Colaboró en la «Revista de Farmacia Militar» del año 1904, así como en el «Boletín de Farmacia Militar» de los años 1928, 1929 y

1930, ocupando la dirección de este Boletín en marzo de 1928 hasta mayo de 1930.

Era Doctor graduado en Farmacia y Taquígrafo, estando recompensado con la mención honorífica, la Cruz y la Placa de la Real y Militar Orden de San Hermenegildo, así como de diversas Medallas conmemorativas.

Ingresó en esta Corporación el 21 de marzo de 1923 y ha desempeñado los siguientes cargos: Vicepresidente tercero, desde el 14 de julio de 1932; Tesorero, interinamente, desde el 25 de enero de 1933 hasta el 20 de diciembre de 1933, en que fué elegido definitivamente para dicho cargo, desempeñándole hasta el 18 de octubre de 1939, siendo elegido en dicha fecha para Vicepresidente segundo.

He aquí, en síntesis, una vida ejemplar y una labor fecunda.

Sustituís un general con un soldado, setenta y cinco años de experiencia por veintiocho de inexperiencia. Todos mis esfuerzos estarán encaminados a que no perdáis demasiado con el cambio.

Así como en Química Biológica, ciencia que cultivo, ocupa igualmente mi atención la estática y la dinámica, en los demás aspectos de mi vida procuró encajar mi actividad en lo espiritualmente inquieto; inquietud espiritual que es el acicate diario que no excluye el sosiego preciso a la investigación científica.

Al venir a ocupar un puesto a vuestro lado no deseo perder esta manera de ser y estar. Vengo, no a recoger laureles que no he ganado, sino a desplegar actividades en un nuevo sector, a cumplir un acto de servicio más. Por eso he querido vestir hoy mi camisa azul.

Si la vida es *fluir*, no puedo abandonarme muellemente en un sillón académico, sino cumplir la misión dura, durísima, que implica todo quehacer científico.

El trabajar es incómodo y yo acepto el ser académico como una preciada incomodidad que me enorgullece. Y Dios nos depare en la incomodidad de cada día el dorado aguijón que impide el regusto de la vida fácil.

Si os razonase por qué he tomado como tema de discurso la Bioquímica de los Factores Cancerígenos, os diría que siempre he tenido una oculta predilección por conocer lo que se refiere al doloroso enigma del cáncer. Desde mi posición de bioquímico he procurado abordar este siempre interesante estudio del cáncer experimental y exponer su estado actual, así como algunos comentarios que me sugiere.

Pasó a presentaros mi trabajo.

Entre los problemas que plantea la etiología del cáncer, uno de los más importantes es el siguiente: el cáncer ¿es una enfermedad local o general? ¿Es responsable el organismo o la célula?

Por el estudio sistemático de lo que sucede en el organismo canceroso y en el seno mismo del tejido humoral, es como se puede intentar responder a tal pregunta.

Si observamos las modificaciones humorales, los trastornos del metabolismo y las alteraciones hísticas y celulares, los resultados que se obtienen están lejos de ser concluyentes. Por diversas razones es difícilísimo conseguir conclusiones precisas del conjunto de experiencias hechas.

Parece, sin embargo, bien comprobado que la célula cancerosa está construída con los mismos constituyentes que la célula normal. Su metabolismo es sensiblemente idéntico, salvo en lo que se refiere al metabolismo glucídico. Hasta ahora no ha sido posible aislar del tejido canceroso una sustancia específica responsable del crecimiento humoral.

Pocas modificaciones aparecen en el organismo canceroso. La más importante parece ser la derivación muy ligera, hacia la alcalosis, del equilibrio ácido-básico.

De un modo amplio se pueden reunir todas las teorías sobre la etiología del cáncer a tres principales: 1.<sup>a</sup> La teoría parasitaria, 2.<sup>a</sup> La que atribuye el cáncer a un trastorno local o general del metabolismo, y 3.<sup>a</sup> La que cree que es debido a la acción específica de una o más sustancias químicamente definidas.

El objeto de nuestro trabajo es exponer sucintamente las recientes adquisiciones sobre el cáncer químico al estudiar la biología de los principales factores cancerígenos.

A decir verdad, la hipótesis de un origen químico del cáncer parecía ser la última a retener. Como veremos, las observaciones sobre la acción de sustancias químicas eran tan contradictorias, las tentativas hechas para descubrir los compuestos químicos cancerígenos tan infructuosas, que parecía poco lógico atribuir a un origen químico la enfermedad. A pesar de los resultados negativos, los progresos recientes de la Bioquímica no podían dejar de llamar la atención a los investigadores sobre este origen. En el curso de los veinte últimos años, notables trabajos han puesto en evidencia el papel específico de numerosas sustancias, químicamente bien definidas, en el estímulo y regulación del crecimiento. No es ni mucho menos ilógico, pues, el relacionar el cáncer con la influencia estimulante de ciertas sus-

tancias químicas sobre ciertas células. En las líneas que siguen, relataremos los resultados experimentales acumulados en este dominio.

El estudio de los factores cancerígenos se ha llevado a cabo principalmente en el laboratorio de Cook del Cáncer Hospital de Londres y en el de Fieser, en Boston. Los estudios experimentales sobre el animal han sido hechos por Kennaway, Burrows y Peacock, en Inglaterra; Shear, en América, y Maisin, en Bélgica. También Sannié, con Oberlin y Guerin, han trabajado intensamente sobre estos trascendentales problemas en el Instituto del Cáncer de París.

Grave descuido sería el soslayar las investigaciones españolas, tan valiosas y entusiastas, llevadas a cabo en el Instituto Nacional del Cáncer por el doctor Martínez Nevot, recientemente fallecido (q. e. p. d). El consignar aquí su magnífica labor no es más que rendir un justo homenaje a su memoria.

#### A) Historia de los factores cancerígenos.

El aislamiento y síntesis de los compuestos químicos puros, con poder para producir tumores malignos, tuvo lugar en la pasada década.

Las bases fundamentales, sentadas para el rápido desenvolvimiento producido durante ese período, emanan como consecuencia directa de reconocer que el cáncer es una enfermedad industrial, en el sentido de que los obreros que se exponen al repetido contacto con ciertos productos industriales son capaces de desenvolver cánceres de la piel en una proporción del 10 por 100. El cáncer del escroto predomina en estos trabajadores, y entre los productores que se reconocen como agentes causales se incluyen el alquitrán, hollín, aceite de pizarra y aceites minerales.

Los aceites lubricantes, que durante un tiempo fueron mezclados con destilados de aceite de esquistos, de alto poder cancerogénico, sentadas para el rápido desenvolvimiento producido durante ese período, emanan como consecuencia directa de reconocer que el cáncer es una enfermedad industrial, en el sentido de que los obreros que se exponen al repetido contacto con ciertos productos industriales son capaces de desenvolver cánceres de la piel en una proporción del 10 por 100. El cáncer del escroto predomina en estos trabajadores, y entre los productores que se reconocen como agentes causales se incluyen el alquitrán, hollín, aceite de pizarra y aceites minerales.

Grave descuido sería el soslayar las investigaciones españolas, tan valiosas y entusiastas, llevadas a cabo en el Instituto Nacional del Cáncer por el doctor Martínez Nevot, recientemente fallecido (q. e. p. d). El consignar aquí su magnífica labor no es más que rendir un justo homenaje a su memoria.

#### A) Historia de los factores cancerígenos.

El aislamiento y síntesis de los compuestos químicos puros, con poder para producir tumores malignos, tuvo lugar en la pasada década.

Las bases fundamentales, sentadas para el rápido desenvolvimiento

yeción de estas bases, y el factor etiológico parece ser un contaminante.

Hueper y Wolfe<sup>1</sup> han publicado un informe preliminar sobre la producción de «lesiones papilares de carácter benigno y maligno» de la vejiga urinaria en cuatro perras que recibieron inyecciones subcutáneas de  $\beta$ -naftilamina comercial.

La primera sugestión sobre el cáncer químico fué hecha por Percival Pott en 1775, quien en sus «Observaciones quirúrgicas» llamaba la atención de los investigadores sobre la frecuencia del cáncer de escroto en los deshollinadores de chimeneas y sugería que éste fuese debido a la cualidad especial del hollín, al que están expuestos. Hasta 1915 no se hizo la primera prueba experimental, que fué llevada a cabo por Yamagiwa e Ichakawa, quienes obtuvieron epitelomas por aplicación del alquitrán a las orejas de conejos. Fischer, hacia 1906, obtuvo una proliferación epitelial, difícil de distinguir del cáncer, por inyección de rojo escarlata en las orejas de conejos. Parecen ser éstas las primeras experiencias en las que se logra un tumor de tipo canceroso producido por un compuesto químico. En los primeros intentos de producción de cáncer Yamagiwa e Ichikawa usaron rojo escarlata, solo y en unión con alquitrán. Por varias razones dejaron el uso del azocompuesto y emplearon alquitrán solo. Los éxitos conseguidos atrajeron la atención de los investigadores y los derivados «azo» perdieron interés para los investigadores del cáncer durante muchos años.

Schmidt realizó notables investigaciones que quizá no han recibido la preminencia que merecen. Schmidt usó colorantes (empleados para teñidos) «in vivo» y notificó que la administración de rojo escarlata produce la proliferación de células del hígado, con la formación de grandes masas de carácter parcialmente adenomatoso y sarcomatoso. La producción de adenomas en ratones por alimentación con rojo escarlata fué confirmada por el trabajo de Korteweg.

El desenvolvimiento de las propiedades carcinogénicas del alquitrán de hulla, con sus aplicaciones relativas al cáncer de la piel, trajeron por consecuencia el interés por descubrir la naturaleza química de los constituyentes responsables de este extraordinario y sorprendente efecto.

La resolución de estos problemas fué objeto de los desvelos de numerosos investigadores, y la prueba biológica de los materiales fué facilitada grandemente por la introducción por Tsuisin del procedimiento consistente en aplicar el agente carcinogénico a la piel de los ratones.

## B) Condiciones para la aparición de los tumores.

1. *Administración.*—Los hidrocarburos se administran al animal por pincelaciones sobre la nuca y espalda, en inyecciones subcutáneas o intravenosas, y por inclusión de un cristal del producto ensayado o de una píldora, de otra sustancia que contenga el producto a ensayar.

2. *Disolvente.*—El disolvente puede ser cualquiera, a condición de que no sea tóxico en las condiciones de su empleo. El más corriente para pincelaciones suele ser el benceno. Para inyecciones subcutáneas o intramusculares se utiliza el aceite de oliva, sésamo o parafina, así como el sebo o grasa de ratón y rata. Para hacer píldoras (que se colocan en un órgano determinado o bajo la piel) se emplea la coles-terina. Para inyecciones intravenosas se suele hacer uso de soluciones coloidales en suero fisiológico. Las tentativas realizadas por Sannié con glicoles, tales como etileno-glicol, dietileno-glicol, dioxano, etc., no han dado resultados apreciables a causa de la toxicidad de las dosis necesarias para inyectar cantidades suficientes de producto.

También se ha empleado el método de hacer absorber a los animales las sustancias cancerígenas por vía digestiva, en soluciones en aceite, manteca y sebo o bien mezcladas con el alimento. Por estos medios se han logrado excelentes resultados.

Son numerosísimas las tentativas hechas para obtener derivados solubles en el agua, que permitirían inyectar en las venas cantidades de sustancia mayores que las que existen en las suspensiones coloidales. Entre estos derivados los más interesantes son las combinaciones de hidrocarburos con el ácido desoxicólico :

2. *Disolvente.*—El disolvente puede ser cualquiera, a condición de que no sea tóxico en las condiciones de su empleo. El más corriente para pincelaciones suele ser el benceno. Para inyecciones subcutáneas o intramusculares se utiliza el aceite de oliva, sésamo o parafina, así como el sebo o grasa de ratón y rata. Para hacer píldoras (que se colocan en un órgano determinado o bajo la piel) se emplea la coles-terina. Para inyecciones intravenosas se suele hacer uso de soluciones coloidales en suero fisiológico. Las tentativas realizadas por Sannié con glicoles, tales como etileno-glicol, dietileno-glicol, dioxano, etc., no han dado resultados apreciables a causa de la toxicidad de las dosis necesarias para inyectar cantidades suficientes de producto.

También se ha empleado el método de hacer absorber a los ani-

sales sódicas de los derivados sulfonados o fenólicos no presentan interés, ya que la introducción de grupos OH o SO<sub>3</sub>H entrañan la pérdida del poder cancerígeno.

3. *Dosis.*—En pincelaciones se emplea corrientemente una solución bencínica al 1 por 100. Es interesante, no la dosis de utilización, sino la dosis mínima que provoca la aparición del tumor. Se ha llegado a dosis pequeñísimas. Así Sannié ha demostrado con Oberlin y Guerin que una sola dosis de un miligramo bastaba para obtener sarcomas típicos en la rata. En el ratón las dosis totales de 0,4 mgrs., inyectados en ocho veces, provocan también la aparición de sarcomas. Shear ha podido obtener una sarcoma en otros ratones, catorce meses después de la inclusión subcutánea de una píldora de coleslerina que contenía solamente 0,004 mgrs. de 1. 2. 3. 6. dibenzantraceno, es decir una cantidad análoga a la cantidad de foliculina que provoca el estro en la ratona.

Es, pues, totalmente cierto que las dosis eficaces pueden ser extremadamente débiles, lo cual encierra gran importancia para el modo de efectuar las experiencias.

4. *Influencia de la especie animal.*—La influencia de la especie animal no es tan grande como se pensaba. Fuera de animales como el conejillo de indias, que son refráctarios al cáncer experimental, se han obtenido tumores en el ratón, rata, conejo y pollo. Pero algunas especies como la rata y el pollo presentan, mucho más difícilmente que otras, el cáncer cutáneo por pincelación.

5. *Naturaleza y lugar.*—La naturaleza y el lugar de los tumores son muy variables según el modo y lugar de la inyección; así el 3-4 benzopireno produce en el ratón epitelomas o sarcomas según se ady y Guerin que una sola dosis de un miligramo bastaba para obtener sarcomas típicos en la rata. En el ratón las dosis totales de 0,4 mgrs., inyectados en ocho veces, provocan también la aparición de sarcomas. Shear ha podido obtener una sarcoma en otros ratones, catorce meses después de la inclusión subcutánea de una píldora de coleslerina que contenía solamente 0,004 mgrs. de 1. 2. 3. 6. dibenzantraceno, es decir una cantidad análoga a la cantidad de foliculina que provoca el estro en la ratona.

Es, pues, totalmente cierto que las dosis eficaces pueden ser extremadamente débiles, lo cual encierra gran importancia para el modo de efectuar las experiencias.

7. *Tiempo necesario.*—El tiempo necesario para la aparición de los tumores es muy importante a considerar. Con las dosis habitualmente empleadas, el porcentaje de tumores obtenidos es próximo al 100 por 100 con la mayor parte de los compuestos activos. La actividad de los diversos compuestos no puede, pues, ser medida con la ayuda de ese tanto por ciento. Se admite, según Fieser y sus colaboradores, que una sustancia química es tanto más cancerígena cuanto más rápidamente provoca el cáncer. Es, por lo tanto, el tiempo de aparición lo que se toma más a menudo como prueba de actividad.

### C) Aislamiento de los factores cancerígenos.

Era sumamente importante tener la seguridad de que el alquitrán no actuaba en los animales por una simple irritación local. La experiencia ha demostrado que la brea de gas, poco irritante, tiene un fuerte poder cancerígeno, mientras que el alquitrán de gas, que es muy irritante, es muy poco cancerígeno. Luego si la irritación juega algún papel en la formación del cáncer experimental, no cabe duda de que debe ser un factor físico favorecedor del fenómeno, pero totalmente secundario. Experiencias ulteriores confirman esta suposición, ya que se ha demostrado que puede suprimirse enteramente la irritación sin modificar el poder cancerígeno. Al inyectar el producto cancerígeno, disuelto en aceite de oliva neutro, bajo la piel o en el tejido celular subcutáneo, se obtienen tumores en el ratón, como con las pincelaciones, y es más, en casos en que este último fracasa, con hidrocarburos cancerígenos se provoca cáncer inyectándolos. Queda aclarado con estos hechos que la irritación mecánica es despreciable.

El estudio sistemático de los constituyentes del alquitrán ha eliminado automáticamente como cuerpos sin ningún poder cancerígeno a los fenoles, cuerpos nitrogenados y las fracciones ligeras de la destilación del alquitrán.

Los fenoles, tanto los sintéticos como los aceites fenólicos brutos obtenidos en la destilación de la hulla, pasan a una temperatura más baja que las fracciones activas.

Se han obtenido resultados positivos con las fracciones brutas de la destilación (aceites de parafina, vaselina bruta, hidrocarburos impuros). Otros cuerpos puros son totalmente inactivos.

Es necesario, pues, ensayar sobre el animal las diversas fracciones provenientes de la destilación de la hulla. El óptimum para que la pi-



rogenación de la hulla sea suficiente es hacia 850°, pero no pasando de 1.000°. Por otra parte, se pueden concentrar los cuerpos activos por destilación fraccionada entre 250° y 500°.

El estudio sistemático de la fracción 250°-500° permite establecer que los agentes activos son solubles en benceno y disolventes orgánicos neutros, no fenólicos, no nitrogenados y precipitables por el ácido pícrico.

Es, pues, probable que los principios activos del alquitrán sean hidrocarburos cíclicos de núcleos polibencénicos condensados, estables a temperatura elevada y capaces de dar picratos. Con estos datos Kennaway, Cook, Haslewood, Hewett, Hieger y Mayneord, del Royal Cáncer Hospital de Londres, siguieron sus trabajos en dos direcciones diferentes: 1.ª, ensayos de hidrocarburos polibencénicos extraídos del alquitrán de hulla y ya conocidos desde el punto de vista químico, y 2.ª, tentativas de aislamiento de fracciones de más en más cancerígenas a partir del alquitrán.

El número de sustancias extraídas del alquitrán de hulla o sintetizadas a partir de los hidrocarburos precedentes, es tan elevado que se hubiese continuado investigando durante muchos años a no ser por Hieger en 1930, que al estudiar con Cook, Haslewood y Mayneord el fraccionamiento del alquitrán, observó que todas las fracciones de alta actividad cancerígena poseían una propiedad común: el espectro de fluorescencia.

Las investigaciones se han llevado desde entonces a un ritmo acelerado. Se ha procurado simultanear las medidas físicas, la síntesis química y la experimentación sobre el animal. Kennaway prepara alquitranes de una actividad extraordinaria por la acción del  $AlCl_3$  sobre diversos hidrocarburos: acetileno, xileno, naftaleno, bromobenceno y, sobre todo, tetralina (mezcla de Schroeter). Para fraccionarlas utiliza como guía el espectro característico. Al mismo tiempo Hieger prosigue su trabajo de aislamiento de principios cancerígenos del alquitrán y llega a obtener, a partir de dos toneladas (con un rendimiento de 0,03 por 100), un hidrocarburo cristalizado que da picrato y posee alta actividad cancerígena.

Por otra parte, Cook sintetiza numerosos derivados del 1-2 benzantraceno y demuestran que el 1-2-5-6 dibenzantraceno y el 5-6 ciclopenteno-1-2-benzantraceno, están dotados de importante actividad. Continuando sus investigaciones llegaron a aislar el hidrocarburo conseguido por Hieger y fijar así formalmente su constitución, que corresponde

al 3-4 benzopireno, que era de actividad mayor que la de todos los hidrocarburos hasta entonces experimentados.

A partir de esta época (1930-32) las investigaciones se multiplican, tanto del punto de vista químico como del biológico.

#### D) Espectro de fluorescencia de los factores cancerígenos.

El reconocimiento de los alquitranes y aceites de diferente origen con poder carcinogénico, llevó a Mayneord, en 1927, a examinar su espectro de fluorescencia y halló que el espectro característico consiste en bajas dispersiones en tres bandas, presentes en la mayor parte de ellos:

En algún material, tal como extractos crudos de alquitrán, los detalles del espectro estaban enmascarados por la fluorescencia general, pero en la fracción carcinogénica de tetrahidronaftaleno, las tres bandas están perfectamente definidas y persisten aun en grandes diluciones. Como los materiales con el espectro característico son todos de acción cancerígena, es lógico pensar que el mismo compuesto sea causa de ambos fenómenos físico y biológico. Esta hipótesis es el principio que guía el trabajo de Hieger, al que se debe la alterior aplicación sistemática de las observaciones de Mayneord al estudio de los materiales cancerígenos.

Hieger examinó el espectro de fluorescencia de un cierto número de hidrocarburos aromáticos policíclicos, particularmente los relativos al antraceno, ya que la molécula de este último compuesto desde hace mucho tiempo tiene una pronunciada capacidad fluorescente. Uno de éstos, el 1 : 2 benzantraceno, da un espectro muy parecido al de las mezclas carcinogénicas, con la excepción de que las bandas del hidrocarburo sintético tienen longitudes de onda más cortas. Esta observación llevó a Cook a sintetizar homólogos del 1 : 2 benzantraceno con poder carcinogénico, llevó a Mayneord, en 1927, a examinar su espectro de fluorescencia y halló que el espectro característico consiste en bajas dispersiones en tres bandas, presentes en la mayor parte de ellos:

En algún material, tal como extractos crudos de alquitrán, los detalles del espectro estaban enmascarados por la fluorescencia general, pero en la fracción carcinogénica de tetrahidronaftaleno, las tres bandas están perfectamente definidas y persisten aun en grandes diluciones. Como los materiales con el espectro característico son todos de acción cancerígena, es lógico pensar que el mismo compuesto sea causa de ambos fenómenos físico y biológico. Esta hipótesis es el principio que guía el trabajo de Hieger, al que se debe la alterior aplica-

sobre el metabolismo de los hidrocarburos carcinogénicos en el cuerpo animal. La fina estructura del espectro de fluorescencia del 3 : 4 benzopireno y la influencia de la concentración y de las impurezas, ha sido examinada en detalle por otros autores, tales como Šannié, Mayneord y Roe y Mieser y sus colaboradores.

La persistencia de la poderosa fluorescencia del 3 : 4 benzopireno, aun en presencia de otros compuestos fluorescentes, facilitó los anteriores trabajos. Almasy ha descrito una técnica para la concentración del 3 : 4 benzopireno en los alquitranes mediante adsorción cromatográfica, usando el espectro de fluorescencia para seleccionar las zonas de adsorción apropiadas para tratamiento ulterior. Tales métodos cromatográficos prometen un halagüeño resultado al ser aplicados al material biológico.

#### E) Química de los factores cancerígenos.

El estudio experimental de los compuestos carcinogénicos constituye rápidamente una rama de la ciencia bioquímica, como lo evidencian las numerosas publicaciones de estos últimos años. Estas investigaciones, a pesar de todo, están aún en la infancia y es de creer que los más importantes descubrimientos están por venir.

La fácil conversión de la colesteroína y de los ácidos biliares en potentes hidrocarburos de carácter cancerígeno, el reconocimiento de que la hormona natural femenina, la estrina, tiene propiedades carcinogénicas, son consideraciones que demuestran la íntima relación química y fisiológica de este tipo de sustancias y que nos llevarán a progresos fundamentales en la etiología del cáncer. Existen otras secciones de la investigación del cáncer que harán que prontamente sean incluidas en el estudio de los compuestos químicos carcinogénicos otras sustancias como la vitamina A, ya que la deficiencia de ésta parece tener estrecha relación con la producción de papilomas en el estómago de la rata (Cramer). Son interesantes las observaciones de Crech y Franks referentes a la propiedades inmunológicas de los factores cancerígenos cuando se combinan con proteínas.

La multiplicidad de los factores etiológicos del cáncer no ha permitido aún aclarar el determinismo de esta importante perturbación de la vida celular, y tanto la clínica como las investigaciones sobre el cáncer experimental nos muestran que las más diferentes causas podrían entrar en juego en su producción: agentes microbianos, radiaciones, trauma-

tismos. sustancias químicas, entre los cuales ocupan, como veremos, un lugar preferente los derivados de la hulla.

En medio de esta confusión de agentes productores, hay algunos, sin embargo, que se prestan mejor a la experimentación que otros y que han permitido profundizar más que con los demás este problema: me refiero a los tumores producidos por el alquitrán. Como este producto es una mezcla muy compleja de cuerpos químicos, es de interés averiguar aquellos que desempeñan un papel activo en la producción del cáncer. De los muchos trabajos que sobre el particular se vienen haciendo desde antiguo, hemos señalado principalmente los de Cook, Kennaway, Hieger, Twort y Fulton, que marcan una época en cuanto permitieron precisar por primera vez la naturaleza química de las fracciones más activas. Desde luego se establece claramente que aquellas fracciones de punto de ebullición bajo (menos de 270°) no son carcinogénicas, y en cambio lo son las de punto de ebullición alto, hirviendo por encima de esa temperatura. Entre estas últimas encontramos:

Dehidro antraceno.  
Fenantreno.  
Pireno.  
Criseno.  
Crisógeno.  
Acridina.

y, más especialmente:

1,2 benzantraceno.  
6 metil 1 : 2 benzantraceno.

nen haciendo desde antiguo, hemos señalado principalmente los de Cook, Kennaway, Hieger, Twort y Fulton, que marcan una época en cuanto permitieron precisar por primera vez la naturaleza química de las fracciones más activas. Desde luego se establece claramente que aquellas fracciones de punto de ebullición bajo (menos de 270°) no son carcinogénicas, y en cambio lo son las de punto de ebullición alto, hirviendo por encima de esa temperatura. Entre estas últimas encontramos:

Dehidro antraceno.  
Fenantreno.  
Pireno.  
Criseno.  
Crisógeno.

Después de numerosos ensayos con cada una de estas sustancias, empleadas tanto al estado puro como combinadas con otros cuerpos, se obtuvieron productos carcinogénicos de gran actividad, sobre todo con el naftaleno, bromo-benceno, tetrahidro naftaleno y en especial con el 1 : 2 : 7 : 8 dibenzantraceno. La espectrografía de estas sustancias carcinogénicas hemos visto que presentaba una constancia bastante grande de bandas de absorción a los 4000-4180-44000 Å. Estas corresponden precisamente al espectro del dibenzantraceno. Vemos aquí otra vez más en bioquímica la importancia del espectrógrafo, como revelador de estructuras activas.

Y. W. Cook, C. Hewett y Hieger aislan un hidrocarburo aun más activo, el 1,2 benzopireno, capaz de producir cáncer en la mitad del tiempo requerido por el dibenzantraceno. El interés de éstos resultados se acrecienta con el hallazgo de que muchas de estas sustancias carcinogénicas aisladas han demostrado ser a la vez sustancias estrógenas. En efecto, los mismos investigadores Y. W. Cook, E. C. Dodds y C. L. Hewett han obtenido por medios sintéticos diferentes cuerpos de intenso poder estrógeno, entre los que contamos con :

1 ceto : 1 : 2 : 3 : 4 tetrahidro fenantreno y su isomero 2 : 1 : 4 : ceto.

3 hidroxifenantreno.

9 : 10 dihidroxi 9,10 dibutil, 6 10 dihidro, 1,2,5,6, dibenzantraceno.

5 : 6 ciclopenteno, 1,2 benzantraceno.

1 : 2 benzopireno.

Pasemos esquemática revista a los principales factores químicos cancerígenos :

1. *Elementos químicos.*—Las observaciones químicas sobre la existencia del cáncer profesional han servido de punto de partida a las experiencias de laboratorio. Si el cáncer puede ser consecuencia de una manipulación industrial continua de sustancias químicas, más o menos bien definidas, es natural pensar en un cáncer químico.

Los elementos químicos pueden producir cáncer, tal es, por ejemplo, el cáncer arsenical, ya que se han descrito, en efecto, casos de cáncer después de la ingestión prolongada de medicamentos arsenicales, entre los comedores de arsénico y en aquellos obreros de las industrias arsenicales, tales como los curtidores, que emplean derivados de este metaloide para el curtido de las pieles de carnero.

Es interesante señalar también la existencia del cáncer pulmonar

observado en los mineros de Scheneeburg, en Saxe, dedicados a la explotación de minerales de cobalto arsenífero.

En los comienzos de las investigaciones sobre el cáncer, ciertos autores han querido asignar un papel etiológico al arsénico; Bayet y Glosse, en particular, pensaron que el papel cancerígeno de la brea de hulla dependía de la presencia de arsénico en las fracciones activas. Los argumentos en favor de esta tesis son los siguientes: 1.º, El cáncer producido por la brea de hulla y el cáncer arsenical son del mismo tipo clínico, en ambos casos cáncer de escroto; 2.º, se encuentra una dosis elevada de arsénico tanto en la brea cancerígena como en los tumores de enfermos o los animales sometidos al tratamiento con brea de hulla. Pero las experiencias de Fibiger, de Coulon y los resultados conseguidos por Sannié no han confirmado las observaciones de Bayet y de Glosse. No puede ser demostrada, por el momento, ninguna relación entre la cuota de arsénico de la brea de hulla y su poder cancerígeno. La cuestión está por completo solventada, de una manera definitiva por el aislamiento de los principios cancerígenos de la brea de hulla.

El radio es otra de las causas cancerígenas demostrada. Experimentalmente se ha logrado producir cáncer por la acción excitadora del radio. Seitz, Wintz y Thedering opinan, según la ley de Arndtschultz, que las emanaciones del radio a pequeñas dosis estimulan la nutrición y proliferación celular; a dosis medias ejercerían una acción paralizante, y a dosis fuertes una acción destructora.

Regand y Drobolskaia-Zavadaskaia ponen en duda los resultados de Barlow, que logra producir cáncer en el peritoneo de las ratas por introducción de tubitos con sulfato de radio en la cavidad abdominal; experiencias comprobadas por Daels y Baeten, los cuales provocan la formación de sarcomas por introducción en el tejido celular subcutáneo de pequeñas dosis de radio.

mismo tipo clínico, en ambos casos cáncer de escroto; 2.º, se encuentra una dosis elevada de arsénico tanto en la brea cancerígena como en los tumores de enfermos o los animales sometidos al tratamiento con brea de hulla. Pero las experiencias de Fibiger, de Coulon y los resultados conseguidos por Sannié no han confirmado las observaciones de Bayet y de Glosse. No puede ser demostrada, por el momento, ninguna relación entre la cuota de arsénico de la brea de hulla y su poder cancerígeno. La cuestión está por completo solventada, de una manera definitiva por el aislamiento de los principios cancerígenos de la brea de hulla.

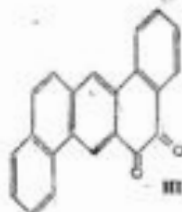
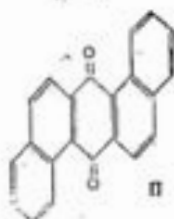
El radio es otra de las causas cancerígenas demostrada. Experimentalmente se ha logrado producir cáncer por la acción excitadora del radio. Seitz, Wintz y Thedering opinan, según la ley de Arndtschultz,

Kennaway, probando la actividad carcinogénica de hidrocarburos, obtuvo resultados positivos con el 1 : 2 : 5 : 6 dibenzantraceno que Weitzenböck y Klinger sintetizaron mediante métodos laboriosos y Clar por un procedimiento más sencillo, que ha permitido utilizar este compuesto en numerosas investigaciones.

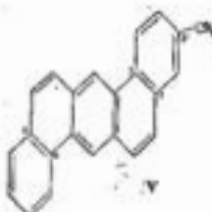
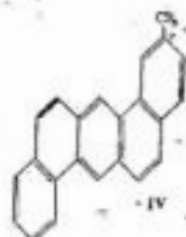
El 1 : 2 : 5 : 6-dibenzantraceno (I) es un hidrocarburo que cristaliza en placas incoloras lustrosas, con P. F.-261°.

Es un compuesto estable que puede ser destilado a la temperatura ordinaria, aunque es sensible a la luz, especialmente en presencia de oxígeno. Es poco soluble en la mayor parte de los disolventes. Se considera como saturada una solución al 0,3 por 100 en benceno. Las soluciones diluidas del hidrocarburo puro tienen una hermosa fluorescencia violeta. Cuando se prepara este hidrocarburo por el método de Clar está intensamente coloreado de amarillo y sus soluciones tienen una fluorescencia verde. Provoca tumores por pincelación al cabo de siete a ocho meses.

Químicamente el 1 : 2 : 5 : 6-dibenzantraceno es inerte. Es fácilmente oxidable por el ácido crómico principalmente en las «mesas» posiciones, dando 1 : 2 : 5 : 6 -dibenzo 9 : 10-antraquinona (II) y pequeñas cantidades de 1 : 2 : 5 : 6-dibenzo-9 : 4-antraquinona (III) (Cook).

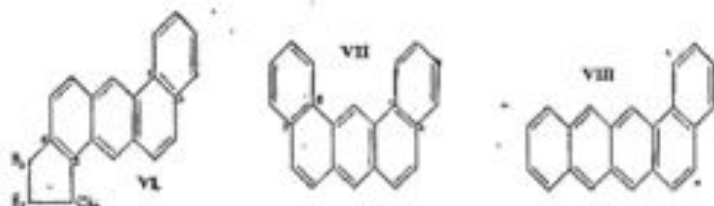


Se han preparado diferentes derivados del 1 : 2 : 5 : 6-dibenzantraceno, los cuales poseen una actividad carcinogénica menor; así el



2'-metil y el 3'-metil-1 : 2 : 5 : 6 dibenzantraceno (IV y V) y aun menos lo son el 9 : 10-dimetil y el 9 : 10-di-n-butil-1 : 2 : 5 : 6 dibenzantraceno.

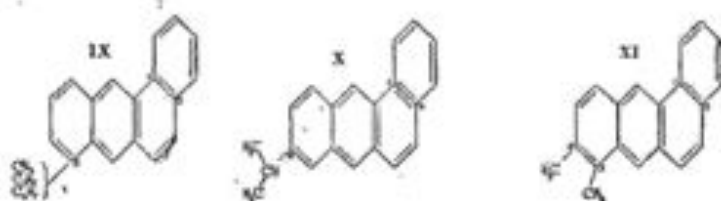
El 5-6 ciclopenteno 1-2-benzantraceno (VI) es activo a los cinco meses cuando se utiliza para pincelaciones. Por el contrario el 1-2-7-8 dibenzantraceno (VII) es extremadamente poco activo, mientras que el 1-2-6-7 dibenzantraceno 1-2 benzonafteno (VIII) lo es algo más.



Vemos, pues, que el 1-2-5-6-dibenzantraceno es sumamente activo en comparación con el 1-2-6-7-dibenzantraceno, lo cual parece indicar que las posiciones 5-6 son privilegiadas para la actividad cancerígena.

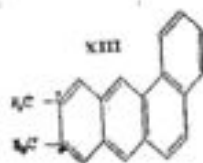
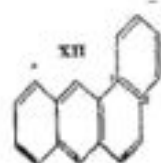
La sustitución de un radical metilo, etilo o propilo en posición 5. confiere a la molécula una actividad netamente acrecentada y superior a la observada por una sustitución en 6. Cuando la cadena lateral se alarga la sustitución en posición 6 parece ser la más activa; así el 6-isopropil-1-2-benzantraceno (IX) es más activo que el 5-metil (X).

El 5-6-dimetil-1-2 benzantraceno (XI) es casi tan activo como el 1-2-5-6 dibenzantraceno.

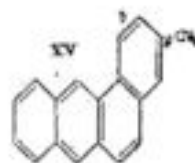
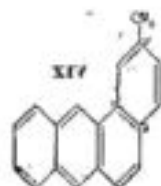


El 1-2-benzantraceno (XII) es inactivo, pero las sustituciones en 6-7 exaltan su actividad; así el 6-7-dimetil-1-2 benzantraceno es débilmente cancerígeno (XIII).

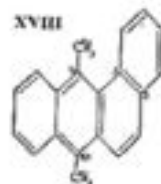
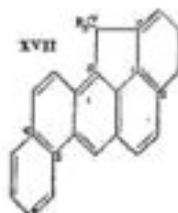
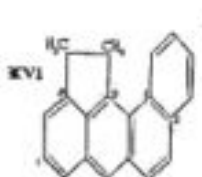




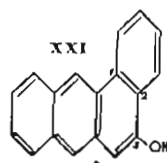
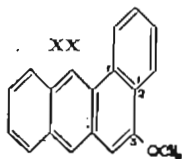
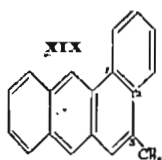
Las sustituciones en otros puntos de la molécula, lejos de exaltar el poder cancerígeno, le disminuyen. Por ejemplo, el 2'-6 y 3'-6 dimetil, 1-2 benzantraceno son inactivos, y el 2'-metil (XIV) y el 3'-metil (XV) 1-2-5-6 benzantraceno son menos activos que el 1-2-5-6 dibenzantraceno no sustituido.



El 1-2-7-8-dibenzantraceno es casi inactivo, en cambio el 8-9-dimetileno-1-2-benzantraceno (XVI) provoca tumores en siete meses. Se podría creer que no es la sustitución en 9 la responsable de la actividad, ya que el 1'-9-metileno-1-2-5-6-dibenzantraceno (XVII) es muy poco cancerígeno (tumores en once meses). Pero desde luego dicha sustitución es eficaz; el 9-10-dimetil-1-2-benzantraceno (XVIII) es activo o al menos no disminuye la actividad (Fieser).

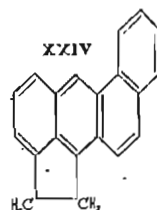
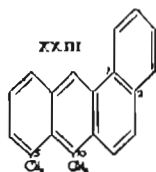
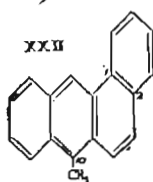


La introducción de un oxhidrilo en el núcleo del 1-2-benzantraceno parece aumentar su actividad, ya que el 3-metil (XIX), el 3-metoxi (XX) y el 3-hidroxi-1-2-benzantraceno (XXI) son débilmente cancerígenos.



Pero son esencialmente las posiciones en 5 y en 10 las que exaltan más las propiedades cancerígenas del 1-2-benzantraceno.

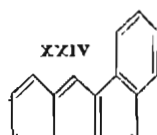
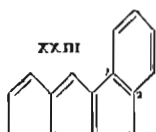
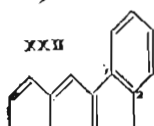
El 10-metil (XXII), el 5-10-dimetil (XXIII), el 4-10-dimetileno-12-benzantraceno (XXIV) son los hidrocarburos más activos que se conocen, ya que provocan tumores en tiempos que oscilan de dos meses y medio a tres meses.



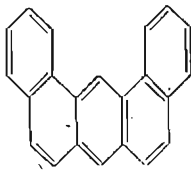
Es interesante observar que los tumores se provocan también con compuestos que no son hidrocarburos, tales como la sal sódica del ácido 1 : 2 : 5 : 6 dibenzantraceno : 9 : 10-endo- $\alpha$   $\beta$ -succinico (XXV). Cuando se adicionan más anillos bencénicos al dibenzantraceno se destruye la acción cancerígena, tal ocurre con el 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 tribenzantraceno (XXVI).

Pero son esencialmente las posiciones en 5 y en 10 las que exaltan más las propiedades cancerígenas del 1-2-benzantraceno.

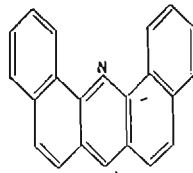
El 10-metil (XXII), el 5-10-dimetil (XXIII), el 4-10-dimetileno-12-benzantraceno (XXIV) son los hidrocarburos más activos que se conocen, ya que provocan tumores en tiempos que oscilan de dos meses y medio a tres meses.



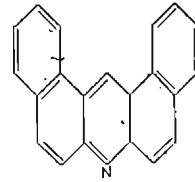
Se han obtenido resultados interesantes, en lo referente a actividad carcinogénica, con una serie de compuestos que poseen una superficie molecular semejante al 1 : 2 : 5 : 6-dibenzantraceno. A continuación damos las fórmulas de las más importantes, pudiéndose observar que la actividad carcinogénica se conserva en compuestos en los que el anillo central de la molécula dibenzantracénica ha sido modificado, bien por sustitución de un átomo de carbono por uno de nitrógeno o por contracción de un anillo pentagonal.



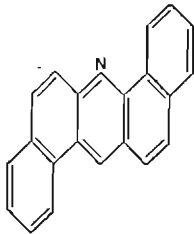
1:2:7:8-DIBENZANTRACENO



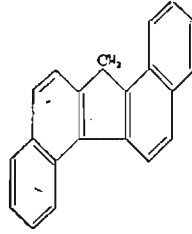
1:2:7:8-DIBENZACRIDINA



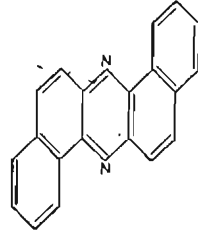
5:4:5:6-DIBENZACRIDINA



1:2:5:6-DIBENZACRIDINA

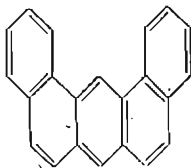


1:2:5:6-DIBENZOFLUORENO

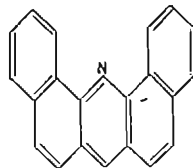


1:2:5:6-DIBENZOFENACINA

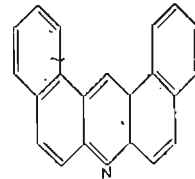
amendado, bien por sustitución de un átomo de carbono por uno de nitrógeno o por contracción de un anillo pentagonal.



1:2:7:8-DIBENZANTRACENO



1:2:7:8-DIBENZACRIDINA

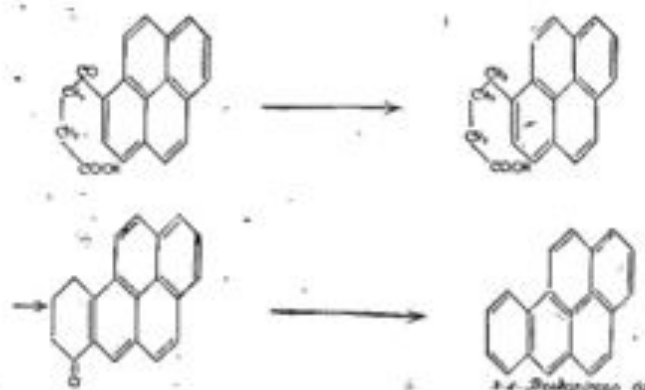


5:4:5:6-DIBENZACRIDINA



más alto punto de ebullición) del alquitrán, contienen grandes cantidades de 3 : 4-benzopireno, aislándose 2,5 gr. de este hidrocarburo a partir de 3 kgs. de las fracciones que hierven por encima de 450°. El 3 : 4 benzopireno es muy semejante en sus propiedades biológicas al 1 : 2 : 5 : 6 dibenzantraceno, aunque es mucho más potente en la producción de tumores.

El 3 : 4-benzopireno se prepara sintéticamente condensando anhídrido succínico con pireno en la posición 3, obteniéndose un hidrocarburo pentacíclico que es análogo al 3 : 4-benzopireno. He aquí el esquema de la síntesis :

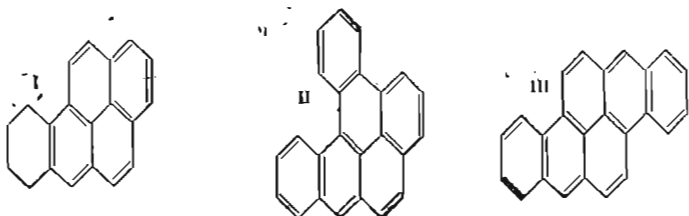


La actividad carcinogénica del 3 : 4 benzopireno es muy sensible a ligeros cambios en su molécula. Schön y Winterstein obtienen tumores con el tetrahidro-3 : 4 : benzopireno (I). Una considerable

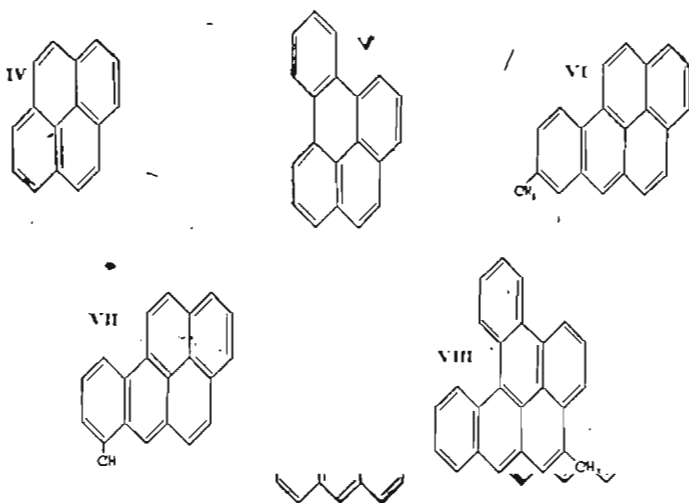
(1) Esta estructura es la correcta, ya que solamente podría tener la (E), que se obtiene de una manera similar a partir del exahidropireno (A), la constitución del cual ha sido establecida por oxidación del naftaleno al ácido 1 : 4 : 5 : 8 tetracarboxílico.



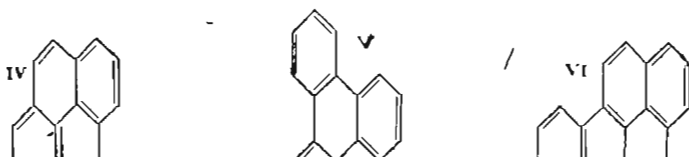
actividad presentan dos hidrocarburos isómeros exacíclicos, que son el 1 : 2 : 3 : 4 dibenzopireno (II) y el 3 : 4 : 8 : 9 dibenzopireno (III).



Las modificaciones de estructura influyen enormemente sobre la actividad cancerígena. El pireno (IV) y el tetrahydrobenzopireno (V) no son activos, así como el 3'-metil-3'-4'-benzopireno (VI) el 4'-oxi-benzopireno (VII).



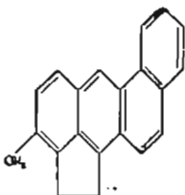
Las modificaciones de estructura influyen enormemente sobre la actividad cancerígena. El pireno (IV) y el tetrahydrobenzopireno (V) no son activos, así como el 3'-metil-3'-4'-benzopireno (VI) el 4'-oxi-benzopireno (VII).



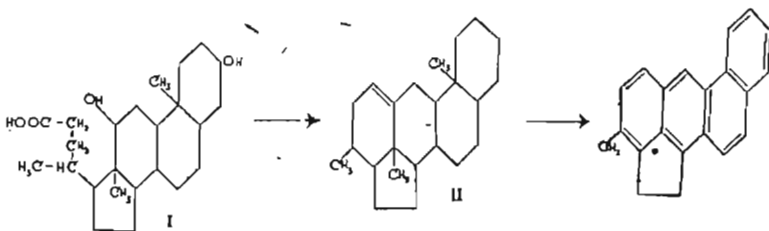
benzeno ha comparado la acción de estructura del benzopireno y metilcolantreno sobre los cultivos de células y tejidos.

4. *Metilcolantreno*.—Este hidrocarburo es un importante factor cancerígeno, no sólo por su acción fuertemente carcinogénica (hasta ahora el más potente que se ha encontrado), sino por sus relaciones químicas con la colesteroína y los ácidos biliares, pudiendo obtenerse a partir de estas sustancias típicamente ciclopentenofenantrénicas.

La fórmula desarrollada es :

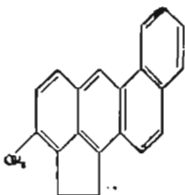


Wieland y Schlichtung le obtienen a partir del ácido desoxicólico (I) preparando el dehidronorcoleno (II) y deshidrogenando éste con selenio :



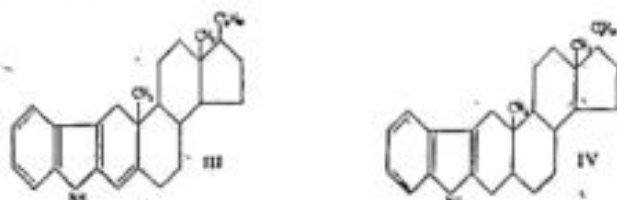
La estructura del metilcolantreno se ha establecido por degradación de la 5, 6-dimetil-1, 2-benzotraciquinona.

La fórmula desarrollada es :



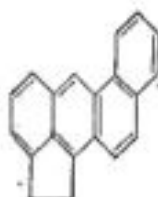
Wieland y Schlichtung le obtienen a partir del ácido desoxicólico (I) preparando el dehidronorcoleno (II) y deshidrogenando éste con selenio :

xicolánico), el cual es el principal ácido de la bilis humana. Rossner ha obtenido recientemente el metilcolantreno por dehidrogenación con selenio a 360° C. de los derivados complejos hidrocarbazoles (III y IV) formados por interacción de colesteno a colestano con fenilhidracina :

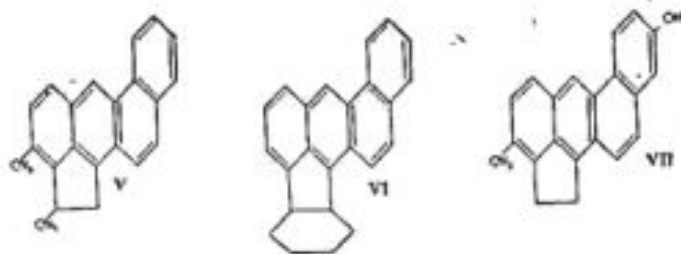


La dehidrogenación va acompañada evidentemente por eliminación del fragmento de moléculas introducidas de fenilhidracina y por ciclización de parte de la cadena lateral con eliminación del resto; esto es de gran importancia, pues parece demostrar la tendencia de la molécula esterínica a pasar metilcolantreno por la ciclización de la cadena lateral.

El colantreno también es activo al cabo de dos a tres meses.



El acúmulo de cadenas laterales o de anillos en el ciclo del colantreno disminuye considerablemente la actividad. Así el 16-20-dimetilcolantreno (V) provoca cánceres muy lentamente (siete meses y medio), mientras que el 15-16 benzodihidrocolantreno (VI) es práctica-

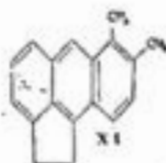
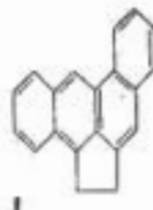
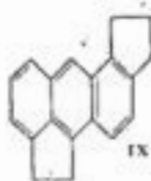
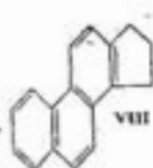


mente inactivo. Basta introducir un grupo OH en la molécula del colantreno para ver desaparecer la actividad, y así Cook no consiguió tumores al cabo de un año con 3-hidroxi-20-metilcolantreno (VII).

Si se suprime uno de los núcleos bencénicos, la actividad desaparece, y este es el caso del 1-2-ciclopentena-fenantreno (VIII) obtenido fácilmente por la pirolisis de los ácidos biliares y de las esterinas. Pero hemos de darnos cuenta que este hidrocarburo no es un derivado del antraceno, sino más bien del fenantreno.

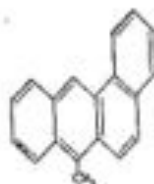
Las reacciones químicas que permiten transformar los ácidos biliares en metilcolantreno son reacciones simples: oxidaciones, reducciones, ciclizaciones, deshidrogenaciones, y cabe pensar inmediatamente si estas reacciones produciéndose en el organismo no podrían ser el origen del cáncer humano. En realidad, no parece que los resultados obtenidos con los derivados colantrénicos basten para corroborar dicha hipótesis. Fieser hace notar muy justamente que la actividad cancerígena del colantreno proviene de que es un derivado del 1-2-benzantraceno, sustituido en 5 y en 10, es decir, precisamente donde la sustitución tiene la mayor influencia. Contrariamente a lo que pensaba Cook, este cuerpo no parece deber su actividad al núcleo ciclopenténico que le caracteriza.

Fieser y sus colaboradores, que se ocupan de esta cuestión, han ensayado numerosos derivados, en los que han modificado uno de los núcleos del colantreno (IX y X) o bien han introducido diversos sustituyentes, tales como el 4-10-dimetileno-1-2-benzantraceno (XI):



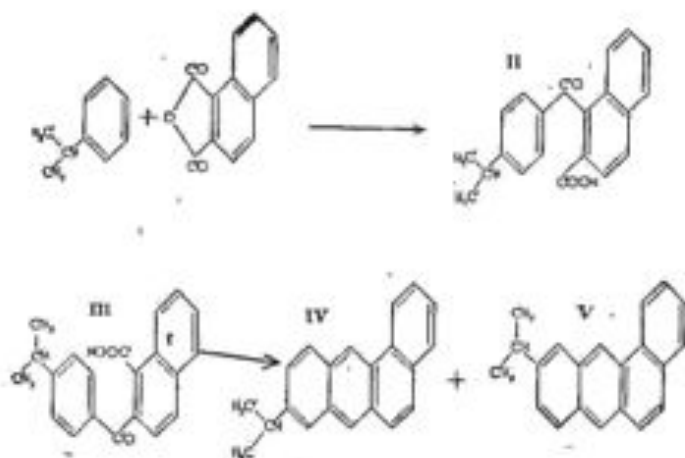


De las experiencias de Fieser se deduce que la actividad más grande aparece en los derivados sustituidos en posición 10 del 1-2-benzantraceno. El compuesto cancerígeno más activo conocido actualmente es el 10-metil-1-2-benzantraceno.

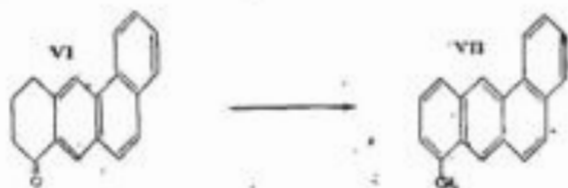


Por consecuencia, no es el ciclo colantrénico mismo el responsable de la actividad y parece prematuro hacer jugar en la etiología del cáncer humano un papel cualquiera a los derivados colantrénicos, a pesar de sus relaciones químicas con los ácidos biliares.

5. *Homólogos del 1 : 2 benzantraceno.*—El 6-isopropil-1-2 : benzantraceno se obtiene a partir del 1 : 2-anhídrido-naftalénico (II), que se condensa en cumeno, dando una mezcla de los cetoácidos (II y III) y éstos se convierten, por reducción, ciclodehidración y nuevamente reducción en el 6-isopropil-1 : 2-benzantraceno (IV) y 7-isopropil 1 : 2 benzantraceno (V):



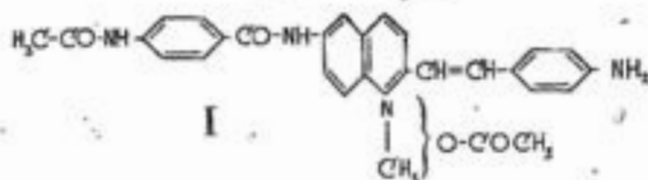
Cook prepara el factor cancerígeno 5-metil-1 : 2 benzantraceno (VI) a partir de la cetona tetracíclica (VII) por condensación con yoduro de metilmagnesio seguida por deshidratación y dehidrogenación:



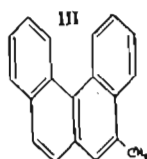
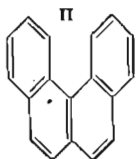
Otros homólogos del 1 : 2 benzantraceno que han sido sintetizados son : el 1'-metil-1 : 2 benzantraceno (VIII, Fiesser y Selgmann), 8-metil-1 : 2-benzantraceno (IX, Cook y Robinson), 9-metil-1 : 2-benzantraceno, 10-metil-1 : 2-benzantraceno 'y 4'-metil-1 : 2-benzantraceno (X).



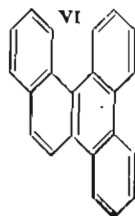
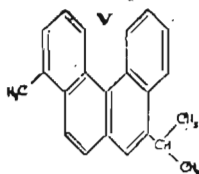
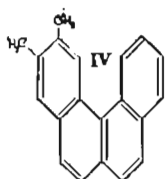
6. *Derivados estirilquinolénicos y otros del 3 : 4-benzofenantreno.*—Los factores cancerígenos que hemos visto hasta ahora se refieren bien íntima o superficialmente al 1 : 2 benzantraceno. Pero esto no quiere decir que la actividad carcinogénica está ligada a este tipo de estructura molecular, ya que se puede producir cáncer experimentalmente con otros compuestos. Así ocurre, por ejemplo, con el tripanocidal-2 (2-aminoestiril)-6. (p-acetilaminobenzoilamino)-quinolino-metoacetato (I), el cual produce sarcomas inyectando subcutáneamente a ratones (Browing y colaboradores):



La molécula del 3 : 4 benzofenantreno (II) posee también actividad cancerígena. Por introducción de un metilo en la molécula se eleva notablemente la potencia carcinogénica, obteniéndose el 2-metil-3 : 4 benzofenantreno (III) (Hewett).



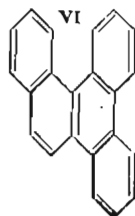
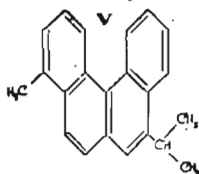
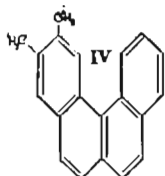
L. F. Fieser, M. Fieser y Hershberg han sintetizado el 6 : 7 dimetil 3 : 4 benzafenantreno (IV). Adelson y Bogert han construido un nuevo anillo bencénico en la molécula del reteno, obteniendo el 8-metil-2-isopropil-3 : 4 benzafenantreno (V), y Hewett ha logrado obtener el 1 : 2 : 3 : 4-dibenzafenantreno (VI) por el método de Pschorr.



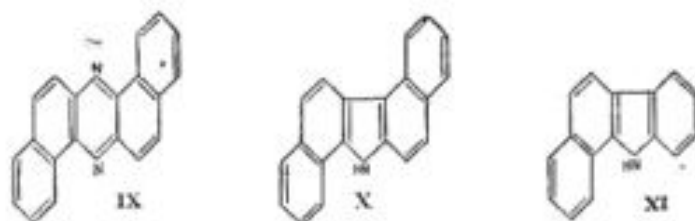
Ligeras modificaciones estructurales logran, según hemos acabado de decir, hacer desaparecer completamente el poder cancerígeno; en su lugar otros cambios más importantes dejan subsistir la actividad.

Si el anillo medio del 1-2-5-6 dibenzantraceno se reemplaza por un ciclo de 5 miembros, el 1-2-5-6 dibenzofluoreno así obtenido (VII) posee una débil actividad y produce tumores al cabo de un año.

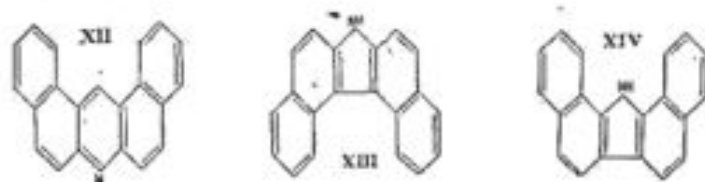
El reemplazo de un carbono «meso» por un nitrógeno, da la 1-2-5-6 dibenzacridina (VIII) con débil poder cancerígeno. El 1'-2-benzocarbazol (IX) y el 1-2-5-6 dibenzocarbazol (X), en los cuales han sido efectuadas los dos tipos de modificaciones, tienen aún débil actividad. El 8-metil-2-isopropil-3 : 4 benzafenantreno (V), y Hewett ha logrado obtener el 1 : 2 : 3 : 4-dibenzafenantreno (VI) por el método de Pschorr.



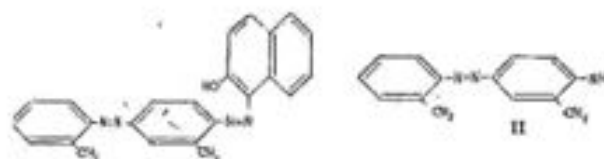
Ligeras modificaciones estructurales logran, según hemos acabado de decir, hacer desaparecer completamente el poder cancerígeno; en



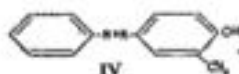
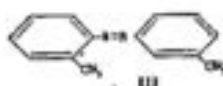
Observaciones parecidas se han hecho con los derivados nitrogenados correspondientes al 1-2-7-8 dibenzantraceno. La 3-4-5-6 dibenzacridina (XII), la 3-4-5-6 (XIII) y el 1-2-7-8 dibenzacarbazol (XIV) tienen, sin embargo, una actividad mayor que el 1-2-7-8 dibenzantraceno. Es interesante hacer notar que el 3-4-5-6 dibenzocarbazol se forma fácilmente a partir de la  $\beta$ -naftilmina, que según las recientes estadísticas sería responsable de la mayor parte de los tumores de la vejiga en los obreros de las fábricas de anilina y sus colorantes-derivados.



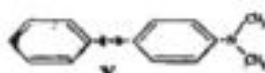
7. *Azo-compuestos*.—Shear y Kinosita han descrito con todo detalle las propiedades carcinogénicas de los azo-compuestos. Fischer sugiere que el rojo escarlata (I) produce proliferación celular y que la parte activa de la molécula es el 4'-amino-2 : 3'-azotulueno (o -aminoazotulueno) (II), ya que éste tiene un efecto análogo sobre el tejido epitelial (Yoshida):



Otros azo-compuestos con acción cancerígena son el 2 : 3'-azotulueno (III), descrito por Otsuka y Nagao, así como el 4'-hidroxi-2 : 3'-azotulueno (IV).



Kinosita y colaboradores producen cáncer de hígado con p-dimetilamidoazobenceno (V) y tumores de estómago en la rata administrando tetrametildiámidobenzofenona (VI):



8. *Ergonas*.—Ciertas vitaminas y hormonas son indispensables al crecimiento. Se conoce la existencia de hormonas del crecimiento, propiamente dichas, tales como las auxinas y la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis. En fin, las hormonas sexuales, cuya influencia sobre el desenvolvimiento y evolución de las glándulas genitales es bien conocida, pueden ser consideradas como sustancias químicas que actúan sobre el crecimiento y transformación de ciertas células.

La atención de los investigadores se ha dirigido sobre la importancia de la correlación de estructura que existe entre esterinas, ácidos biliares, hormonas sexuales e hidrocarburos cancerígenos. Todos estos compuestos poseen en su fórmula el esqueleto fundamental del ciclo-pentenofenantiemo, cuya significación bioquímica es extraordinaria.

El parentesco químico que existe entre las hormonas sexuales, las esterinas y los ácidos biliares, ya indicado, autoriza a pensar que estas hormonas serían elaboradas a partir de esterinas, por una serie de reacciones simples, que comprenden en particular la deshidrogenación de los núcleos hidroaromáticos de las esterinas. Como las sustancias cancerígenas conocidas llevan sistemas anulares de núcleos bencénicos, fuertemente deshidrogenados, Cook ha pensado que el organismo animal, por una desviación del metabolismo normal, podría a veces llevar más lejos la deshidrogenación del ciclo de las esterinas para dar lugar a la producción de las moléculas cancerígenas. Así podría explicarse la génesis de los tumores malignos espontáneos. Cook consigue producir tumores en ratones con ácido desoxicólico.

Una de las razones que inducen a creer que las hormonas sexuales intervienen en la cancerogénesis, se basa en el hecho de que el 1 : 2-

benzopireno y el 5 : 6 ciclopenteno 1-2-benzantreno, poseen al mismo tiempo que su actividad cancerígena intensa, propiedades estrogénicas y son susceptibles, como la foliculina, de provocar en la rata el fenómeno del estro. Sin embargo, la recíproca no es cierta. La simultaneidad de propiedades estrógenas y cancerígenas no se encuentra en los cuerpos estrógenos. Los obtenidos por síntesis por Cook y Doods son inactivos desde el punto de vista cancerígeno. La desaparición de los grupos funcionales y la deshidrogenación de los ciclos hidroaromáticos condicionan la propiedad cancerígena, más sensible que la estrógena, a las ligeras modificaciones químicas. Así dos derivados del 1 : 2-5-6-dibenzantraceno, que no son cancerígenos, poseen propiedades de hormona sexual.

Si es cierto que las hormonas estrógenas puras no tienen acción cancerígena, no es tampoco menos seguro que desempeñan una función como factor contributivo en ciertas formas de cánceres. De los numerosos ensayos hechos con la estrina, los más importantes son los de Lacassagne. Este autor, por inyección repetida de estrina, ha logrado producir tumores mamarios en ratas blancas pertenecientes a las razas refractarias a estos tumores. Se observa en los animales que reciben la estrina, casos de hiperplasia de la pituitaria con congestión hemorrágica, disminución o desaparición de células cromófilas, etc.

Se ha podido ver en la rata macho un adenoma pituario al mismo tiempo que un cáncer mamario. Se han señalado también proliferaciones epiteliales del útero consecutivas a la inyección de estrina. Lacassagne ha conseguido varios casos de epitelomas y de sarcomas.

Se puede admitir que la intervención directa de la molécula hormonal intacta en la cancerogénesis espontánea es sumamente dudoso, esto es, que la estrina no es por ella misma un factor cancerígeno, pero esto no quiere decir que la foliculina no intervenga «in vivo» indirectamente modificando, por ejemplo, la aptitud hereditaria al cáncer espontáneo.

Las propiedades estrógenas que se encontraron en ciertas hullas y que se atribuyeron en el primer momento a residuos de foliculina, viene, pues, a aclararse con estas investigaciones. No se trataría necesariamente, pues, de foliculina, sino de sustancias químicas vecinas, de poder similar, aunque diez mil veces menor, pues las más activas de estas sustancias, como el 2 ceto, 1,2,3,4 tetrahidro fenantreno, actúa a dosis de 50 mgs.

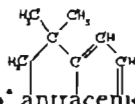
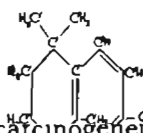
Sea lo que fuere, nos encontramos en presencia de cuerpos químicos perfectamente definidos que tienen por una parte una función

hormónica precisa, como es la estrógena, y por otra una función modificadora de la vida celular, como es la carcinogénica. Ambas tienen de común el ser agentes de multiplicaciones celulares de un tipo especial, pudiendo considerarse el estro, hasta cierto punto, como un pequeño tumor fisiológico cíclico y temporal.

Si comparamos ahora las fórmulas de unas y otras sustancias encontramos que la foliculina posee un núcleo fenantrénico y que los cuerpos carcinogénicos poseen uno antracénico, es decir, isómero del anterior, o pirénico y benzopirénico, pero siempre con relaciones estructurales con los primeros, aunque representando un orden cíclico superior.

Estas analogías y relaciones funcionales hicieron concebir a Dodds y Cook (ya citados) la posibilidad de que en el metabolismo de las hormonas sexuales se manifestaran desviaciones que permitieran la formación de estos cuerpos más condensados, pero de la misma familia, por medio de una deshidrogenación de la colesteroína y de ciclizaciones posteriores.

Veamos ahora cómo el mismo Butenandt aprecia estas relaciones. Según este investigador la foliculina se formaría a partir de las esterinas por amputación oxidativa de la cadena lateral con formación en ese punto de un carbonillo y aromatización del OH. El descubrimiento del pregnandiol ha venido a dar cierta base a su hipótesis. Por otra parte ha podido transformar el llamado cuerpo de Marrian  $C_{14}N_2O_3$  (de menor acción estrógena que la foliculina, pero de mayor actividad en la determinación de la apertura precoz de la vagina en



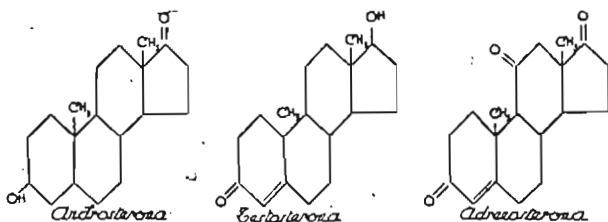
cuerpos carcinogénicos poseen uno *Vitamina A* antracénico, es decir, isómero del anterior, o pirénico y benzopirénico, pero siempre con relaciones estructurales con los primeros, aunque representando un orden cíclico superior.

Estas analogías y relaciones funcionales hicieron concebir a Dodds y Cook (ya citados) la posibilidad de que en el metabolismo de las hormonas sexuales se manifestaran desviaciones que permitieran la formación de estos cuerpos más condensados, pero de la misma familia, por medio de una deshidrogenación de la colesteroína y de ciclizaciones posteriores.

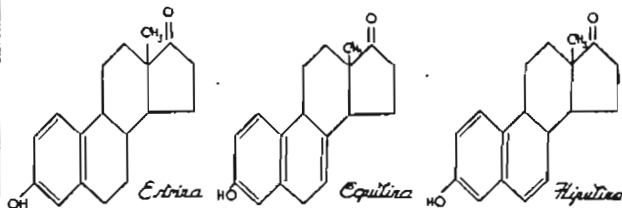
Veamos ahora cómo el mismo Butenandt aprecia estas relaciones. Según este investigador la foliculina se formaría a partir de las esterinas por amputación oxidativa de la cadena lateral con formación

ALGUNAS HORMONAS SEXUALES

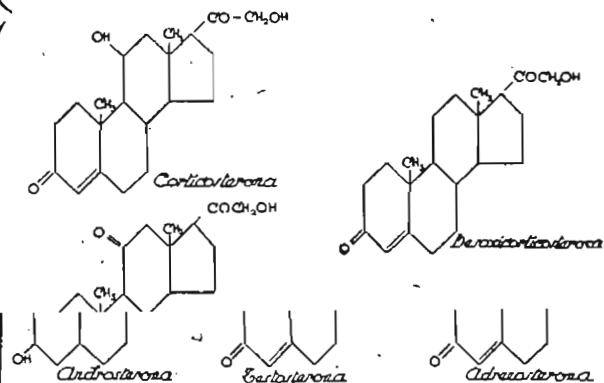
MASCULINAS



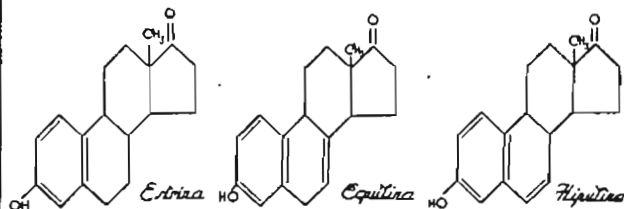
FEMENINAS



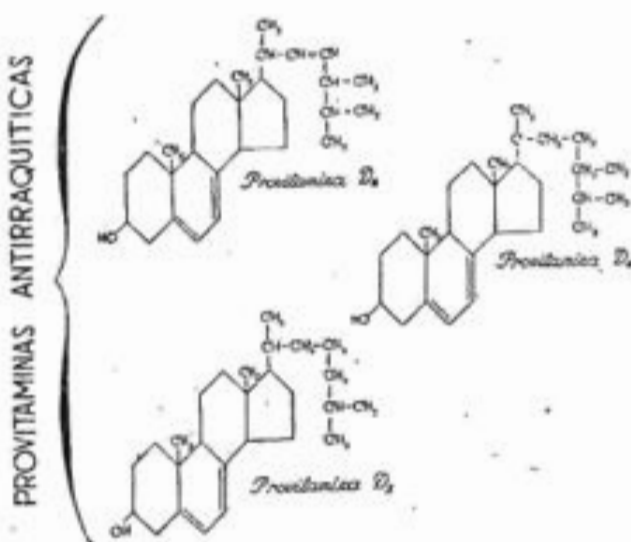
ALGUNAS HORMONAS CORTICALES



FEMENINAS







fóforilizante. Queda así demostrada la relación de parentesco que une a todas estas sustancias.

A partir de estos cuerpos intermedios es muy fácil que por una simple oxidación, que en este caso es una deshidrogenación, y ciclizaciones posteriores, obtengamos cuerpos de tipo carcinogénico, así como en el caso de metabolismo intermediario de la adrenalina obtenemos la dioxifenilalanina, sustancia madre de pigmentos melánicos por captación oxidativa de la evolución normal de la tirosina de la cápsula.

No estaríamos autorizados, sin embargo, a formular semejante hipótesis si no existieron hechos fisiopatológicos en relación con el cáncer que son lo suficientemente sugerentes como para permitirlos. Después de experiencias contradictorias, dos series de hechos de gran importancia han venido a aclarar algo más este asunto, y a confirmar la intervención de las hormonas sexuales en la etiopatología de la cancerización. El primero es la posibilidad de obtener cánceres mamarios en ratones machos por medio de inyecciones de foliculina, lo que fué conseguido por Lacassagne, como hemos dejado indicado.

El segundo hecho, de gran importancia lo constituyen las investigaciones de Fred, Yough y Laqueur, Loewe, Raudenbrush y Voss quienes han encontrado, sobre todo en la sangre de mujeres cancerosas, cantidades de hormona sexual muy superiores a la normal.

Los neoplasmas se nos presentan, pues, como tejidos en los cuales se realiza una concentración hormonal anormal, ya sea de foliculina ya sea de androsterona, y dado que las sustancias carcinogénicas pueden concebirse como captadas en el metabolismo intermedio que produce los hormonas sexuales, es posible pensar en que en la patogenia de la carcinogénesis intervengan mecanismos de esta especie.

Una serie de trabajos confirman día a día la importancia de esta intervención, sin que esto quiera decir que se pretenda haber solucionado, ni mucho menos, este problema. Así Ploch y Stauffer, estudiando la acción de los alquitranes cancerígenos sobre la postura y fecundidad de las gallinas, observan que las pincelaciones disminuyen el número de huevos, anualmente producidos, a la quinta parte, mientras que la incubación de dichos huevos daba un 59 por 100 de no fecundados. Es probable que en este caso se trate de una intervención de estos agentes carcinogénicos sobre el ovario.

Kögl y Esleben hallan en los prótidos de los tumores malignos, junto a la forma levo de los aminoácidos, las formas dextro no naturales. Kögl y Waldschmidt-Leitz han encontrado en el suero sanguíneo de los cancerosos d-peptidasas que confirman lo anterior.

Según Euler los tumores son ricos en codehidrasa I y II. Como aceptor de hidrógeno sirve la diaforasa (no aceptada por Szent-Györgyi). En los tejidos normales la relación  $\text{CoH}_2 \rightleftharpoons \text{Co}$  es menor que uno. En el sarcoma de Jensen esta proporción es de 4 y 10. El transporte de hidrógeno transcurre con arreglo al siguiente esquema:

Acido trifosfórico + Co

Acido fosfoglicérico +  $\text{CoH}_2 \rightarrow$  Diaforasa

↓  
Citocromo.

↓  
Citocromo.  
oxidasa.

↓  
 $\text{O}_2$ .

El comportamiento anormal de la respiración y glicolisis en el tumor demuestra que la célula cancerosa es una célula defectuosa en citocromo. Bryan y Mason consiguen el mantenimiento prolongado de un cáncer de mama en ratas con avitaminosis E. El factor antiesterilizante no tiene la menor acción sobre la actividad mitótica de las células ni sobre la velocidad de proliferación de las mismas. Ratas normales suplementadas con aceite de germen de trigo, tampoco muestran los tumores abdominales descritos por Rowntree y sus colaboradores.

9. *Virus-proteínas.*—Entre las teorías que intenta explicar la etiología del cáncer no parece establecerse oposición entre la teoría química y la hipótesis de que el cáncer sea una enfermedad infecciosa.

Se han hecho tentativas para transmitir los tumores provocados por los agentes químicos cancerígenos, mediante inyección de los filtrados de estos tumores, pero los hechos necesitan confirmarse.

Mucho más interesantes son los trabajos de Stanley y Wyckoff, que han llegado a aislar por ultracentrifugación una proteína cristalizada, que llaman virusproteína, y que es el agente responsable de la enfermedad del tabaco llamada «mosaico». Esta es la primera relación entre un virus y un compuesto químico aislado y cristalizado.

En 1937 Wyckoff aisló, a partir del papiloma infeccioso del conejo, una virusproteína cristalizada de elevado peso molecular (25.000.000) y de la que basta una millonésima de gramo para infectar un conejo. La enfermedad se transmite en serie como si fuese infecciosa y nada permite distinguirla de una infección de un virus filtrado clásico.

El interés de estos descubrimientos reside en el hecho de que el papiloma infeccioso del conejo puede, según Beard y Rons, transformarse en un verdadero carcinoma.

Las investigaciones están en pleno desarrollo y es todavía dema- los tumores abdominales descritos por Rowntree y sus colaboradores.

9. *Virus-proteínas.*—Entre las teorías que intenta explicar la etiología del cáncer no parece establecerse oposición entre la teoría química y la hipótesis de que el cáncer sea una enfermedad infecciosa.

Se han hecho tentativas para transmitir los tumores provocados por los agentes químicos cancerígenos, mediante inyección de los filtrados de estos tumores, pero los hechos necesitan confirmarse.

Mucho más interesantes son los trabajos de Stanley y Wyckoff, que han llegado a aislar por ultracentrifugación una proteína cristalizada, que llaman virusproteína, y que es el agente responsable de la enfermedad del tabaco llamada «mosaico». Esta es la primera rela- ción entre un virus y un compuesto químico aislado y cristalizado.

ceres en animales haciéndoles pincelaciones con alquitrán de tabaco. Roffo lo logra también sometiendo localmente durante meses a la acción continua de una corriente de humo de tabaco.

Muy excepcionalmente se pueden ligar ciertos casos de cáncer a la acción de una sustancia química definida.

Narat ocasiona epitelomas en la piel de las ratas y ratones por quemaduras repetidas con soluciones de sosa o de ácido clorhídrico, y Simoes Raposo produce cánceres por pincelaciones con mezclas de vaselina y ácido arsénico.

Todos los ensayos de cancerización experimental intentados con aminas aromáticas, y comprendida la anilina, con el pirrol, indol, escatol, acridina, carbazol y otros derivados nitrogenados, han fracasado; y es notable observar cómo todos ellos tienen puntos de ebullición demasiado bajos. Lo mismo puede decirse respecto a los principales carburos de hidrógeno extraídos de la pirogenación de la hulla: benceno, naftaleno, antraceno y fenantreno. Con numerosos hidrocarburos puros, simples o complejos, han sido hechas experiencias en el animal, siempre sin ningún resultado: Citaremos, por ejemplo, el ciclohexano, ciclohexeno (muy irritante, pero inactivo), el naftaleno; el antraceno, fenantreno, dehidroantraceno, hidrofenantreno, acenafteno, fluoreno, pireno, piceno, criseno, truxeno, estireno, hidrocriseno, octraceno, dodecahidrotrifenileno, perileno, 1-2-benzantraceno, etc. Solamente con el criseno se consiguieron algunos resultados positivos.

Fischer Wassels, en 1906, logró producir en diversos animales excreciones epiteliales por inyección subdérmica de rojo escarlata, Sudán III e indofenol. Experiencias análogas de Himehra y Jamagiwa y Ohno, y Stober Wacker y Schuminke, lograron también resultados positivos con rojo escarlata, amidoazobenzol, amidoazotoluol, paratolmidina, alfanaftilamina, aceite de parafina, escatol e indol.

Los derivados que hemos estudiado son los más importantes (desvaselina y ácido arsenico).

Todos los ensayos de cancerización experimental intentados con aminas aromáticas, y comprendida la anilina, con el pirrol, indol, escatol, acridina, carbazol y otros derivados nitrogenados, han fracasado; y es notable observar cómo todos ellos tienen puntos de ebullición demasiado bajos. Lo mismo puede decirse respecto a los principales carburos de hidrógeno extraídos de la pirogenación de la hulla: benceno, naftaleno, antraceno y fenantreno. Con numerosos hidrocarburos puros, simples o complejos, han sido hechas experiencias en el animal, siempre sin ningún resultado: Citaremos, por ejemplo, el ciclohexano, ciclohexeno (muy irritante, pero inactivo), el naftaleno; el antraceno, fenantreno, dehidroantraceno, hidrofenantreno, acenafteno, fluoreno, pireno, piceno, criseno, truxeno, estireno, hidrocriseno, octra-

bado que el tetrafenilmetano (A) y el trifenilbenceno (B) son cancerígenos.

Según algunos esto permitiría explicar el cáncer profesional de la vejiga que aparece en los obreros en la fabricación de colorantes de anilina.

En un reciente artículo sobre la etiología de los tumores malignos, Kögl y Erxleben refieren la presencia de aminoácidos «no naturales» (principalmente ácido glutámico) en los productos de hidrólisis de los tumores malignos. De seis tumores malignos fueron aisladas mezclas de a. glutámico conteniendo 44,5 por 100 de d(-), en tanto que de seis clases de tejido normal sólo fué obtenida la forma l (+). Graftsmuel, en experimentos análogos, encuentra solamente ácido l-glutámico; resultados, pues, contrarios a los de Kögl y Erxleben.

Menke dice haber obtenido y comprobado por primera vez un principio carcinogénico a partir de un cáncer humano. La extracción la logra a partir de escirros de mama humanos tratados por los disolventes de las grasas. Los extractos, inyectados a ratas vírgenes, dan lugar a la aparición de tumores típicos en el lugar de la inyección a los ocho meses aproximadamente de ésta. El autor intenta actualmente aislar el principio activo en extractos de mamas humanas cancerosas.

Bauman y colaboradores indican que la colessterina no parece estimular el desenvolvimiento tumoral, ni tampoco la irradiada.

Kinosita ha logrado cambios de tipo canceroso en el hígado de ratas con 4-dimetil-benceno-1-azo-1-naftaleno, 4 dimetilaminobenceno-1-azo-2 naftaleno, etc.

Fieser y Joshel han ensayado el 6-metil-3,4-benzofluoreno (C) por su parecido al 10-metil, 1,2 benzantraceno.

Fieser prueba en la actualidad varios mesoalquilantracenos (1,2, 10, trimetilantraceno y 1,2,9,10 tetrametilantraceno).

Roffo, con extractos bencénicos de alquitrán de café, obtiene en el 75 por 100 de los casos cánceres idénticos a los del alquitrán de hulla. Furukawa consiguió tumores de hígado mediante inyección subcutánea de amido-azotoluol en aceite de oliva. Algo parecido obtiene Sugiura con alquitrán de tabaco.

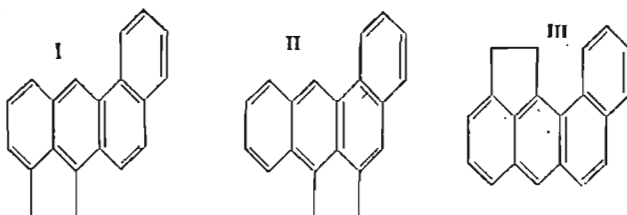
En investigaciones sobre la acción de una intensa corriente de neutrones en el ciclotrón, Kruger halla un intenso poder destructivo en las neoplasias mayor que el de los rayos X o  $\gamma$ , y la acción selectiva sobre el Boro-núcleo. Ratas con cáncer experimental a las que se suministra dosis no tóxicas de ácido bórico, mueren rápidamente

al ser irradiadas con ciclotrón de E. O. Lawrence, debido a que los neutrones son captados por el Boron. Según Kruger, emitiría éste al ser inducido dos partículas ionizadas pesadas, en dirección opuesta; lo cual produciría un fenómeno similar físicamente a la explosión de la célula.

### F) Estructura química y acción cancerígena.

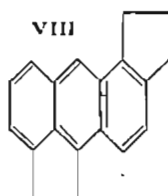
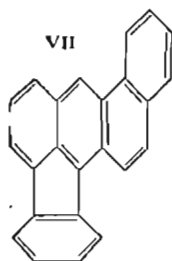
Las propiedades carcinogénicas, como hemos visto en numerosos casos, disminuyen fácilmente o se destruyen por cambios ligeros en la estructura molecular, y en conexión con esto Fieser y colaboradores han llevado a cabo interesantes estudios de compuestos relacionados con el colántrero (5 : 10-dimetileno-1 : 2-benzantraceno (I). El metilcolántrero es mucho más activo, y de los tres isómeros el 4 : 10-dimetileno-1 : 2-benzantraceno (II) sintetizado por Fieser y Seligman; el 9-9-dimetileno-1 : 2-benzantraceno (III) Dausi y el 3 : 4-dimetileno-1 : 2-benzantraceno (IV); los dos primeros son activos, no así el (IV) que no tiene el anillo pentagonal en posición «meso».

La adición de grupos metilos al metilcolántrero le hace disminuir de actividad (V) y lo mismo la unión de un anillo bencénico a la molécula del colántrero (VI), siendo comparable en actividad con el 15 : 16-benzodehidrocolántrero (VII) y el 1 : 2-ciclopentenoantraceno (VIII).



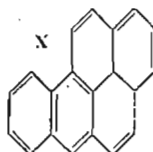
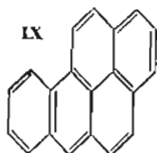
Las propiedades carcinogénicas, como hemos visto en numerosos casos, disminuyen fácilmente o se destruyen por cambios ligeros en la estructura molecular, y en conexión con esto Fieser y colaboradores han llevado a cabo interesantes estudios de compuestos relacionados con el colántrero (5 : 10-dimetileno-1 : 2-benzantraceno (I). El metilcolántrero es mucho más activo, y de los tres isómeros el 4 : 10-dimetileno-1 : 2-benzantraceno (II) sintetizado por Fieser y Seligman; el 9-9-dimetileno-1 : 2-benzantraceno (III) Dausi y el 3 : 4-dimetileno-1 : 2-benzantraceno (IV); los dos primeros son activos, no así el (IV) que no tiene el anillo pentagonal en posición «meso».

La adición de grupos metilos al metilcolántrero le hace disminuir de actividad (V) y lo mismo la unión de un anillo bencénico a la molécula del colántrero (VI), siendo comparable en actividad con el



Fieser y Seligman sugieren que el 3 : 4 benzopireno debe ser mirado como un derivado crisénico (IX) más que como benzantracénico (X). a pesar de que la absorción al ultravioleta se parezca más a este último.

Son interesantes otras observaciones sobre la estructura química



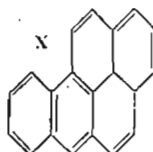
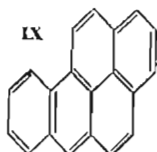
(posiciones moleculares) y acción fisiológica ; así, por ejemplo, el 6-isopropil-1-2-benzantraceno es activo y el 10-isopropil-1-2-benzantraceno no lo es ; en cambio es inerte el 6-metil-1 : 2-benzantraceno y el 10-metil-1 : 2-benzantraceno es activo.

Los compuestos que tienen un anillo adicional en posición 5, son muy activos ; así ocurre con el colantreno, metilcolantreno, 1 : 2 : 5 : 6-dibenzantraceno, etc., lo que justifica que la posición 5 es la posición por excelencia para sustitución favorable a la manifestación cancerígena.

#### G) Comparación de la actividad de los factores cancerígenos.

Fieser y Seligman sugieren que el 3 : 4 benzopireno debe ser mirado como un derivado crisénico (IX) más que como benzantracénico (X). a pesar de que la absorción al ultravioleta se parezca más a este último.

Son interesantes otras observaciones sobre la estructura química



(posiciones moleculares) y acción fisiológica ; así, por ejemplo, el 6-isopropil-1-2-benzantraceno es activo y el 10-isopropil-1-2-benzantraceno no lo es ; en cambio es inerte el 6-metil-1 : 2-benzantraceno y el 10-metil-1 : 2-benzantraceno es activo.

Para estimar la potencia de un compuesto es evidente que hay que tener en cuenta la duración del período latente antes de la aparición de tumores, la proporción de ratones atacados y la cantidad de los que sobreviven con el tumor.

En los trabajos llevados a cabo por Cook en su Instituto, la mayor parte de las pruebas se han aplicado dos veces semanales en solución bencénica al 0,3 por 100. La tabla a continuación, debida a I. Iball, expresa los datos comparativos de 20 compuestos. La columna final da el índice cancerígeno, que es la relación del porcentaje de cánceres obtenidos en los ratones que viven con el primer tumor con la media del período latente. Este índice compensa algunas variables, pero no puede considerarse como de gran precisión. La lista de la tabla da, pues, una escala un tanto imperfecta de la potencia cancerígena de los preparados en orden decreciente.

TABLA I

COMPUESTO	Número de ratones que sobreviven al primer tumor	Número de tumores	% de tumores (A)	Medio del período latente en días (B)	A/B %
Metilcolantrénolo .....	18	18	100	99	101
3:4-benzopireno (alquitrán)...	10	10	100	127	79
— (sintético) ...	9	7	78	109	72
Colantrénolo .....	49	28	57	112	51
5:6 ciclopenteno-1:2 benzantraceno .....	14	13	93	194	48
2-metil-3:4 benzofenantreno ...	16	12	75	155	48
10-metil-1:2-benzantraceno ...	18	10	55,5	141	39
5:6-dimetil - 1:2-benzantraceno .....	19	16	84	220	38
1:2:5:6-dibenzantraceno .....	19	15	79	220	36
6-iso-propil-1:2-benzantraceno	15	11	73,5	204	30
3:4:5:6-dibenzocarbazol ... ..	19	9	47,5	143	33
3:4:8:9-dibenzopireno .....	17	10	59	205	29
5:6-metil-1:2-benzantraceno .....	8	7	87,5	317	28
5:etil-1:2-benzantraceno .....	9	7	77,7	285	27
1:2:5:6-dibenzantraceno .....	65	40	61,7	239	26
3:4-benzofenantreno .....	18	12	67	387	17
1:2:5:6-dibenzocarbazol ... ..	9	4	44,5	261	17
5-n-propil-1:2-benzantraceno .	20	6	30	192	16
3:4:5:6-dibenzacridina .....	28	11	39,3	357	11
3'-metil: 1:2:5:6-dibenzantraceno .....	25	7	28	325	9
1:2:5:6-dibenzacridina ... ..	25	6	24	350	7



En el cuadro anterior puede observarse que el 1 : 2 : 5 : 6-dibenzotraceno aparece dos veces en la tabla. Este compuesto ha sido probado extensamente y en la tabla se incluyen los resultados obtenidos con dos grupos diferentes de ratones. En un grupo el «índice cancerígeno» de 36 es apreciablemente más elevado que el valor de 26 obtenido en el otro grupo mayor. Este ejemplo nos da clara idea de las dificultades inherentes a la expresión cuantitativa de un factor biológico tal como la potencia cancerígena.

#### H) Significación biológica de los factores cancerígenos.

Por todo lo que acabamos de ver, no cabe duda de que los tumores malignos de diversos tipos (histológica y clínicamente idénticos al cáncer espontáneo del hombre) puede ser provocado en ciertos animales por una serie de compuestos químicos de estructura molecular conocida.

Está en plan de edificación toda una farmacodinamia de los compuestos cancerígenos y se establece poco a poco la influencia de la especificidad de estructura tan a menudo encontrada en las propiedades de los compuestos químicos.

La síntesis química ha puesto a la disposición del biólogo un medio práctico y cómodo de provocar a su capricho y con gran rapidez el cáncer experimental en el animal. Se podrá, pues, a partir de ahora, estudiar con el máximo de eficacia la influencia de los medios de vista biológico se puede decir que las investigaciones sobre la propios para impedir la aparición del cáncer o curarlo. Desde el punto de vista terapéutico del cáncer se establecen desde ahora sobre bases experimentales sólidas.

Sobre si el cáncer químico ha hecho progresar nuestros conocimientos sobre la etiología de la enfermedad, es necesario confesar y resaltar que la naturaleza íntima del proceso sigue tan envuelta en el misterio como antes. Se ignora cómo las sustancias químicas que introducimos en el organismo pueden desarrollar la hiperplasia celular, el desarreglo de la proliferación, que es la base del cáncer. Sin embargo, es preciso reconocer que el problema se ha simplificado mucho, ya que actualmente conocemos, no solamente el efecto, sino también la causa mediata e inmediata.

Desde el punto de vista general nada se opone a que el cáncer del hombre tenga un origen químico y, por otra parte, el estrecho parentesco químico entre los hidrocarburos cancerígenos y los deriva-

dos del grupo de las esterinas, llevan a pensar que estos compuestos químicos, que serían responsables del cáncer humano, estarían en relación con las esterinas.

Todos los días se aportan nuevos argumentos en favor de estas hipótesis. Las investigaciones de Lacassagne demuestran las relaciones entre las hormonas estrógenas y el cáncer mamario de la ratona. Los trabajos de Sannié con Oberling y Guerin prueban que dosis muy pequeñas son activas. Shear ha logrado provocar el cáncer con dosis comparables a las dosis activas de las hormonas sexuales. Schabad pretende haber obtenido cánceres en la ratona por inyección subcutánea del extracto benéxico del hígado de un canceroso con metástasis múltiples. Rowntree y sus colaboradores, en noviembre de 1937, han provocado sarcomas abdominales en el 100 por 100 de los casos con períodos de quince a ciento diez días. Las experiencias las realizaban adicionando al alimento de las ratas aceite de trigo germinado, muy rico en esterinas y vitamina E. Si estos resultados tuviesen una clara y rotunda confirmación, serían de gran importancia, pues por primera vez se demostraría la influencia del factor alimenticio de origen químico en la génesis del cáncer.

Mayneord y Burrows han obtenido sarcomas en la rata por inyección subcutánea de soluciones de colessterina irradiada con rayos X. Este investigador emite la hipótesis de la formación de una sustancia cancerígena a partir de la colessterina por la acción de los rayos X de las radiaciones ultravioletas.

La parte que desempeñan los compuestos químicos al iniciar la formación de los tumores malignos ha llamado la atención de los investigadores, pero en este punto no se ha llegado todavía a resultados precisos. La mayoría de los factores cancerígenos son hidrocarburos casi insolubles en agua y líquidos biológicos. Esto lleva a numerosos investigadores a considerar que el factor alimenticio de origen químico pretende haber obtenido cánceres en la ratona por inyección subcutánea del extracto benéxico del hígado de un canceroso con metástasis múltiples. Rowntree y sus colaboradores, en noviembre de 1937, han provocado sarcomas abdominales en el 100 por 100 de los casos con períodos de quince a ciento diez días. Las experiencias las realizaban adicionando al alimento de las ratas aceite de trigo germinado, muy rico en esterinas y vitamina E. Si estos resultados tuviesen una clara y rotunda confirmación, serían de gran importancia, pues por primera vez se demostraría la influencia del factor alimenticio de origen químico en la génesis del cáncer.

Mayneord y Burrows han obtenido sarcomas en la rata por inyección subcutánea de soluciones de colessterina irradiada con rayos X. Este investigador emite la hipótesis de la formación de una sustancia

dura y músculo. Estos productos no han sido aislados en estado puro y no dan tumores cuando se aplican a la piel de ratones o se inyectan subcutáneamente en ratones o ratas. A un fenómeno similar dan lugar algunos hidrocarburos no carcinogénicos tales como el antraceno. El efecto de los factores cancerígenos en cultivos de células de embrión de pollo ha sido examinado por Lewis, quien encuentra que el 1 : 2 : 5 : 6 dibenzantraceno, 3-4 benzopireno y el metilcolantrano no perturbaban el crecimiento del tejido en la oscuridad, pero por exposición a la luz la mitosis era rápidamente inhibida. Un efecto parecido fotodinámico de los hidrocarburos lo hallan Doniach y Mottram en el área de la piel de los ratones blancos al ser expuestos a los rayos azul-violetas del espectro visible, previas aplicaciones del 3 : 4 benzopireno. Estos mismos autores encuentran posteriormente que el «Paramecium» puede ser usado como objeto de prueba. Cuando el organismo era colocado en una suspensión de 3 : 4 benzopireno ó 1 : 2 : 5 : 6 dibenzantraceno en agua, moría ó era lisado en pocos minutos por exposición a la luz (3.500 Å a 4.100 Å). Ni el hidrocarburo ni la luz sola son dañosos.

Estos autores sostienen el punto de vista de que la acción fotodinámica de los hidrocarburos es debida a la presencia de productos de oxidación fotoquímica. En conexión con estos hechos pueden mencionarse los experimentos de Maisin y de Jonghe, que demuestran una más rápida aparición de los tumores después de la aplicación del benzopireno en la piel de ratones expuestos a la luz del sol que en los sometidos a la débil luz de una lámpara roja.

Varios investigadores han examinado por métodos espectrográficos el tanto por ciento de desaparición de los hidrocarburos cancerígenos después de la inyección. Los resultados son a primera vista confusos debido a las diferentes condiciones de experiencia. Chalmers encuentra una rápida desaparición del 1-2-5-6 dibenzantraceno después de una inyección intramuscular en solución de sebo o lecitina; Lorenz y Shear hallan, por otro lado, una desaparición lenta inyectándole (disuelto en colesteroína) subcutáneamente en ratones.

Han sido conseguidos interesantes resultados por Chalmers y Peacock al usar la fluorescencia ultravioleta para seguir la desaparición y distribución de varios hidrocarburos después de inyección intravenosa de soluciones coloidales acuosas. Cuando el 3-4 benzopireno se le administra de este modo a conejos, cobayos y ratones, su espectro de fluorescencia se caracteriza en la grasa animal a los trece o

treinta minutos después de la inyección, y al mismo tiempo aparece en las células hepáticas con una fluorescencia violeta. A los 30-120 minutos la fluorescencia disminuía en la sangre y aparecía en la bilis. A las dos-seis horas la grasa y la bilis volvían de nuevo a su estado normal. El compuesto presente en la bilis daba un espectro de fluorescencia diferente del 3-4 benzopireno y parece ser, no este cuerpo, sino un producto de su transformación química o de resultado de una combinación con los constituyentes biliares. La orina de los conejos, después de la inyección intravenosa de antraceno, 1-2-5-6-dibenzantraceno o 3-4 benzopireno, contenía sustancias fluorescentes etereo-solubles que no presentan bandas características.

Los cambios sufridos por el 1-2-5-6-dibenzantraceno en el cuerpo han sido investigados por Levi y Boyland, los cuales alimentan conejos con una dieta que contiene 0,04 por 100 de 1-2-5-6-dibenzantraceno y aíslan de la orina un dehidroderivado en el cual las posiciones de los grupos oxhidrúlicos no han sido determinadas aún. No deben, pues, de ocupar las «meso» posiciones que constituyen precisamente el punto de ataque en oxidaciones químicas normales.

Se deduce claramente que los factores cancerígenos, cuando se administran a los animales, son transformados y eliminados en diferentes grados de rapidez y dependen del modo de administración y de la especie del animal. El papel que juegan estos cambios en el proceso de carcinogénesis no ha sido aún determinado ni ha sido posible demostrar de un modo categórico la existencia de alguna propiedad que sea absolutamente específica de los compuestos cancerígenos. Sin embargo, es muy interesante que dichos estudios se continúen hasta lograr alguna luz en el importante problema del mecanismo de producción de tumores por compuestos cancerígenos.

combinación con los constituyentes biliares. La orina de los conejos, después de la inyección intravenosa de antraceno, 1-2-5-6-dibenzantraceno o 3-4 benzopireno, contenía sustancias fluorescentes etereo-solubles que no presentan bandas características.

Los cambios sufridos por el 1-2-5-6-dibenzantraceno en el cuerpo han sido investigados por Levi y Boyland, los cuales alimentan conejos con una dieta que contiene 0,04 por 100 de 1-2-5-6-dibenzantraceno y aíslan de la orina un dehidroderivado en el cual las posiciones de los grupos oxhidrúlicos no han sido determinadas aún. No deben, pues, de ocupar las «meso» posiciones que constituyen precisamente el punto de ataque en oxidaciones químicas normales.

Se deduce claramente que los factores cancerígenos, cuando se administran a los animales, son transformados y eliminados en diferen-

la implantación de tumores. En estas condiciones el injerto se desarrolla muy despacio, mientras que en animales control no inyectados crece rápidamente. Walker y Jensen han observado estos hechos en tumores de la rata, y Haddon ha conseguido resultados similares en cánceres químicos.

La inyección intraperitoneal de factores cancerígenos en ratas jóvenes produce una inhibición inmediata y permanente de crecimiento corporal, y experimentos cuidadosos parecen demostrar que este efecto no es debido a la acción tóxica del factor cancerígeno.

Los agentes tóxicos (nitrato de plomo, colchicina, etc.) producen una inhibición temporal del crecimiento, que cesa al detener la administración del compuesto y va seguida de una recuperación. Hieger encuentra que no es posible determinar el hidrocarburo por su espectro de fluorescencia cuando la inhibición del crecimiento se mantiene todavía. La posibilidad de que la reducción en la velocidad del crecimiento sea debida a una alimentación insuficiente causada por la pérdida de apetito bajo la influencia del agente cancerígeno, puede descartarse totalmente (Lees).

Haddon, C. M. Scott y J. D. Scott, en experimentos sobre el crecimiento, demuestran que los compuestos cancerígenos 1-2-5-6-dibenzantraceno, 1-2-5-6-dibenzacridina y 3-4-benzopireno producen inhibición, mientras que no ejercen acción en las mismas condiciones de experiencia otros factores no cancerígenos, tales como pireno, fluoranteno y dodecahidro-1-benzantraceno.

En experiencias sobre la inhibición del crecimiento tumoral, Haddon y Robinson hallan una fuerte acción de este tipo en todos los factores acusadamente cancerígenos (1). Con hidrocarburos no cancerígenos obtienen, en cambio, resultados totalmente negativos. Sin embargo, se ha logrado inhibir el crecimiento de los tumores, considerablemente, con algunos compuestos débilmente o nada cancerígenos, por ejemplo: criseno, 1-2-benzantraceno y sus 3,4,6, y 7 metílderivados.

Es notable observar que la acción inhibidora no es estrictamente proporcional a la potencia cancerígena. Así el 1-2-5-6-dibenzantraceno tiene más acción inhibidora del crecimiento de tumores que el 3-4-benzopireno, y los experimentos sobre el crecimiento del cuerpo demuestran que la 1-2-5-6-dibenzacridina es más inhibidora que el 1-2-

(1) Tales como 1-2-5-6-dibenzantraceno; 5-6-ciclopenteno-1-2-benzantraceno; 1-2-5-6-dibenzantraceno-9-10-endo- $\alpha$ , $\beta$ -succinato sódico; 3-4-benzopireno, y 3-4-5-6-dibenzacridina.

5-6-dibenzantraceno, el cual es a su vez más activo que el 3-4-benzopireno.

Los resultados de Haddon se han confirmado por otros investigadores. Pollia encuentra que el crecimiento de los «tumores injertados» se inhibe por el 1-2-5-6-dibenzantraceno y también, en menor proporción, por el reteno, factor no cancerígeno. Bauer reclama para sí el haber descubierto, independientemente de otros autores, el efecto inhibidor del crecimiento de los tumores por la acción de los hidrocarburos cancerígenos (1).

Boyland expresa cuantitativa y estadísticamente el efecto de sustancias que inhiben el crecimiento de los tumores. El heptoaldehido tiene un efecto inhibidor sobre el crecimiento del carcinoma espontáneo y algunos sarcomas. Efecto parecido ejercen los ácidos dicarboxílicos (especialmente el ácido malónico), probablemente productos metabólicos del heptoaldehido. El citral posee una acción inhibidora mayor que el heptoaldehido, pero los ácidos mono y dicarboxílicos, de él derivados, ejercen sólo un efecto ligero.

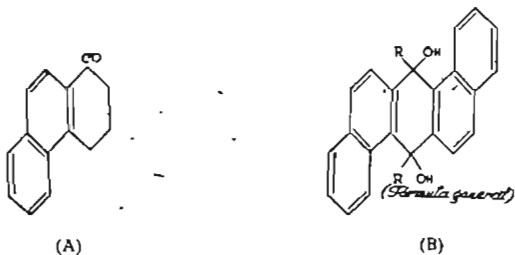
Son necesarios trabajos ulteriores para poder establecer la extensión exacta en la cual las propiedades cancerígenas e inhibidoras del crecimiento corren paralelas unas a otras. Lo que está perfectamente claro es que los potentes agentes cancerígenos, tal como han sido estudiados, tienen la propiedad de inhibir el crecimiento. Sobre la significación de este hecho tan notable, Haddon presenta, con sus trabajos experimentales, un soporte para su punto de vista de que la producción del cáncer es el resultado de la restricción del crecimiento impuesto por desarrollo anormal creado por el factor cancerígeno. Si el efecto es satisfactorio, las células se transforman irreversiblemente en células de un nuevo tipo, las cuales crecen y proliferan aun en un medio inhibidor del crecimiento, el cual es favorable al desenvolvimiento de las células normales. El tejido que comprende estas nuevas células cancerígenas (1).

Boyland expresa cuantitativa y estadísticamente el efecto de sustancias que inhiben el crecimiento de los tumores. El heptoaldehido tiene un efecto inhibidor sobre el crecimiento del carcinoma espontáneo y algunos sarcomas. Efecto parecido ejercen los ácidos dicarboxílicos (especialmente el ácido malónico), probablemente productos metabólicos del heptoaldehido. El citral posee una acción inhibidora mayor que el heptoaldehido, pero los ácidos mono y dicarboxílicos, de él derivados, ejercen sólo un efecto ligero.

Son necesarios trabajos ulteriores para poder establecer la extensión exacta en la cual las propiedades cancerígenas e inhibidoras del crecimiento corren paralelas unas a otras. Lo que está perfectamente

poseyendo actividad estrógena, tales como son la estrina, estrol, estradiol, equilina y equilina, indica que el mecanismo del estro no requiere la especificidad que siempre se ha asociado con las reacciones biológicas complejas, o que estas reacciones no son tan específicas como se había supuesto en un principio.

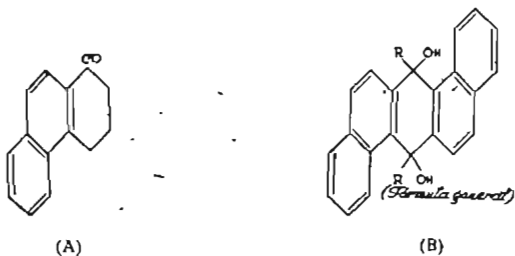
Los primeros compuestos estrogénicos aislados en estado puro fueron la estrina y el estrol, lo cual trajo por consecuencia el estudio de otras sustancias, aparte de estos complejos, capaces de producir ac-



ción fisiológica análoga. Cook y sus colaboradores han estudiado la posibilidad de acción estrogénica en una serie de compuestos fenantrénicos, encontrando resultado positivo con el 1-ceto-1 : 2 : 3 : 4-tetrahidrofenantrénico (A), descubrimiento que fué seguido por otros, siendo los más interesantes la serie de compuestos de los dialquilo-dibenzantreno-dioles (B).

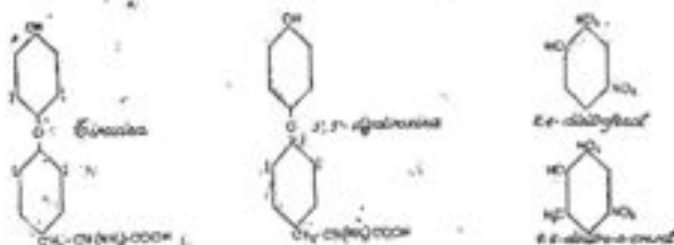
Estos últimos compuestos difieren marcadamente en su constitución de la estrina, pero poseen una acción igual y producen cambios vaginales y uterinos en los animales castrados y causan pubertad prematura en el ratón infantil y rata, pero la prueba más demostrativa es el cambio de los capones Leghorn, transformando el plumaje de macho a hembra.

Wolfe, Hemmingsen y Cook, Dodds y Lawson han demostrado otras sustancias, aparte de estos complejos, capaces de producir ac-



ción fisiológica análoga. Cook y sus colaboradores han estudiado la posibilidad de acción estrogénica en una serie de compuestos fenantrénicos, encontrando resultado positivo con el 1-ceto-1 : 2 : 3 : 4-tetra-

capaces de una acción similar a la tiroxina, porque aumentan el metabolismo basal, pero no es así, ya que no curan el mixedema.



El metabolismo basal, en el caso del dinitro-ortocresol, se aumentaría a 20 y continuaría el mixedema; con tratamiento por extracto tiroideo, aunque el metabolismo basal es solamente 10, el mixedema desaparece completamente.

La potencia relativa de algunos de los dibencentranceloalquilo-dioles se indica en la tabla (II) a continuación:

TABLA II

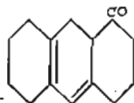
Substancia	Número de animales	Dosis en mgrs.	Tanto por 100 positivo	Observaciones
Dimetil.....	Ratas 5	100	Nulo	—
Dietil.....	5	100	100	Estro durante 13 días.
	5	10	100	• • • • •
	5	1.0	100	• • • • • 6 •
Di-n-propil.....	5	5	100	—
	5	1.0	100	—
	5	0.1	60	—
	10	0.105	80	—
	10	0.025	40	—
Di-n-butil.....	10	100	100	Estro durante 28 días. (animales sacrificados al cabo de este tiempo).
	9	1.0	50	Estro durante 48 horas.
	14	0.1	50	• • • • • 36 •
	Ratones 11	1.0	100	Animales muertos a los 10 días de estro.
	Ratas 10	10	90	Administrado por boca en suspensión acuosa.
	10	1.0	10	Idem id.
Di-n-amil.....	5	100	Nulo	—
Di-n-exil.....	3	100	•	—
1-ceto-1:2:3:4-tetrahidrofenantreno.	Ratas 36	100	100	Estro durante 20 días.
	5	100	Nulo	Administrado por boca en suspensión acuosa.



Cook, Dodds y Lawson han descrito la actividad de cierto número de otros sustituyentes de esta especie de dioles. Así cuando R (véase fórmula general) es el grupo isopropílico, la actividad queda reducida a 0,25 miligramos, cifra que es aproximadamente un décima parte del compuesto di-n-propólico.

El compuesto iso-butílico es también aproximadamente una décima parte de activo que el di-n-butílico. Es interesante hacer notar que el derivado ciclo-pentílico posee una gran actividad fisiológica, mientras que el compuesto amilico correspondiente es inactivo. Cuando «R» es el grupo etílico o cicloexílico resultan compuestos inactivos.

Todos los compuestos anteriores tienen común en su estructura química el núcleo fenantrénico, siendo opinión de los investigadores que la actividad estrógena depende de la presencia de este sistema anular. Dodds y Lawson han realizado intentos para simplificar la molécula. El problema de relacionar la composición química con la función fisiológica es muy complicado, ya que no se trata solamente de una mera cuestión de estructura, sino también las relaciones esteoquímicas. Antes de entrar en este difícil campo, es conveniente explorar muchos tipos de compuestos que sin tener el núcleo fenantreno serían activos. Cook, Dodds y Lawson y Hewett han descrito el 1-ceto-1:2:3:4:5:6:7:8-octahidroantraceno:



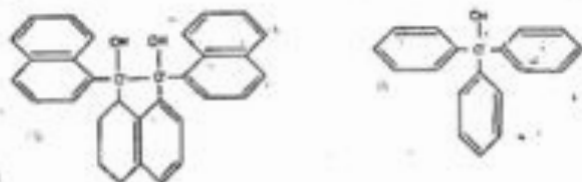
Esta sustancia, inyectada a ratas ovariectomizadas, produce solamente proestro y es incapaz de producir la cornificación necesaria para que pueda ser llamado compuesto estrogénico.

La vitamina D<sub>2</sub> a grandes dosis, es capaz de presentar una débil actividad mientras que el compuesto amilico correspondiente es inactivo. Cuando «R» es el grupo etílico o cicloexílico resultan compuestos inactivos.

Todos los compuestos anteriores tienen común en su estructura química el núcleo fenantrénico, siendo opinión de los investigadores que la actividad estrógena depende de la presencia de este sistema anular. Dodds y Lawson han realizado intentos para simplificar la molécula. El problema de relacionar la composición química con la función fisiológica es muy complicado, ya que no se trata solamente de una mera cuestión de estructura, sino también las relaciones esteoquímicas. Antes de entrar en este difícil campo, es conveniente explorar muchos tipos de compuestos que sin tener el núcleo fenantreno serían activos. Cook, Dodds y Lawson y Hewett han descrito el 1-ceto-1:2:3:4:5:6:7:8-octahidroantraceno:

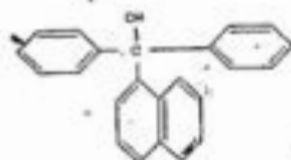
La primera sustancia verdaderamente activa que se ha obtenido sin poseer el núcleo fenantrénico es el 1:2-dihidroxi-1:2-di- $\alpha$ -naftil-acenafteno.

Esta es poderosamente estrogénica, pudiendo producir estro du-



rante cuarenta días administrada a ratas en dosis de 100 mgrs. Un intento de simplificar la fórmula dió resultados negativos, ya que es inactivo el trifeníl-carbinol.

En vista de la actividad del  $\alpha$ -naftil-acenafteno, se ha preparado el difeníl- $\alpha$ -naftil-carbinol, el cual da resultados positivos.



La actividad de los compuestos de esta serie va indicada en la tabla (III) que va a continuación:

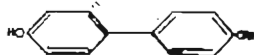
TABLA III

SUSTANCIA	Dosis en mgrs.	Tiempo por 101 positivo (1)
1:2-dihidroxi-1:2-di- $\alpha$ -naftil-acenafteno.	100	100
1:2-dihidroxi-1:2-di- $\alpha$ -naftil-acenafteno.	10	100
1:1-Di- $\alpha$ -naftil-acenafteno.	100	100 <sup>(1)</sup>
$\alpha$ -naftil-benzoína.	100	40
Difenil- $\alpha$ -naftil-glicol.	100	60
Difenil- $\alpha$ -naftil-carbinol.	100	100
4-4-dihidroxi-difenil-metano.	100	100
Di-( <i>p</i> -hidroxifenil)-dimetil-metano.	100	100

(1) Ratas permaneciendo en estro cuarenta días.

S U S T A N C I A	Dosis en mgrs	Tanto por 100 positivo (1)
Di-(p-hidroxifenil)-metil-etil-metano.....	100	100
Di-(p-hidroxifenil)-metil-propil-metano.....	100	100
Di-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-dimetil-metano.....	100	100
Di-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-1:1-ciclohexano.....	100	100
2:4-dihidroxi-trifenilmetano-ácido carboxílico-lactona.....	100	100
4:4'-dihidroxi-benzofenona.....	100	60
4:4'-dihidroxi-difenilo.....	100	100

La sustancia más simple que se ha obtenido hasta el presente con acción estrogénica, es el 4:4'-dihidroxi-difenilo.

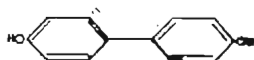


Se han realizado experimentos para estudiar el efecto de una modificación de la posición de los grupos oxhidrúlicos y también para aumentar la longitud de la cadena de carbono, juntando las dos partes p-hidroxifenílicas de las moléculas, estando perfectamente comprobado que la introducción de un doble enlace en la cadena aumenta la actividad.

Estas observaciones inesperadas hacen pensar si el mecanismo del estro es relativamente no específico, comparado con otros procesos biológicos. Dodds opina que, por el momento, no existe ninguna teoría capaz de explicar la actividad de estos compuestos, sin que ello quiera decir que el estro pueda ser producido en un animal ovarioto-

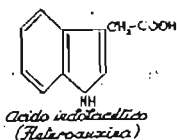
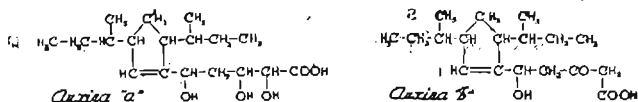
tona.....	100	100
4:4'-dihidroxi-benzofenona.....	100	60
4:4'-dihidroxi-difenilo.....	100	100

La sustancia más simple que se ha obtenido hasta el presente con acción estrogénica, es el 4:4'-dihidroxi-difenilo.



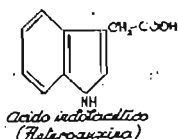
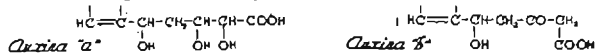
Se han realizado experimentos para estudiar el efecto de una modificación de la posición de los grupos oxhidrúlicos y también para aumentar la longitud de la cadena de carbono, juntando las dos partes p-hidroxifenílicas de las moléculas, estando perfectamente compro-

monas tampoco tienen en realidad una acción biológica que responda exactamente a la estructura química. Así las hormonas sexuales masculinas son por lo menos cuatro, tales como Androsterona, Dehidroandrosterona, Testosterona y Androstanodiol, que son capaces de producir cambios asociados a la hormona sexual masculina. En el



caso de la glándula tiroides, ya se ha indicado que la tiroxina y la 3:5-diyodo-tironina son capaces de curar el mixedema y de elevar el metabolismo basal. En el caso de las fitohormonas, Kögl ha demostrado que la auxina es activa en dos formas, la «a» y la «b», y que existe una sustancia, tal como el ácido indolacético, que, a pesar de su constitución química tan diferente, es también muy potente, produciendo la misma acción que la auxina.

Una posibilidad que debe tenerse en cuenta es que la molécula esteréica puede romperse en el interior del organismo, transformándose en sustancias simples que pueden ser el verdadero agente estrógeno. Por ejemplo, se podría imaginar que la molécula de la estrina se partiría según el siguiente esquema :



caso de la glándula tiroides, ya se ha indicado que la tiroxina y la 3:5-diyodo-tironina son capaces de curar el mixedema y de elevar

### Conclusiones.

Repetamos la pregunta del principio: ¿el cáncer es una enfermedad local o general? Por el momento no es posible responder concretamente. Son múltiples las hipótesis y cada una posee sus celosos partidarios. A pesar de la suma de esfuerzos gastados en todo el mundo, el problema se conserva incólume. Pero el trabajo no ha sido en vano, ya que nuevos caminos se abren ante los incansables investigadores ofreciéndoles la esperanza de un futuro eficaz. Se aprecia claramente en todo lo anterior que la hipótesis del cáncer químico ha ganado terreno. La química esté unida estrechamente al problema del cáncer y se puede esperar en un día no lejano que permita resolver este angustioso enigma.

Las propiedades químico-fisiológicas de la célula cancerosa culminan en el hallazgo de Warburg, consistente en que la célula cancerosa, en oposición a la célula normal, posee la aptitud glucolítica en condiciones anaerobias y, por consiguiente, la respiración y combustión de los hidratos de carbono retrocede frente a su transformación en ácido láctico. Este hallazgo clásico ha sido estudiado ampliamente por Euler, quien ha encontrado que el sistema fermentativo necesario para la respiración está alterado en la célula cancerosa.

La célula normal emplea en su respiración fermentos que en parte activan al oxígeno respiratorio y en parte al hidrógeno del sustrato. En el sarcoma de Jensen pudo observar Euler que el citocromo activador del oxígeno está muy aminorado. Junto a estos descubrimientos son fundamentales las observaciones de Kögl, quien comprueba que las proteínas de la célula cancerosa contienen los  $\alpha$ -aminoácidos en otra disposición espacial que en las células normales.

Descontando pocos casos, hasta ahora, de todas las proteínas naturales de origen vegetal o animal, solamente han sido aislados aquellos aminoácidos que pertenecen a la serie levogira. En la albúmina de la célula cancerosa se hallaron por primera vez las formas opuestas estereoisómeras, o sea las formas dextro. Este descubrimiento permite explicar el crecimiento constante de la célula cancerosa, puesto que el sistema fermentativo del organismo normal solamente puede efectuar la demolición de las proteínas de la serie normal levogira.

Aunque el alcance de los experimentos de Kögl (discutidos como hemos visto) no pueden ser previstos todavía en su totalidad, representa, sin embargo, nuevos puntos de vista para la consideración del

problema general de la preferencia de una serie estereoisómera, sobre otra, en los fenómenos fisiológicos.

Sin embargo, nuestra última interrogante tiene que hacerse a la vida misma, y en ella, en el «bios» las respuestas guardan siempre el secreto de sus últimas causalidades. En el problema de la carcinogénesis, como en el del crecimiento en general, existe siempre un doble aspecto: el del tejido que crece con una potestad «per se» de crecer, y la causa que pone en movimiento tal crecimiento.

Hasta ahora se ha hablado con harta ligereza del poder carcinogénico de la estrina, pero si esto es así no es menos grave el no haber reparado que esta sustancia, en su poder de estímulo proliferativo de los epitelios, actúa siempre sobre un terreno preparado. El útero, trompa y vagina, órganos tan estrechamente unidos por su origen y fisiologismo, responden de modo muy diferente al estímulo estrógeno, pues no es idéntica la reacción a la estrina en el tracto genital situado encima del «ostium tubae» a la de la porción que se encuentra debajo de este orificio.

He aquí el valor del terreno en la respuesta del excitante. Zeit, en su reciente y magnífico libro, establece como principio general del crecimiento los dos factores que, a nuestro entender, deciden el problema de la carcinogénesis: el factor de determinación y el factor de realización. Las polémicas sobre la autenticidad del poder cancerígeno de la estrina, tan negado por los autores alemanes, desaparece enterrada una vez más en la Ciencia por esa rara y difícil posición intermedia tan distinta del apasionamiento fanático ante los hechos no definitivamente aceptados como del escepticismo fácil y acientífico.

Desde que Satropi y Loeb, en 1916, relacionaron el cáncer mamario de la ratona con su función sexual, y en 1928 Murray lo confirmó y Cori, en 1927, sospechó la influencia directa del ovario sobre el cáncer mamario, al ver que un carcinoma artificial termina en rápido crecimiento de la estrina, pero si esto es así no es menos grave el no haber reparado que esta sustancia, en su poder de estímulo proliferativo de los epitelios, actúa siempre sobre un terreno preparado. El útero, trompa y vagina, órganos tan estrechamente unidos por su origen y fisiologismo, responden de modo muy diferente al estímulo estrógeno, pues no es idéntica la reacción a la estrina en el tracto genital situado encima del «ostium tubae» a la de la porción que se encuentra debajo de este orificio.

He aquí el valor del terreno en la respuesta del excitante. Zeit, en su reciente y magnífico libro, establece como principio general del crecimiento los dos factores que, a nuestro entender, deciden el problema de la carcinogénesis: el factor de determinación y el factor de realización. Las polémicas sobre la autenticidad del poder cancerígeno de la

seguido pasar jamás de la etapa de adenoma cístico con metaplasma epitelial y, sin duda, Lacassagne, que comunica la obtención de cánceres, ha confundido un adeno carcinoma maligno con un cistoadenoma metaplástico. Mas si en condiciones experimentales diferentes hacemos actuar la estrina sobre un terreno determinado en el que los factores genes herenciales hayan transmitido el poder, a determinados tejidos, de desenfrenar un crecimiento ante los estímulos (factores de realización), entonces sí obtendremos cánceres auténticos:

Confundir crecimiento o proliferación de los tejidos ante un estímulo como el poder de producir neoplasia que tienen algunas sustancias es una inconsecuencia tan considerable como aceptar como cancerígena a toda sustancia que puesta en contacto con los tejidos vivos desarrolla un tumor. La prolactina, por ejemplo, que es una hormona hipofisaria y que sin duda en su estructura química nada tiene que ver con las sustancias fenantrénicas, produce en el pichón el crecimiento de su papada; sin embargo, hoy con este ejemplo no satisfacemos de un modo total nuestro aserto, pues la hipófisis es generadora de muchos factores determinantes que son los que, por los efectos de realización, pueden trastocar su equilibrio y producir el cáncer; además, la hipófisis de los cancerosos sufre modificaciones importantes, bien sea en el cáncer espontáneo o en el experimental. En el cáncer espontáneo las modificaciones hipofisarias podían ser la causa del tumor; en el secundario habíamos de aceptarla como su consecuencia. Sobre esto véanse los trabajos de Karlfors, Berbleiguer y Gusman, Guyer y Claus Mathias, Rossler, Novatt y Koff, y los de Lon Chang.

Conocemos, además, por los trabajos que el profesor Max Aron de Estrasburgo realizó en 1934, que la orina de los enfermos atacados de cáncer provoca, en el cortex suprarrenal, modificaciones estructurales consistentes en la homogeneización de las zonas fasciculata y glomerulata, por la desaparición de los «espongiocitos» y la disminución de las incrustaciones lipídicas. En Montpellier, en el Congreso de la Asociación de Anatómicos, celebrada en 1935, Arón demostró su hallazgo suficientemente. Después introdujo este autor su clásica prueba de detección del cáncer, que se basa en una reacción de antígenos que omitimos señalar.

Los trabajos de W. Roderval, colaboradora de Molle, han centrado esta cuestión en la totalidad del ser, mediante su experiencia, en la que consigue impedir la acción melanófora de 0,05 c. c. de extracto de post-hipófisis poniéndola en contacto con el suero de un

canceroso. En líquido de solución Ringer o suero de un sujeto normal, por el contrario, el extracto hipofisario actúa eficazmente.

Se nos aparece, por tanto, el problema de la carcinogénesis en relación con las sustancias llamadas carcinógenas como escindido en dos polaridades, la del terreno, ligada a la individualidad del ser, que a su vez depende de tantos factores herenciales (genotípico, fenotípico), y los llamados factores de realización, entre los que se hallarían las sustancias químicas que hemos estudiado, con la salvedad de que para aceptar el poder cancerígeno de un compuesto es necesario que su efecto no se proyecte tan sólo sobre la proliferación celular, sobre lo numérico o índice mitótico, sino que al mismo tiempo cree en el tejido condiciones nuevas de vida, de nutrición y hasta de gobierno nervioso.

He dicho.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Adelson y Bogert.—*J. Amer. Chem. Soc.* 59, 1736, 1937.  
 Almasy.—*Bioch. Z.* 291, 421, 1937.  
 Altop.—*Nature* 4, 303, 1940.  
 Andervont.—*Publ. Health. Rpt.* 49, 622, 1934; 50, 1211, 1935; 51, 591, 1936, y 52, 212, 364, 637, 1584, 1937.  
 Andervont y Lorenz.—*Publ. Health. Rep.* 52, 637, 642, 1584, 1937.  
 Andrewes y Ahlström, Foulds y Gye.—*Lancet* 2, 893, 1937.  
 Aron.—*Actas del Congreso de la Asoc. de Anat. de Montpellier*, 1935.  
 Bachmann.—*J. Org. Chem.* 4, 374, 1936.  
 Bachmann y colaboradores.—*Proc. Roy. Soc. London.* 123, 343 y 349, 1937.  
 Barel.—*Ense.* 1936.  
 Barry y colaboradores.—*Proc. Roy. London.* 117, 362, 1935.  
 Barry y Cook.—*Amer. J. Cancer.* 20, 58, 1934.  
 Barry, Cook, Haslewood, Hewett, Hieger y Kennaway.—*Proc. Roy. Soc. London.* 117, 318, 1935.  
 Bauer.—*Arch. Klin. Chir.* 189, 123, 1937; y *Münch. Med. Woch.* 4, 474, 1940.  
 Baumann, Rusch, Kline y Jacobl.—*Am. J. Canc.* 35, 76, 1940.  
 Bayerle.—*Bioch. Z.* 305, 227, 1940.  
 Beard y Wyckoff.—*Science.* 85, 201, 1937.  
 Berenblum.—*Cancer Review.* 7, 337, 1932.  
 Berenblum y Bonser.—*J. Ind. Hyg.* 49, 86, 1937.  
 Berenblum y Kendal.—*Bioch. J.* 40, 429, 1936.  
 Bergmann, Stavely, Strong y Smith.—*Am. J. Canc.* 38, 81, 1940.  
 Bloch y Dreffuss.—*Schweiz. Med. Woch.* 51, 1033, 1921.  
 Bloch y Widmer.—*Arch. J. Dermatol.* 152, 529, 1920.  
 Boyland.—*Eloch. J.* 27, 791, 1933, y 34, 8, 1940.  
 Boyland y Bruus.—*Proc. Roy. Soc. London.* 122, 499, 1937.  
 Browning y colaboradores.—*Proc. Roy. Soc. London.* 113, 300, 1933.  
 Browning, Gulbrausen y Niven.—*J. Path. Bact.* 42, 155, 1936.



- Bryan y Mason.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 43, 2, 1940.
- Burrows.—Proc. Roy. Soc. London. III, 238, 1932.
- Burrows y Cook.—Amer. J. Cancer. 27, 367, 1936.
- Burrows, Higger y Kennaway.—J. Path. a Bact. 43, 419, 1936; y Amer. J. Cancer. 46, 57, 1932.
- Butenandt.—Angew. Chem. 345, 1940. y Stoffwechselerkrankungen, 2, 45, 1940.
- Butenandt, Hinsberg, etc.—Chemie und Krebs, 7; Arbeiten aus «Angewandte Chemie». Berlin, 1940.
- Claude.—Amer. J. Cancer. 31, 100, 1937.
- Clar.—Ber. dtseh. Chem. Ges. 62, 350, 1929.
- Cortamin.—Le Cancer experimental. Paris, 1910.
- Cook.—Proc. Roy. Soc. London. III, 485, 1932; III B, 273, 1933, y B. Deutch, Chem. Gesell. 8, 2, 1936.
- Ergebn. der Vitamin. Hormonforschung. 2, 213, 1937, y Nature, I, 336, 1940.
- J. Chem. Soc. London. 1087, 1930, 457 y 2534, 1931; 1931 y 1592, 1933; 456 y 1472, 1932.
- Cook y colaboradores.—Proc. Roy. Soc. London. III, 455, 468, 485, 1932; III, 273, 1133, y IV, 350, 1935.
- Cook y Haslewood.—J. Chem. Soc. London. 430, 1934; 767, 770, 1935; y Chem. Ind. II, 758, 1933.
- Cook, Haslewood, Hewett, Higger, Kennaway y Mayneord.—Amer. J. Cancer. 29, 219 y 236, 1937.
- Cook, Haslewood y Robinson.—J. Chem. Soc. London. 667, 1935.
- Cook y Hewett.—J. Chem. Soc. London. 398, 1933, y 365, 1934.
- Cook, Hewett y Higger.—J. Chem. Soc. London. 395, 1933.
- Cook y Kennaway.—Amer. J. Cancer. 33, 50, 1938.
- Cook, Kennaway (E. L.) y Kennaway (N. H.).—Nature, I, 627, 1940.
- Cook y Robinson.—J. Chem. Soc. London. 505, 1938.
- Cook, Robinson y Goulden.—J. Chem. Soc. London. 393, 1937.
- Cramer.—Amer. J. Cancer. 31, 537, 1937; y Die Geschwulstkrankheiten im Blickfeld der letzten 5 Jahre. XI, 363, 1939.
- Cruz-Coke.—Consideraciones bioquímicas sobre patogenia del cáncer. Santiago de Chile, 1933.
- Cresch y Franks.—Amer. J. Cancer. 30, 555, 1937.
- Chalmers.—Bioch. J. 28, 1214, 1934, y 34, 5, 1940.
- Chalmers y Peacock.—Bioch. J. 30, 1342, 1936.
- Dansi.—Gazz. Chim. Ital. 67, 85, 1937.
- Dobrovolskaia y Zavadskia.—C. R. Soc. Biol. 121, 1268, 1936, y 133, 391, 1940.
- Dodds.—Lancet, I, 931, 987, 1098, 1934; Amer. J. Obst. Gynecol. 22, 520, 1931. Harvey Lectures, 1934-35. Ergebnisse d. Physiol. 37, 264, 1935, y Helv. Chim. Act. 19, B 49, 1936.
- Domagk.—Medicina y Química. 185, 273, 1937.
- Doniach y Nottram.—Nature. 140, 588, 1937.
- Euler.—H. S. Z. 264, 3, 1940, y Angew. Chem. 352, 1940.
- Ferguson y colaboradores.—J. Urol. 31, 121, 1934.
- Fieser y colaboradores.—Amer. J. Cancer. 29, 260, 1937, y J. Amer. Chem. Soc. 59, 475, 1937.

- Flosser y Dietz.—Ber. dtsch. Chem. Ges. 62, 1827, 1929.  
 Flosser (L. F.) y Flosser (M.).—J. Amer. Chem. Soc. 57, 782, 1935.  
 Flosser (L. F.), Flosser (M.) y Hershberg.—J. Amer. Chem. Soc. 58, 1463, 1936.  
 Flosser y Hershberg.—J. Amer. Chem. Soc. 59, 394, 1928 y 2002, 1937.<sup>6</sup>  
 Flosser y Joshel.—J. Am. Chem. Soc. 62, 957, 1940.  
 Flosser y Newman.—J. Amer. Chem. Soc. 57, 961, 1935; y 58, 2376, 1936.  
 Flosser y Peters.—J. Amer. Chem. Soc. 54, 3742, 1932.  
 Flosser y Seligmann.—J. Amer. Chem. Soc. 57, 942 y 2174, 1935; 58, 2482, 1936; 59, 883, 1936, y 60, 170, 1938.  
 Flosser y Webber.—J. Am. Chem. Soc. 62, 1960, 1940.  
 Flecher.—Münch. med. Woch. 53, 2041, 1906.  
 Fischer-Wasela.—Med. Welt. 483, 1940.  
 Furukawa.—Nagasaki Igakkai. Zasshi. 67, 2370, 1939.  
 Graff-Samuel.—J. Biol. Chem. 430, 13, 1939.  
 Haagenzen y Kribbiel.—Amer. J. Cancer. 26, 368, 1936.  
 Haddow.—Nature, 136, 808, 1935.  
 Haddow y Robinson.—Proc. Roy. Soc. London. 122, 442, 1937.  
 Haddow, Scott (C. M.) y Scott (J. D.).—Proc. Roy. Soc. London. 122, 477, 1937.  
 Haworth y Mavin.—J. Chem. Soc. London. 1012, 1933.  
 Hayward.—Münch. Med. Woch. 56, 1835, 1909.  
 Hewett.—J. Chem. Soc. London. 506, 1936, y 493, 1938.  
 Hieger.—Bioch. J. 24, 505, 1930; J. Chem. Soc. London. 395, 1933, y Amer. J. Cancer. 29, 705, 1937, y 28, 522, 1936.  
 Hinsberg.—Angew. Chem. 356, 1940.  
 Hoffmann.—The Mortality from Cancer throughout the World., New Jersey, 1915.  
 Huerper, Wiley y Wolfe.—J. Ind. Hyg. 20, 46, 1938.  
 Huerper y Wolfe.—Amer. Assoc. Patol. Sci. Proc. Amer. J. Patol. 43, 656, 1937.  
 Ikubo.—Gann. 25, 79, 1935, y 36, 157, 1936.  
 Iffeld.—Amer. J. Cancer. 26, 743, 1933.  
 Kalufman y Steinkmann.—Arch. Gyrák. 463, 553, 1938, y 456, 352, 1938.  
 Keijser.—Nödd. Tachr. Heneesk. 79, 2019, 1935.  
 Kennaway.—J. Path. Bacte. 27, 233, 1924, y Britishc. Med. J. II, 1, 1925.  
 Kennaway y Cook.—Chem. Ind. 40, 521, 1932, y Nature, 133, 318, 1935.  
 Kennaway y Hieger.—Brit. med. J. 1, 1944, 1930.  
 Kinoshita.—Trans. Jap. Path. Soc. 27, 665, 1937; Gann. 34, 165, 1940, y J. Biol. Med. 42, 287, 1940.  
 Kinoshita y Harada.—Gann. 30, 423, 1936.  
 Kögl y Erxleben.—Hoppe. Seylers Z. 264, 198, 1940, y 258, 57, 1939.  
 Kögl, Höpfer y Erxleben.—Hoppe. Seylers Z. 264, 220, 1940.  
 Körteweg.—Nödd. Z. Med. 76, 2871, 1932.  
 Kruger.—Nature. 14, 3 y 665, 1940.  
 Lacassagne.—Compt. rend. Soc. Biol. 112, 590, 1933; 405, 630, 1932; 114, 447, 1933; 115, 397, 1934; 116, 95, 1934; 120, 1516, 1935, y Ergebnisse der Vitamin u. Hormonforschung. 2, 259, 1939.  
 Lathvoyr y Loeb.—Amer. Journ. 1, 1, 1916.  
 Lehnson.—Med. Z. Akad Nank U. R. S. R. 9, 1297, 1940.

- Lees.—*Quart. J. exp. Physiol.* 27, 161, 171 y 181, 1937.
- Lethinga.—*Acad. Proefschr. Amsterd.* 1937.
- Levi y Boyland.—*Chem. Ind.* 56, 446, 1937.
- Lewis.—*Amer. J. Cancer.* 23, 305, 1935.
- Lewis y Lichtenstein.—*Amer. J. Cancer.* 27, 246, 1936, y 23, 746, 1936.
- Loewe.—*Die. Medizinische. Welt.* 38, 1930.
- Lorenz y Shear.—*Am. J. Cancer.* 26, 333, 1936.
- Lynch.—*Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 33, 401, 1935.
- Mag Ene.—*Amer. Journ.* 27, 91, 1936.
- Maisin y Jonghe.—*C. R. Soc. Biol.* 117, 11, 1934.
- Maisin y Liégeois.—*Compt. rend. Soc. Biol.* 115, 733, 1933.
- Maisin, Pourbaix y Camerman.—*C. R. Soc. Biol.* 132, 87, 1939.
- Marrion y colaboradores.—*J. Soc. Chem. Ind.* 51, 713, 1932, y 52, marzo 24 de 1933.
- Martínez Nevot.—*El problema del cáncer.* Madrid, 1940.
- Masayama, Talunori y Tanebro—*Yokohama.*—*Gann.* 34, 178, 1940.
- Mayneord y Roe.—*Bioch. J.* 30, 707, 1936, y *Proc. Roy. Soc. London,* 152, 290, 1935.
- Melvin.—*J. Amer. Chem. Soc.* 62, 870, 874, 1940.
- Melvin y Josbel.—*J. Amer. Chem. Soc.* 62, 972, 1940.
- Menké.—*Science.* 7387, 290, 1940.
- Miescher, Almaas y Kiani.—*Bioch. Z.* 287, 189, 1936.
- Moore y Michloma.—*Amer. J. Cancer.* 30, 731, 1937.
- Morelli.—*Boll. d. lega ital. p. l. lotta. contro. el. cancro.* 10, 110 y 180, 1936.
- Morelli y Danai.—*Rep. Intern. Cancer Congress. (Brussels) II,* 1936, y *Bioch. Therap. Speri.* 24, 432, 1937.
- Morosenskaya.—*Arch. Biol. Nank.* 51, 189, 1938.
- Morton, Branch y Clapp.—*Amer. J. Cancer.* 26, 754, 1936.
- Morton, Clapp y Branch.—*Science.* 82, 124, 1935.
- Mottram.—*Nature.* 1, 184, 1940.
- Mottram y Donleoh.—*Nature.* 140, 933, 1937.
- Murray.—*Am. Journ.* 42, 18, 1928.
- Murray y Stelkmann.—*Arch. Gynäk.* 164, 1, 1937.
- Nagao.—*Gann.* 31, 335, 1937.
- Newmann.—*J. Amer. Chem. Soc.* 59, 1903, 1936.
- Newmann y Josbel.—*J. Amer. Chem. Soc.* 60, 486, 1938.
- Nishiyama.—*Gann.* 29, 295, 1935.
- Oberling, Guerin (H.) y Guerin (P.).—*C. R. Soc. Biol.* 123, 1152, 1936.
- Oberling, Sannié y Guerin.—*Bul. Cancer.* 25, 156, 1936.
- Orr.—*J. Path. Bact.* 44, 19, 1937.
- Otsuka.—*Gann.* 29, 209, 1935.
- Otsuka y Nagao.—*Gann.* 30, 561, 1936.
- Panalano.—*Pathologica.* 32, 583, 1940.
- Parsons.—*J. Path. a Bact.* 40, 45, 1935, y 43, 1, 1936.
- Peacock.—*Brit. J. exp. Path.* 17, 167, 1936.
- Perry y Gintzon.—*Amer. J. Cancer.* 29, 680, 1937.
- Peyton y Rous y Beard.—*J. exp. Med. Am.* 62, 523, 1935.
- Pollia.—*Radiolog.* 29, 683, 1937.
- Polson.—*J. Path. Bact.* 42, 537, 1936.
- Pybus y Müller.—*Brit. J. exp. Path.* 18, 126, 1937.

- Reggiani, Dansi y Morelli.—*Tumori*. 25, 635, 1939.
- Roffo.—*Bol. Inst. Med. Exp.* 9, 230, 1932.
- Rondoni.—*Z. Krebsforsch.* 47, 59, 1937.
- Rondoni y Cosbelliani.—*Atti. Ac. Naz. Lingli. Rend.* 24, 128, 1935.
- Rosler, Novalt y Koffiolov Chan.—*Cit. por Reny y Collin.*—*Las hormonas*. Espasa-Calpe, 1939.
- Rosner.—*H. S. Z.* 249, 267, 1937.
- Rous y Kidd.—*J. Exp. Med.* 71, 6, 1940
- Roussy.—*Le Cancer*. París, 1939.
- Roys y Kidd.—*Science*. 53, 468, 1936.
- Sannié.—*Bioch. J.* 30, 704, 1936, y *Exp. Bioch. Med. Paris*, 1939.
- Sannié y Alphandery.—*Bull. Assoc. fr. etude Cancer*. 25, 122, 1936.
- Sannié y Truhant.—*Bull. Assoc. fr. etude Cancer*. 23, 6, 1934.
- Santos Ruiz (A.).—*Hormonas*. Madrid, Edit. Saeta, 1940, y *Vitaminas*, Madrid, Edit. Saeta, 1941.
- Schabad.—*Proc. Second. Int. Cancer. Congress. II.* 12 Bruselas, 1937, y *Z. Krebsforsch.* 42, 295, 1935.
- Schmidt.—*Virchows. Arch.* 253, 432, 1924.
- Schroeter.—*Ber. dtsh. Chem. Ges.* 57, 1990, 1924.
- Schürch y Winterstein.—*Hoppe, Seylers, Z.* 236, 79, 1935.
- Schwarzl.—*Publ. Health. Rep.* 54, 423, 1936.
- Swear.—*Amer. J. Cancer*. 26, 322, 1936; 28, 334, 1936, y 29, 269, 273, 1937.
- Shope.—*J. exp. Med. (Am.)*. 55, 607, 1933.
- Sieinger.—*Arch. Gyneck.* 163, 135, 1936.
- Ssaki y Yoshida.—*Virchows. Arch.* 295, 175, 1935.
- Steikmann y Meckies.—*Arch. Ginec.* 162, 436, 1939.
- Strong.—*J. Biol. Med.* 42, 255, 1940.
- Suginra (K.).—*Am. J. Cancer*. 38, 41, 1940.
- Szent, Gigorgyi.—*Ex. Am. Bioch. Med.*
- Timofeevsky y Enevolenskaya.—*Med. Z. Akad. Nank. U. R. S. R.* 10, 79, 1940.
- Tsutsni.—*Gamm.* 12, 17, 1938.
- Tunoda.—*Mill. jap. Ges. Gynäk.* 35, 25, 1940.
- Turpault.—*Soc. Fran. Ginec.* 8 dic. 1938.
- Valade.—*C. R. Acad. Sci. Paris*, 204, 1281, 1937, y *Bull. Assoc. Franc. p. l'Etude du cancer*, 26, 458, 1937.
- Vollmann, Becker, Coroll y Steak.—*Lieber Ann Chem* 531 70 v 128
- Roys y Kidd.—*Science*. 53, 468, 1936.
- Sannié.—*Bioch. J.* 30, 704, 1936, y *Exp. Bioch. Med. Paris*, 1939.
- Sannié y Alphandery.—*Bull. Assoc. fr. etude Cancer*. 25, 122, 1936.
- Sannié y Truhant.—*Bull. Assoc. fr. etude Cancer*. 23, 6, 1934.
- Santos Ruiz (A.).—*Hormonas*. Madrid, Edit. Saeta, 1940, y *Vitaminas*, Madrid, Edit. Saeta, 1941.
- Schabad.—*Proc. Second. Int. Cancer. Congress. II.* 12 Bruselas, 1937, y *Z. Krebsforsch.* 42, 295, 1935.
- Schmidt.—*Virchows. Arch.* 253, 432, 1924.
- Schroeter.—*Ber. dtsh. Chem. Ges.* 57, 1990, 1924.
- Schürch y Winterstein.—*Hoppe, Seylers, Z.* 236, 79, 1935.
- Schwarzl.—*Publ. Health. Rep.* 54, 423, 1936.
- Swear.—*Amer. J. Cancer*. 26, 322, 1936; 28, 334, 1936, y 29, 269, 273, 1937.
- Shope.—*J. exp. Med. (Am.)*. 55, 607, 1933.
- Sieinger.—*Arch. Gyneck.* 163, 135, 1936.

Wyckoff.—C. R. Soc. Biol. 125, 5, 1937; Science. 86, 92, 1937, y Proc. Soc. exp. Biol. Med. 36, 771, 1937.

Wyckoff y Beard.—Proc. Soc. exp. Biol. Med. 36, 562, 1937.

Wyckoff, Biscoe y Stabley.—J. Biol. Chem. (Am.). 117, 37, 1937.

Yamagiwa e Ichikawa.—Mitteil. Med. Fakultat. Kaiser Univ. Tokyo, 15, 295, 1115.

Yoshida.—Gann. 29, 295 y 302, 1935; Trans. Jap. Path. Soc. 21, 159, 1931; 23, 636, 1933, y 24, 523, 1934, y Virchows Arch. 283, 29, 1932.

Zeit (L.).—Wachstum, Geschlecht, Fortplanzum. Berlin, J. Springer, 1939.

## CONTESTACIÓN DEL Dr. D. CÉSAR GÓZALEZ

Excelentísimo señor.

Señores Académicos.

Señoras.

Señores :

Es para mí, por qué no decirlo, altamente satisfactorio, a la vez que muy honroso, que la Real Academia de Farmacia me haya comisionado reciba en su nombre y transmita a su vez la más emocionada bienvenida al nuevo académico que desde hoy viene a compartir con nosotros las tareas de esta destacada corporación, la más eminente, sin duda alguna, entre las genuinamente farmacéuticas, pues en ella se congregan hombres de singular valía en las distintas ramas de nuestra hermosa, vasta, compleja y singular ciencia. Cualquiera de estos insignes varones hubiera cumplido con más acierto que yo tal cometido. La Corporación, sin duda, ha tenido en cuenta en su decisión la sincera amistad que me une con el joven académico, al par que la coincidencia de pertenecer ambos al mismo claustro universitario.

El joven profesor que en estos momentos entra en nuestra venerable y venerada casa, no es sólo un hombre de ciencia, sino un modelo de virtud, como veréis. El doctor A. Santos Ruiz cursa sus estudios de bachillerato en Madrid con singular aprovechamiento, pues logra en todas sus disciplinas la máxima calificación. Pero lo singular de este período de su vida es que ya realiza trabajos de iniciación en la investigación, como lo revela el que publicó sobre la Pirolusita, con el que se acredita como sagaz observador. Es entonces cuando se despierta su afición a la química, a la medicina y a los idiomas. Su ilusión especial por las dos primeras ciencias tiene lógico fundamento si pensamos que vivió al lado de uno de los más ilustres médicos (su padre, el doctor T. Santos Revuelta, por desgracia ya desaparecido) que han cultivado la Hidrología española, donde llegó a conquistar una sólida y bien merecida reputación. En dicha especialidad están los conocimientos médicos y químicos especialmente compenetrados.

Sumido en este ambiente, comienza sus estudios de Facultad con un aprovechamiento sin igual, alcanzando, no sólo Matrícula de Honor en la mayor parte de sus disciplinas, sino desarrollar una labor de verdadera capacitación, pues fué jefe de prácticas en todas ellas, lo que le permitió familiarizarse con las técnicas de trabajo que, una vez terminada su carrera, le dieron justa fama de precocidad.

A fin de completar su sólida preparación cursa durante la carrera los idiomas y el dibujo, este último en la Escuela Industrial, tan necesarias ambas cosas para la investigación en ciencias como las nuestras, de abundante bibliografía y donde tan interesante es la reproducción fiel de los objetos naturales de los tres reinos, para su eficaz estudio.

Yo tuve la fortuna de ser profesor del doctor Santos Ruiz y aun recuerdo con alegría su comportamiento como alumno, pues en unas famosas pruebas que efectuamos en aquel año, a mediados de curso, logró él y pocos más alcanzar los famosos catorce puntos—calificación máxima establecida—que aunque no tenían la importancia, naturalmente, de los de la paz universal de Wilson, por lo menos fueron otorgados en justicia.

Era tal su agilidad mental, su laboriosidad y el dinamismo que imprimía a sus trabajos, que no pasó desapercibido, para ninguno de los que entonces colaboraban con nosotros en las tareas de la cátedra. No hay que decir que a esto siguió más tarde la adjudicación de la Matrícula de Honor para premiar el esfuerzo y la preparación no corriente del joven discípulo en Farmacognosia. Por ello y por haber seguido después muy de cerca la vida académica del doctor Santos, soy fiel testigo de su excesiva laboriosidad. Termina como era de esperar los estudios de la Licenciatura y del Doctorado con las máximas censuras académicas y obtiene, además, tras de brillantes ejercicios de oposición, el premio extraordinario. Después es nombrado ayudante de trabajos prácticos de nuestra Facultad y Químico del Seminario de Medicina Experimental, colaborando en cursillos y conferencias que sobre vitaminas y metabolismo organizan, respectivamente, el Instituto de Patología Médica de Madrid y la Casa de Salud Valdecilla, de Santander.

Pero si interesante es la vida escolar del nuevo académico, mucho más lo es la que sigue a aquellos tiempos. No conforme con la ya vasta cultura que proporciona nuestra carrera, sobre todo cuando se hace con el aprovechamiento indicado, se lanza a cursar la de Ciencias Químicas, de la que con igual éxito logró pasar algunas de sus

disciplinas y la que no llega a terminar porque inmediatamente le reclaman interesantes e inaplazables misiones de su carrera, como las arriba indicadas y, sobre todo, la pensión que le otorga la Real Academia de Medicina y a la que se entrega con gran entusiasmo porque comprende el interesante y amplio campo que se presenta a sus aficiones y el incalculable valor que para su porvenir podía tener esta primera conquista. Tomando como base esta concesión traza su plan de trabajo e inmediatamente sale para Londres, donde todo es derroche de actividad y acierto, captándose por la primera el afecto del profesor Drummond, siendo su eficaz colaborador en el departamento de Bioquímica del University College, y por lo segundo realiza estudios de Anatomía, Fisiología e Histología, de incalculable valor para trabajar con éxito en la Bioquímica. Con tal bagaje de conocimientos se matricula ya en cursillos especiales de esta materia, con los cuales logra una seria formación en ella. De regreso de Londres queda en París ampliando la base de sus extensos conocimientos al lado de los profesores Giroud, Fabre y Randoín, en la Sorbona, con los que también colabora brillantemente.

El haber cultivado por innata afición los idiomas le permite en la actualidad manejar la bibliografía extensa de su especialidad con facilidad asombrosa y publicar obras como sus Tratados de Hormonas y Vitaminas, recientemente aparecidos, donde hace gala de conocimientos, por lo que sin exageración podemos calificar (séame permitida la frase) del último grito en la materia.

Pletórico de conocimientos y de ilusión regresa a Madrid donde se hace cargo de la auxiliaría de Química Biológica, no para desempeñar tal misión, sino realmente la de catedrático, pues esa es su labor desde su toma de posesión. Nombrado químico del Seminario de Medicina Experimental, realiza, al lado de su director, el doctor Collazo, una labor tan seria y dilatada, que para daros cuenta de ella mencionaré tan sólo, sin comentarios, algunos de sus trabajos. Y digo sin comentarios porque los encuentro tan interesantes que las reflexiones que sugiere su lectura no pueden condensarse en las breves líneas de esta obligada contestación. Todos de gran fondo científico, reflejan claramente al sagaz investigador y al explorador incansable del complejísimo y vasto campo de la Bioquímica. Los principales son:

Metódica para la determinación del ácido láctico.

Estudio comparativo de métodos colorimétricos para determinación de colesteroína.

Acción del extracto hepático sobre el calcio y fósforo de la sangre.



Tetania experimental en el perro y vitamina D.

Sobre la química de los lípidos del cornezuelo del centeno.

Métodos químicos para la determinación de vitaminas; aplicación a la investigación biológica.

Capacité de synthése de l'acide ascorbique chez le foetus.

Investigación de las vitaminas por métodos físicos.

Sobre el mecanismo de eliminación de la vitamina A.

La cuota de ácido ascorbico en los animales escorbúticos.

Contribución al estudio de la composición química del aceite de cacahuete.

Selective adsorption in the examination of the unsaponifiable Matter of Marine oils.

Y así hasta una treintena.

Y ahora permitidme, aunque abuse un poco de vuestra benévola atención (prometo ser breve), exponga de qué manera tiene arraigados el joven académico los ideales de la España de Franco. Iniciado el Glorioso Alzamiento Nacional, y por desgracia recluido en zona roja; sin pérdida de tiempo comienza, a costa de todos los riesgos, a actuar como jefe de grupo en la Organización clandestina conocida con el nombre de «Antonio», dirigida por el Servicio de Información Nacional (S. I. P. M.), prestando en ella destacados servicios. Pero siente tan honda la causa de Franco, y encontraba tan poco propicia para sus ideales la atmósfera de la zona roja, que afrontando todos los peligros planea la fuga a la España redimida, con tan mala fortuna que es detenido en plena sierra el 23 de agosto de 1937 por agentes rojos de contraespionaje cuando ya sentía el aire puro, fresco y acogedor de la España liberada. ¡Momentos de peligro y amargura! ¡Sobre todo de amargura! Estar a las puertas de la tierra de promisión y, sin embargo, ver cómo es conducido al recinto poco confortable de la checa roja es para abatir al hombre que no esté provisto de un temple tan sereno y robusto como el que encierra nuestro joven compañero. ¡Sé de sus dolores morales de la checa en sus primeros momentos! Pero como hombre de vigorosa inteligencia y elevado espíritu cristiano, reacciona inmediatamente y para hacer llevadera aquella miserable existencia se entrega, a pesar de lo poco propicio del ambiente carcelario, al estudio de su ciencia predilecta, llegando en su entusiasmo a dar conferencias (lo sé por testigos presenciales) sobre vitaminas, sin duda para hacer llegar por vía psíquica a aquellos extenuados organismos lo que lógicamente debía haber entrado por la vía natural de una modesta alimentación si hubiese presidido en

tales ántros un mínimo de organización y humanidad. Sé también que en sus disertaciones no estaba ausente la caridad, pues rehuía en lo posible de nombrar en aquel ambiente de inanición los manjares portadoras de tan singulares ergozimas (vitaminas).

Sufriendo por Dios y por España sigue rodando de una prisión a otra (Dirección de Seguridad, checa de Atocha, cárcel de Alcalá de Henares y prisión de Porlier) hasta el 28 de marzo de 1939, día de la Liberación, en que recobramos la ansiada libertad, para inmediatamente entregarse con entusiasmo insuperable a la obra de la reconstrucción de España, que desde aquel momento, por voluntad de Dios y por sabia dirección de nuestro Caudillo, quedaba en condiciones de empezar a reparar serenamente las numerosas y extensas heridas del suelo patrio y trazar la ruta magnífica de nuestro futuro Imperio.

A partir de entonces es de nuevo encargado de la cátedra de Química Biológica, la que sigue desempeñando, ya lo comprenderéis, con singular maestría y excepcional competencia. Es nombrado Secretario del Patronato de Ciencias Naturales y Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, desplegando en el cargo notable actividad y aguda pericia. Sus trabajos de investigación como jefe de la sección de Química Biológica del Instituto Cajal han tenido ya, y estoy seguro seguirán teniendo, justa resonancia.

Sus oposiciones a la cátedra de Química Biológica fueron modelo de originalidad y precoz competencia, fruto en gran parte de su laboriosidad, pues no explicó vulgares lecciones preparadas en el tiempo concedido por el Tribunal, del que formé parte, sino originales composiciones que solamente las puede hacer quien, dominando la materia, crea filigranas científicas con lo más selecto de la especialidad en este caso de tan bello contenido y tan amplios horizontes como es la Liberación, en que recobramos la ansiada libertad, para inmediatamente entregarse con entusiasmo insuperable a la obra de la reconstrucción de España, que desde aquel momento, por voluntad de Dios y por sabia dirección de nuestro Caudillo, quedaba en condiciones de empezar a reparar serenamente las numerosas y extensas heridas del suelo patrio y trazar la ruta magnífica de nuestro futuro Imperio.

A partir de entonces es de nuevo encargado de la cátedra de Química Biológica, la que sigue desempeñando, ya lo comprenderéis, con singular maestría y excepcional competencia. Es nombrado Secretario del Patronato de Ciencias Naturales y Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, desplegando en el cargo notable actividad y aguda pericia. Sus trabajos de investigación como jefe

desfiló por su mente el recuerdo del autor de sus días, al mismo tiempo que le invadió la tristeza de ver que en uno de los momentos más felices y trascendentales de su vida no brillaba el astro luminoso que guió los pasos de su infancia y que al apagarse dejó oscuro vacío en su alma. Tal complejo cristalizó en esas perlas transparentes y puras que sólo se derraman por aquellos de quienes se es una sencilla prolongación.

Sería, es obvio indicarlo, de la mayor importancia conocer la etiología del cáncer y demás tumores malignos (sarcoma, deciduoma maligno, etc.), pues ello repercutiría eficazmente en orientar los medios profilácticos y de tratamiento. Por desgracia hasta hoy no se ha logrado este ideal. Los médicos y los investigadores de todos los tiempos han trabajado y trabajan incesantemente en busca de la causa productora de tan terrible mal. Ello no quiere significar que se haya perdido el tiempo y que no se hayan logrado conquistas respetables en este terreno. El campo de trabajo se amplió notablemente desde que se dejó de mirar el cáncer como un efecto puramente local y se consideró como la expresión local, sí, pero de un profundo trastorno de orden general, intuición genial que ya tuvieron los médicos de la antigüedad, que en esto, es justo decirlo, se adelantaron a nosotros.

Esta última concepción obligó a buscar la causa del cáncer, no sólo en el mundo exterior, como cuando dominaba la primera, sino también en el interior del organismo, planteando la investigación minuciosa de los factores intrínsecos, que en el fondo es el estudio de las perturbaciones de las complejas funciones orgánicas, que crean condiciones especiales de disfunción o productos endógenos extraños al metabolismo normal, incitando a las células a una proliferación lujurante y desordenada, que caracteriza al proceso, precisamente en aquellos lugares del organismo en donde se determinan circunstancias

Sería, es obvio indicarlo, de la mayor importancia conocer la etiología del cáncer y demás tumores malignos (sarcoma, deciduoma maligno, etc.), pues ello repercutiría eficazmente en orientar los medios profilácticos y de tratamiento. Por desgracia hasta hoy no se ha logrado este ideal. Los médicos y los investigadores de todos los tiempos han trabajado y trabajan incesantemente en busca de la causa productora de tan terrible mal. Ello no quiere significar que se haya perdido el tiempo y que no se hayan logrado conquistas respetables en este terreno. El campo de trabajo se amplió notablemente desde que se dejó de mirar el cáncer como un efecto puramente local y se consideró como la expresión local, sí, pero de un profundo trastorno de orden general, intuición genial que ya tuvieron los médicos de la antigüedad, que en esto, es justo decirlo, se adelantaron a nosotros.

Ninguna de las causas citadas puede considerarse como factores de determinación, sino como de realización. utilizándose la expresión de Fischer Wassels. La mayoría de ellas, quizá todas, según sospecha Von Euler, aunque por distinto mecanismo, tendrían el mismo punto de ataque, provocando una mutación de los genes, pues todas conducen a idéntico proceso patológico: el cáncer.

Como complemento del estudio de los factores cancerígenos extrínsecos e intrínsecos conviene mencionar las teorías de Coheim y Ribbert, por no citar sino los de más sólido fundamento, pues otras son algo fantásticas o simples variantes de éstas, para explicar el origen del mal.

Suponen, casi coincidentemente estos dos autores, que un grupo de células embrionarias, o desplazadas heterotópicamente en el seno de un tejido adulto, entrarían en actividad a favor de irritaciones crónicas, o, como piensa el insigne cancerólogo alemán Fischer Wassels, al amparo de una disposición general para el cáncer. disposición que en último término debe mirarse como predisposición biológica hereditaria, por analogía de lo que sucedió en los animales de experimentación (ratón), con tendencia a la latencia, por ser un carácter mediano recesivo, o como presencia en el medio interno de sustancias del grupo de las hormonas (sexuales e hipofisarias), productos del metabolismo anormal de los ácidos biliares, trefonas, etc., que si en condiciones normales intervienen en la formación y desarrollo de los órganos, desviadas de su ciclo normal impulsarían en determinadas épocas de la vida (ordinariamente después de los cuarenta años) a las células a una multiplicación atípica y desordenada, pues incluso perturbarían el desarrollo de las actividades normales del sistema nervioso, supremo rector de todas las funciones orgánicas, alternando el delicado mecanismo fisiológico de la regulación de la proliferación celular. Recuérdese la correlación que existe entre el sistema nervioso

Ribbert, por no citar sino los de más sólido fundamento, pues otras son algo fantásticas o simples variantes de éstas, para explicar el origen del mal.

Suponen, casi coincidentemente estos dos autores, que un grupo de células embrionarias, o desplazadas heterotópicamente en el seno de un tejido adulto, entrarían en actividad a favor de irritaciones crónicas, o, como piensa el insigne cancerólogo alemán Fischer Wassels, al amparo de una disposición general para el cáncer. disposición que en último término debe mirarse como predisposición biológica hereditaria, por analogía de lo que sucedió en los animales de experimentación (ratón), con tendencia a la latencia, por ser un carácter mediano recesivo, o como presencia en el medio interno de sustancias del grupo de las hormonas (sexuales e hipofisarias), productos del meta-

experimentan éstas son seguros medios empleados hoy día para el diagnóstico de estas neoformaciones malignas y establecer su separación de los tumores benignos, de límites fijos con los tejidos normales, de gran trascendencia esto, como se comprenderá, para precisar las indicaciones terapéuticas.

Pero si interesantes y acentuadas son las alteraciones morfológicas que sufre la célula cancerosa, como queda apuntado, no son menos las que acontecen y sólo se pueden revelar por métodos químicos. Los trabajos de Warburg y sus colaboradores demostraron, hace precisamente una década, que la oxidación del azúcar estaba perjudicada, lo que se debe, según los trabajos de Von Euler, a la disminución del contenido en fermentos (citocromo y oxidasa específica principalmente, ausentes en el sarcoma) encargados de la transformación del azúcar, lo que se traduce en aumento de ácido láctico que, como es lógico, en parte pasa a la sangre. Se ha observado también una alteración del metabolismo de la fosfatasa que, como se sabe, está indirectamente ligada a la desintegración de los hidratos de carbono. Otros fermentos, como las hidrasas, se encuentran también en cantidad anormal.

La albúmina de las células tumorales difiere notablemente de la de las células normales. Mientras los aminoácidos que entran en la constitución de ésta pertenecen todos, con contadas excepciones, por su configuración, a la serie levogira, en la de aquéllas se encuentran, en notable cantidad, según los trabajos de Kög], aminoácidos dextrogiros, habiendo algunos como el asparagínico notablemente racemizado. Tan interesante es esto que parece haberse encontrado una estrecha relación entre la malignidad del tumor y la intensidad de la racemización, así como que los tumores un tanto inofensivos tienen menos aminoácidos dextrogiros que los dotados de gran poder metastásico. Al organismo se le crea una nueva situación, pues sus fermentos normales no corresponden a las citadas albúminas, formadas por aminoácidos anormales. En algunos casos crea nuevos fermentos específicos adecuados a ellas, los que puestos de manifiesto delatan a estas y son precisos elementos de diagnósticos del mal. Su especialidad es de tal alcance que permiten no sólo revelar las anormales albúminas, sino distinguir las diferentes albúminas de los diversos tumores.

Los lipoides, en general, están aumentados, sobre todo la colesteroína, sin que hasta la presente se pueda apreciar seriamente ninguna marcada relación entre ellos y las características del tumor.

A éstos cuerpos se había atribuido principalmente la propiedad que tiene el organismo sano de disolver las células cancerosas, habiéndose demostrado que son derivados oxidados de la ergosterina los que presentan tal acción. Cuando ellos faltan, como es el caso en los enfermos de tan terrible mal, el organismo no los disuelve, viéndose incapacitado para luchar contra la invasión neoplásica.

Desde que domina la idea, a todas luces más lógica, de que el cáncer es una enfermedad general con una manifestación local, las investigaciones han seguido el camino de ver lo que sucede en el organismo (algo queda ya indicado) fuera de la parcela de células tumorales. Hace ya tiempo se viene observando la estrecha relación que existe entre las secreciones internas y el desarrollo del tumor. En la hipófisis se ha podido comprobar, aparte de sus alteraciones histológicas en muchos casos, no sólo la modificación de la proporción entre las distintas hormonas, sino una disminución evidente de todas ellas. Con la provocación artificial del cáncer en los animales de experimentación mediante el alquitrán se ha logrado desarrollar tumores de dicha glándula, seguidos de muerte. El organismo canceroso crea sustancias, antihormonas, que se oponen a la acción normal de las hormonas de la hipófisis. Revelar su presencia tiene importancia indudable para el diagnóstico del cáncer. Las alteraciones funcionales de los ovarios, reconocidas desde hace mucho tiempo, deben ser interpretadas en el sentido de que dichos órganos ya no responden a los estímulos de las hormonas de la hipófisis. Recuérdese que las secreciones ováricas (foliculina) son en muchos animales el motivo indirecto del origen del carcinoma de la mama, aunque debe hacerse notar que en determinadas circunstancias se puede producir también en los machos.

En los trastornos, pues, del metabolismo hormonal y en las alteraciones de los fermentos es donde conviene investigar y trabajar, por lo que las investigaciones han seguido el camino de ver lo que sucede en el organismo (algo queda ya indicado) fuera de la parcela de células tumorales. Hace ya tiempo se viene observando la estrecha relación que existe entre las secreciones internas y el desarrollo del tumor. En la hipófisis se ha podido comprobar, aparte de sus alteraciones histológicas en muchos casos, no sólo la modificación de la proporción entre las distintas hormonas, sino una disminución evidente de todas ellas. Con la provocación artificial del cáncer en los animales de experimentación mediante el alquitrán se ha logrado desarrollar tumores de dicha glándula, seguidos de muerte. El organismo canceroso crea sustancias, antihormonas, que se oponen a la acción normal de las hormonas de la hipófisis. Revelar su presencia tiene importancia

El trabajo del doctor Santos Ruiz, admirable como todos los suyos, enfoca el problema con amplia y certera visión, pues analiza, como habéis visto, bajo el prisma espléndido de sus grandes conocimientos químicos, y en todos sus aspectos, lo que hasta hoy se conoce del problema bioquímico del cáncer. Hace resaltar con acierto que muchas sustancias reputadas como cancerígenas (estrina, por ejemplo) las degeneraciones que produce no se pueden identificar totalmente con el cáncer. Igualmente pone de manifiesto la influencia diferente que tales sustancias, producidas en el organismo y estimulantes de la proliferación celular, tiene sobre los órganos, según su origen embriológico y su topografía (estrina sobre el tramo genital situado encima y debajo del ostium tubae, respectivamente), hecho de gran trascendencia en esta materia, pues refleja la influencia del terreno y la diferente manera de responder éste ante la sustancia estimulante. Acaba manifestando que aunque no se ha precisado hasta el momento actual la causa química responsable de la degeneración tumoral maligna, es de suponer que no se hagan esperar mucho grandes acontecimientos en este aspecto, pues el terreno está bien preparado, es grande la impaciencia por esclarecerlo y mucho lo que se espera de su resolución.

Comprenderéis por este breve comentario de las actividades y del trabajo del doctor Santos, quien entra hoy en la Academia de Farmacia, y si no es motivo sobrado para que ésta le reciba con todos los honores y júbilo y que yo en su nombre le exprese la efusiva y grata acogida que ésta le dispensa, deseándole en ella una fecunda actuación, de la que no dudo, pues a ello le obliga además su juventud, talento y probada actividad.

Que encontréis entre nosotros, doctor Santos Ruiz, como espero, el ambiente propicio que merecéis y necesitáis para el desenvolvimiento de vuestras actividades académicas a fin de que éstas contribuyan, yo estoy seguro de ello, a elevar al grado máximo el prestigio de que ya goza nuestra venerable Corporación.

He dicho.