

# Prevención del cáncer por proliferación del colágeno mediante polisacáridos purificados de bacilo tuberculoso

Dr. Tetsuo Kimoto (doctor en Medicina) \*

COLLAGEN PROLIFERATION AS PREVENTION AGAINST CANCER BY PURIFIED POLYSACCHARIDES FROM HUMAN TUBERCLE BACILLUS. KIMOTO T.

**Keywords:** SSM, human breast cancer, collagen proliferation, human cancer cells, nude mice xenograft, immune cells

**English Abstract:** The antitumor activity of SSM consists in the activation and intensification of collagen proliferation against

carcinoma. The experiment in vitro and in vivo (xenografts) indicates that SSM did no direct damage to the cancer cells, but that it accelerated the proliferation of collagen fibers of the stroma. These collagen fibers enclosed the cancer cells and prevented cancer cell proliferation. It was also made clear that the proliferation of collagen fibers was accelerated remarkably by SSM under a certain condition of immunity. Therefore, one of the basic

activities of SSM is to stimulate the proliferation of collagen fibers in the stroma invaded by cancer cells. Collagen serves in the composition of small blood vessels, blood capillaries, muscle fibers, and nerve fibers. Besides, the biosynthesis of collagen seems to be accelerated by carcinomatous infiltration, and it may also take place with fibroblasts, endothelial cells, and the amorphous matrix in the normal tissue or cancer cells themselves.

## INTRODUCCIÓN

La actividad antitumoral de polisacáridos purificados de bacilo tuberculoso de humano (SSM), medicamento conocido como vacuna de Maruyama, consiste en la activación e intensificación de la proliferación del colágeno contra el carcinoma. La experimentación *in vivo* e *in vitro* indica que el SSM no produce daño directo a las células del cáncer, sino que acelera la proliferación de fibras de colágeno del estroma. Esas fibras de colágeno encierran a las células de cáncer y previenen su proliferación. También se ha puesto de manifiesto que la proliferación de las fibras de colágeno se acelera notablemente por el SSM bajo ciertas condiciones de inmunidad.

Una de las acciones básicas del SSM es estimular la proliferación de las fibras del colágeno en el estroma, invadido por las células del cáncer. El colágeno forma parte de la composición de los pequeños vasos sanguíneos, capilares, fibras musculares y fibras nerviosas. La biosíntesis del colágeno parece acelerarse por la infiltración carcinomatosa; también puede tener lugar con fibroblastos, células endoteliales y en la matriz amorfa del tejido normal o de las mismas células cancerosas. El SSM está preparado con un tipo de bacilo tuberculoso de humano. El extracto desproteinizado se usa como

una vacuna; sus principales componentes son polisacáridos y ácidos nucleicos (ADN y ARN). Se ha afirmado que la actividad del SSM estimula los linfocitos y acelera la producción de interferón, y que la acción del SSM activa la función de los linfocitos en pacientes de cáncer. Se ha comprobado además que la metástasis pulmonar en ratas con hepatoma ascítico desaparece tras el tratamiento con SSM.

Habiendo preparado cultivos de células para investigar los efectos citotóxicos en las células de cáncer humano, hemos observado que los linfocitos, cuando atacan la membrana superficial de una célula de cáncer específicamente (inmunológicamente) o inespecíficamente (utilizando lectina), manifiestan una mayor fuerza en el efecto citocida. Se investigaron histológicamente los casos clínicos de carcinoma tratados con SSM durante un cierto periodo de tiempo, y se observaron ciertos hallazgos que podían deberse a la acción del SSM. En particular, la biopsia realizada en dos pacientes con cáncer de pecho revelaba una marcada proliferación estromal y un incremento del colágeno, con la desaparición de células cancerosas infiltradas. Así, resultó que el SSM estimulaba el crecimiento del colágeno del estroma con la inhibición resultante de las células cancerosas. Para elucidar el meca-

nismo del SSM se llevaron a cabo experimentos respecto al crecimiento celular en cultivos de tejido, y en xenoinjertos en ratones de células cancerosas humanas. Este artículo trata acerca de los resultados de ambos tipos de experimento.

## MATERIALES Y METODOS

El primer caso fue el de una mujer de 47 años. La paciente murió dos años después de una operación por cáncer uterino. Presentaba metástasis hepáticas. La quimioterapia postoperatoria no dio resultado. Las inyecciones de SSM se administraron continuamente durante varios meses antes de la muerte.

El segundo caso fue el de una mujer de 43 años con adenocarcinoma en el pecho izquierdo. En el examen inicial el cáncer de pecho estaba todavía formado por un foco metastásico en la piel y nódulos linfáticos axilares. La paciente no podía elevar los brazos a partir de que la infiltración cancerígena resultara en una ulceración de la piel de la región mamaria (fig. 1). Una operación era imposible. La ooforectomía bilateral mostró metástasis en ambos ovarios e infiltración en la cavidad pélvica. La paciente fue entonces tratada sólo con SSM (alternando una inyección de A y otra de B tres veces por semana). Cuatro meses más

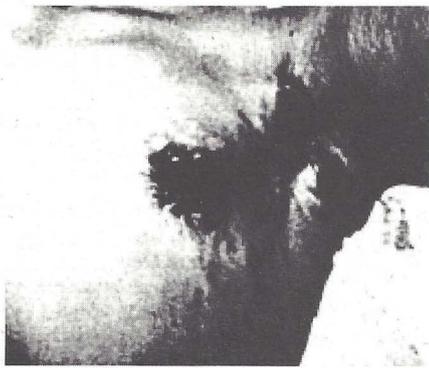


Fig. 1. Caso 2: Paciente de 43 años con cáncer de pecho izquierdo. El foco metastásico y la ulceración cancerígena eran apreciables antes del tratamiento con SSM.

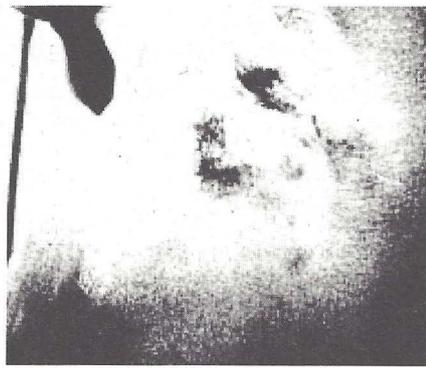


Fig. 2. Caso 2: Ulceración cancerígena curada después de 1 año con sólo el tratamiento de SSM.

tarde los focos cutáneos se habían reducido en tamaño y la biopsia revelaba la curación. La paciente podía ya elevar los brazos (fig. 2)

Las fig. 3 y 4 presentan hallazgos histológicos del foco tumoral cuatro meses después de la administración inicial del SSM: Se observó un incremento preciso en los componentes celulares intersticiales, especialmente la proliferación del colágeno de la membrana basal, proliferación vascular e incremento de las fibras musculares en una región con una estructura glandular ductal.

Las células individuales de cáncer o grupos de células fueron sitiadas por

componentes de fibras proliferados. Muchas células de cáncer aparecieron atroficas o degenerativas. Más aún, el colágeno parecía proliferar notablemente y extenderse por las paredes capilares como siguiendo a las células de cáncer infiltradas dentro del tejido adiposo (fig. 4). En algunas áreas las células cancerosas fueron sitiadas por las fibras de colágeno, que parecían como una tela de araña en comunidad. La infiltración de linfocitos se vio en estos degradados cambios cancerígenos. Actualmente la paciente se ha reincorporado a su trabajo en buenas condiciones (fig. 2).

El tercer caso fue el de una mujer de



Fig. 3. Caso 2: Células de cáncer sitiadas por una proliferación notable de colágeno tras cuatro meses con tratamiento SSM. 400 x.

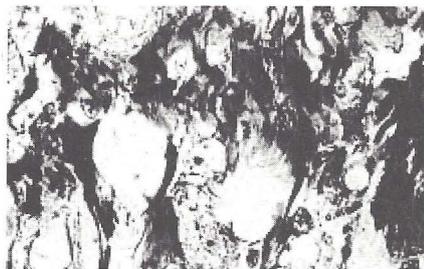


Fig. 4. Caso 2: Células de cáncer infiltrando el tejido blando envuelto por la proliferación de colágeno en el estroma. 400 x.

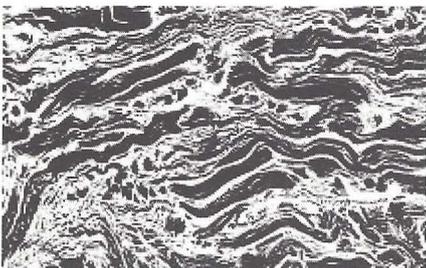


Fig. 5. Caso 3, paciente de 29 años con cáncer de pecho. Las células cancerígenas en la piel quedaron comprimidas por la proliferación del colágeno, 200 x.

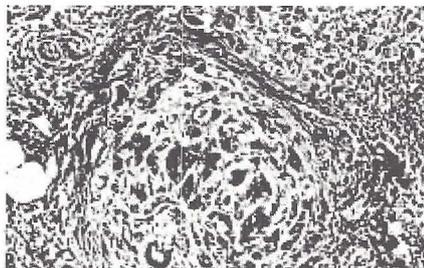


Fig. 6. Caso 3: Cáncer metastásico, en nódulo linfático 2 años después de la operación; fue sitiado y encerrado por la proliferación del colágeno. 200 x.

29 años con cáncer en el pecho izquierdo. La biopsia fue practicada dos años y tres meses antes de la hospitalización. Para el diagnóstico de adenocarcinoma se administró sólo una vez 4 mg. de MMC y la paciente fue después hospitalizada en el hospital de Okayama Rosai. La terapia consistía en mastectomía y radiación con 5.000 R de cobalto, y subsiguientemente Halotestin (3 tabletas por día) administrado durante 3 meses. En ese momento se encontró la metástasis en los nódulos regionales.

Se observó metástasis en los nódulos linfáticos de la fosa supraclavicular izquierda un año después de la operación inicial, acompañada por una ooforectomía bilateral. La fosa se irradió con 4.000 R de cobalto; el SSM sólo se administró en el siguiente periodo de 1 año. Se examinó por biopsia una induración encontrada en la pared torácica izquierda. Las células del cáncer no aparecían ni degenerativas ni necróticas pero, obviamente, el colágeno había proliferado y se observaba una proliferación cirrótica. Las células cancerosas, sin embargo, fueron sitiadas, suprimidas por la proliferación de colágeno del estroma y sujetas a la evacuación y atrofia, permitiendo su desaparición (fig. 5).

Como el nódulo linfático se había alargado, se efectuó una biopsia que reveló la formación de un nuevo foco metastásico. Estos focos quedaron encerrados por la proliferación del colágeno (fig. 6). La funcionalidad y la salud general fueron bastante satisfactorias.

Los resultados obtenidos del examen del suero sugerían casos en los que la acción efectiva del SSM era la proliferación de los componentes celulares intersticiales, especialmente del colágeno. Los siguientes experimentos fueron diseñados para verificar esto.

## EXPERIMENTACIÓN

### In vitro: cultivo de tejidos

El SSM utilizado para el cultivo de tejido fue SSM-A de 0,5% carbol-libre.

Establecidas las líneas celulares del cáncer de estómago humano y del cáncer del pulmón (adenocarcinoma), se usaron como células diana.

Fueron cultivadas en un medio que contenía un 10% de SSM (MEM + 10% FCS). Células tímicas normales de feto humano y células linfoblastoides semejantes a las del linfoma de Burkitt y a las de la leucemia, sirvieron como células efectoras. Una mezcla de células diana y células efectoras se puso en un tubo de

Leighton, observándose durante una semana el efecto citotóxico. En el experimento de control en lugar de SSM se añadió una solución salina regulada con fosfato.

### **In vivo: Tratamiento en carcinomas de estómago y de pulmón transplantados al ratón**

El SSM usado para los experimentos *in vivo* fue del tipo SSM-A. Se formaron dos grupos de ratones machos y hembras de 1,5 meses de edad.

**Grupo 1:** Se transplantaron células cancerosas cultivadas de humano. Al cabo de dos semanas podía observarse un tumor del tamaño de un grano de arroz. Entonces el ratón recibió inyecciones subcutáneas de 0,3 ml. de SSM-A dos veces por semana.

**Grupo 2:** Los ratones de este grupo recibieron simultáneamente un trasplante de células cancerosas y una inyección de SSM-A; después recibieron inyecciones subcutáneas de 0,3 ml de SSM-A dos veces por semana. Después del desarrollo del tumor, el grupo experimental fue a su vez dividido en dos subgrupos:

**Subgrupo 1:** Ratones que sólo recibieron inyecciones de SSM.

**Subgrupo 2:** Ratones normales de raza lampiña (Balb/c) se sensibilizaron por dos veces con  $3 \times 10^7$  células de carcinoma pulmonar humano (CPH), y se recogieron células tímicas y esplénicas. Estas células, inmunizadas contra las células de cáncer humano, fueron conservadas en frío a  $-70^\circ \text{C}$ .

Ratones con xenoinjerto recibieron inyecciones de SSM-A, y además recibieron inyecciones de células tímicas y esplénicas junto con la administración de SSM. Se usaron primariamente xenoinjertos de células de cáncer pulmonar humano.

Un cultivo de larga duración de líneas celulares de células de cáncer humano de estómago (CEH) y de CPH fue utilizado para el trasplante. Los ratones recibieron inyecciones subcutáneas de  $3 \times 10^6$ ,  $6 \times 10^6$ , ó  $1,2 \times 10^7$  células del cultivo para el trasplante. Recibieron inyecciones subcutáneas de 0,3 - 0,5 ml. de SSM-A dos veces por semana en el lugar del xenoinjerto. Los ratones murieron al cabo de determinados intervalos de tiempo después de la inyección. Los tumores se fijaron en una solución al 10% de formalina para preparar los cortes de tejido, tiñéndolos con hematoxilín-eosin, Mallory, Masson y orcein.

## **RESULTADOS**

### **Efecto en células de cáncer cultivadas**

Las células de CEH y de CPH se cultivaron durante 12 semanas con un 10% de SSM (RPMI 1640 y 10% FCS). No se observó efecto citolítico del SSM. Cuando una mezcla de células cancerosas y células tímicas de feto humano se cultivaron en un medio conteniendo SSM, casi todas las células tímicas se adhirieron a la superficie de las células cancerosas, lo cual ponía de manifiesto un efecto citotóxico ligero. No había diferencia significativa en el efecto en este cultivo respecto al cultivo control de células tímicas sin SSM.

### **Trasplante de células CEH (carcinoma indiferenciado)**

Cuando se transplantaban más de  $3 \times 10^6$  células cancerosas, se obtenía un porcentaje de implantación cercano al 100%. Un tumor del tamaño de un grano de arroz se desarrolló subcutáneamente en dos semanas, incrementándose gradualmente hasta alcanzar el tamaño de un guisante, el mayor alcanzó el tamaño de una nuez. El cáncer transplantado era un carcinoma indiferenciado. En el caso del cáncer de estómago, la sola administración de SSM era suficientemente efectiva para hacer que el tumor desapareciera o disminuyera de tamaño.

Habiendo transplantado  $3 \times 10^6$  células cancerosas, el tumor reducía su tamaño y aparecían marcas de cicatrización; y habiendo transplantado  $6 \times 10^6$  ó  $1,2 \times 10^7$  células cancerosas, el efecto cancerostático en el cáncer de estómago era más marcado que en el cáncer de pulmón. Se observó un llamativo efecto apotánásico (de retardo de la muerte) en los animales a los que se transplantó células cancerosas.

Tal como se observa en la fig. 7, el colágeno y las fibras de reticulina se formaban y proliferaban para rodear las

células cancerosas gástricas individuales al cabo de 60 días aproximadamente. Este colágeno se originó de capilares sanguíneos remotos o próximos.

El colágeno parecía subir de la matriz en el espacio entre las células cancerosas (fig.8).

Los linfocitos y los macrófagos no eran prominentes. Después de 80 días o más, el xenoinjerto del trasplante mostraba cicatrización. Después del trasplante el colágeno proliferaba notablemente y de modo difuso entre las células cancerosas, formando nódulos. No se observó infiltración de linfocitos ni migración macrófaga. En algunos casos las células cancerosas transplantadas quedaron encajadas en la proliferación del tejido intersticial de formación nodular, formando una masa nodular, cicatricial, semejante a un nódulo tuberculoso o incluso a un tejido cartilaginoso (fig. 9 y 10).

En el grupo control se formó el tumor de tamaño de un grano de arroz que creció hasta alcanzar el tamaño de un guisante y de una nuez. La proliferación del colágeno fue menos marcada en este grupo que en el grupo del SSM. Las células no cancerosas en el control del grupo tuvieron una reacción espontánea o desaparición (fig. 13). Como se ve en las figuras 7 y 8, el efecto apotánásico fue aparente en el grupo al que se administró SSM.

### **Trasplante de células CPH (adenocarcinoma)**

Como en el caso del CEH, el trasplante de  $3 \times 10^6$ ,  $6 \times 10^6$ , ó  $1,2 \times 10^7$  células de CPH daba lugar a un porcentaje de implantación cercano al 100%, formándose tumores del tamaño de un guisante, de una nuez y de un huevo. Es interesante señalar que el cáncer pulmonar, cuando es transplantado, tiene una fuerte tendencia a formar estructuras glandulares ductales como el cáncer gástrico.



Fig. 7. Colágeno formado y proliferador rodeando las células individuales de CEH alrededor de 60 días después del tratamiento SSM. 400 x,

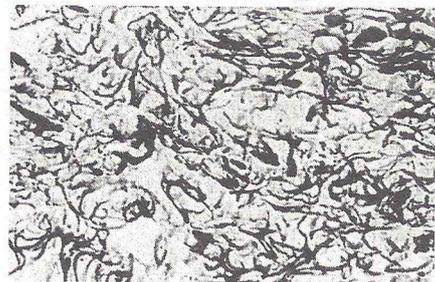


Fig. 8. Proliferación de colágeno desde las células del estroma; matriz en el espacio entre las células cancerosas (CEH). 400 x,

Después de la administración del SSM sólo, no se produjeron remisiones de los tumores. Se mantuvo de forma continua la administración de SSM, mientras seguía aumentando la proliferación de células cancerosas y el tumor seguía creciendo; entonces se formó una úlcera. Una zona extensa de la que la úlcera era el centro, y que ocupaba la mayor parte del tumor, fue colagenada. Las células cancerosas se restringieron a un área donde se adhirió el tumor. En algunos casos el área colagenada (momificada) del tumor carcinomatoso con la úlcera como centro se demarcó y desapareció. Había una tendencia a que la invasión de las células cancerosas quedara restringida y degradada, y el tumor sanado.

La ulceración también fue observada en el control del grupo no tratado, aunque la ulceración era menos distinguible, la tendencia al colágeno débil, y el efecto apotánasico menos marcado que en el grupo tratado con SSM.

Como se ve en la fig. 12, el grupo tratado con SSM presentaba una marcada biosíntesis de colágeno (en forma de aguja o en forma de capa) o con la matriz de una zona llena de células cancerosas necróticas y degenerativas. El colágeno sintetizado encerraba tejidos hemorrágicos y necróticos, que fueron colagenados hasta el punto de que las células cancerosas desaparecieron.

Otra prueba ofrece todavía resultados más interesantes. Ratonés lampiños se sensibilizaron inmunológicamente con células esplénicas de ratones Balb/c con células de CPH ( $1 \times 10^7$  células, dos veces, inyección subcutánea) y con células esplénicas de ratones lampiños portadores de cáncer. Las células tímicas y esplénicas se recogieron y conservaron a  $-70^\circ\text{C}$ . Cuando  $1 \times 10^5$  células se administraron continuamente con SSM, el tumor decreció en tamaño notablemente o se cicatrizó. Cuando las células inmunes se añadieron secundariamente, el estroma y el colágeno proliferaron más distintamente que antes, como se muestra en la fig. 13. Rodearon a las células cancerosas, formando un círculo o nódulo que estimulaba la proliferación de las fibras de colágeno. Finalmente, las células de cáncer quedaron completamente encerradas.

Así, de los experimentos de transplantes de células cancerosas de pulmón se concluyó que la sola administración de SSM era insuficiente para hacer que los tumores desaparecieran completamente, pero que era suficientemente efectiva para causar la colagenación en pa-

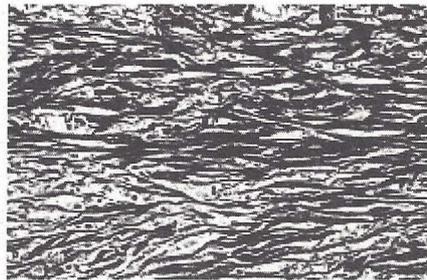


Fig. 9. Colágeno proliferando difusamente entre células cancerosas (CEH) en desarrollo. Los linfocitos estaban dispersos. 200 x.

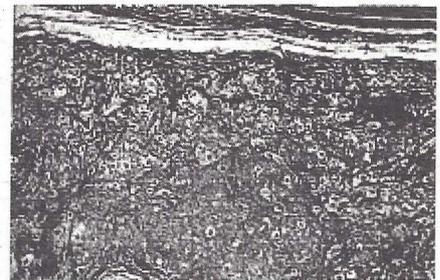


Fig. 10. Células cancerosas de una cicatriz nodular semejan nódulos tuberculosos hialinizados. 200 x.

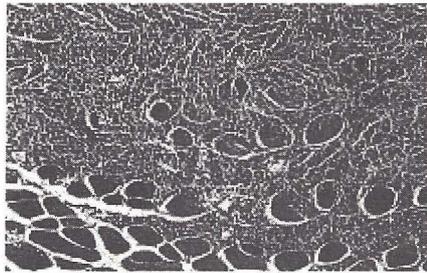


Fig. 11: Tumor de CEH transplantado ( $6 \cdot 10^7$ ) con tratamiento PBS. Proliferación de colágeno menos distintiva y células de cáncer infiltradas en el tejido blando en el grupo de control. 200 x.

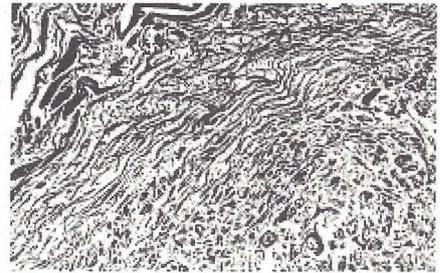


Fig. 12: Proliferación de colágeno en células cancerosas necróticas y en degeneración, en el xenoinjerto ( $3 \times 10^7$  células de transplantadas) tras dos meses de tratamiento con SSM. 200 x.

ralelo con la proliferación de las células cancerosas, y que los xenoinjertos con ulceración en la superficie del tumor se colagenaban y finalmente desaparecían.

La colagenación se aceleraba por la adición de células inmunes, que limitaban la invasión de las células cancerosas; gradualmente estas células experimentaban atrofia y degeneración. Por otro lado el suero que contenía anticuerpo antiCPH inducía una menor proliferación de estroma que las células esplénicas (resultados inéditos). Así quedó demostrado el efecto apotánasico del SSM.

#### Administración de SSM y transplante de células cancerosas

En este experimento, en el que el SSM fue inyectado subcutáneamente de modo simultáneo a un transplante subcutáneo de  $3 \times 10^6$ ,  $6 \times 10^6$ , ó  $1,2 \times 10^7$  células de CEH o CPH, ambos tipos de células mostraron un porcentaje bajo de implantación y una proliferación bastante lenta (fig. 14). La demora en la proliferación fue más destacada en CEH que en CPH. Se debe hacer notar que cuando no se implantaron células cancerosa en el lugar del transplante del CEH un mes después del transplante, proliferó el colágeno en forma de anguilas, enredándose entre las células cancerosas para formar nódulos (fig. 14). Esta proliferación del colá-

geno se enredaba entre las células cancerosas e inhibía el crecimiento de éstas. A duras penas se advirtió inmigración de linfocitos alrededor de estas células; un pequeño número de macrófagos vagaba por la zona. Así se probaba que el mecanismo de defensa del SSM contra la proliferación de células cancerosas se basaba en la aceleración de la proliferación de las fibras de colágeno enredadas entre las células cancerosas.

### DISCUSIÓN

Un indicio reconocido para el diagnóstico histológico de carcinoma es la proliferación del estroma rodeando las células del tumor. La proliferación del tejido conectivo puede representar una reacción fisiológica para prevenir o limitar la proliferación de células cancerosas. En la proliferación de células cancerosas estas células se multiplican tan activamente que la proliferación del estroma es insuficiente para vencer la infiltración o proliferación metastásica de las células tumorales. Los agentes quimioterápicos ejercen rápidos efectos citocidas sobre las células cancerosas, pero simultáneamente dañan el mecanismo inmunofisiológico.

Este estudio demostraba que el SSM no tiene efecto citocida directo sobre las células cancerosas, pero sí un efecto en

la proliferación del colágeno del estroma *in vivo*. Cuando se permite que las células del cáncer proliferen, el SSM estimula la biosíntesis del colágeno del estroma alrededor de los capilares y de la matriz de tejidos destruidos por las células cancerosas.

El colágeno biosintetizado bloqueaba la proliferación de las células del cáncer e inhibía la metástasis. Además, las células cancerosas que invadían los vasos sanguíneos podían haber estimulado la proliferación del colágeno en las paredes de los vasos. La continua administración de SSM estimulaba la proliferación del colágeno, lo cual aceleraba la reparación en la zona, y en la medida en que las células cancerosas continúan destruyendo los componentes intersticiales, el colágeno puede proliferar continuamente para encerrarlas.

El SSM ejerce un efecto particularmente distinto en el foco metastásico del cáncer de pecho, un hecho que puede contribuir a la curación de úlceras cancerosas intratables en pacientes con cáncer de pecho (fig. 2).

Ha sido probado que el SSM activa la función de los linfocitos y la producción de interferón. En los casos 1 y 2 sólo apareció una vaga infiltración linfocítica en una región donde se observaba una reducción del tamaño del tumor y la curación de la úlcera cancerosa. En esta región una proliferación remarcable de colágeno se aceleró alrededor de los vasos sanguíneos, fibras musculares y membrana basal, y podría haber causado la atrofia y la final desaparición de las células cancerosas infiltradas (fig. 3 y 4).

En base al resultado obtenido en las autopsias y biopsias, se llevaron a cabo experimentos con cultivos de células de cáncer de estómago y de pulmón, sirviendo como células cancerosas humanas representativas.

El SSM no causó daño directo en las células cancerosas, pero cuando actuó en un cultivo mixto de células cancerosas y linfocitos normales (de células típicas fetales), se encontró que muchos de los linfocitos se habían adherido a las células cancerosas. Sin embargo no había diferencia significativa entre el efecto en el cultivo mixto que contenía SSM y el que no lo contenía. Si las células efectoras usadas eran linfocitos inmunes que habían reaccionado al antígeno específico del tumor, tendrían un efecto citotóxico muy fuerte.

Los ratones lampiños, carentes por naturaleza de células T, fueron usados como animales en una experimentación

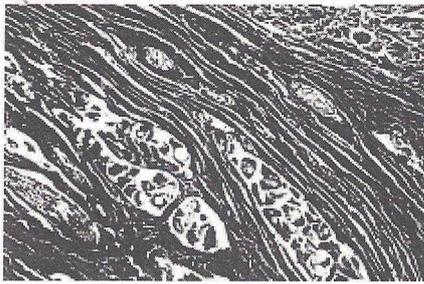


fig. 13: Al añadir células inmunes al tumor de CPH ( $3 \times 10^6$ ) el colágeno del estroma proliferó más claramente que con SSM sólo. 200 x.

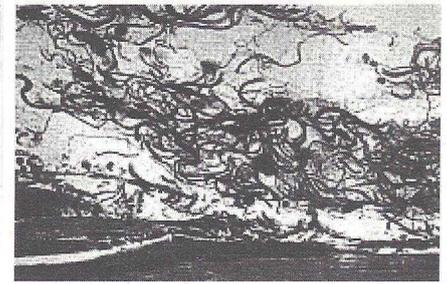


Fig. 14: Proliferación de colágeno semejante a la forma de las anguilas, enredándose entre las células de cáncer por tratamiento SSM con trasplante simultáneo de CEH. No se observaron linfocitos. 400 x.

de trasplante de xenoinjerto de células humanas de cáncer gástrico y pulmonar. Se encontró que el efecto del SSM era importante para clarificar el mecanismo biodefensivo contra el cáncer. Especialmente se probó que la reacción del estroma (un mecanismo de defensa en el ratón contra las células cancerosas humanas) era esencial a causa de su efecto sobre el colágeno. La tasa de trasplante exitoso fue cercana al 100% con  $3 \times 10^{16}$ ,  $6 \times 10^{16}$  ó  $1,2 \times 10^{17}$  células cancerosas.

Cuando se administró el SSM seguidamente a la aparición de un tumor del tamaño de un grano de arroz, ejerció un mayor efecto preventivo del cáncer gástrico, que es indiferenciado, que en el cáncer pulmonar, que es un adenocarcinoma. Las fibras de colágeno proliferaban en forma de celosías o enrejados, que rodearon las células cancerosas individuales gástricas alrededor de dos meses después del trasplante (fig. 7-10). Estas fibras enrejadas formaban una estructura con forma de abanico en la que participaban fibras de colágeno que se extendían desde vasos sanguíneos remotos. Las fibras de colágeno de vasos sanguíneos pequeños y capilares en un área infiltrada con células cancerosas, aparecían acompañadas de fibras miogénicas. Las células de cáncer se absorbieron en el proceso de reparación y su foco sufrió cicatrización. Por otro lado este foco fue colagenado, formando un nódulo, y sanado, como se muestra en el mecanismo de curación del nódulo tuberculoso. En el grupo de control el tumor aumentó de tamaño, después que las fibras de colágeno proliferaran ligeramente (fig. 11). En el grupo que había recibido SSM había diferencias individuales en el número y tamaño de las células tumorales. Cuando el tumor era ya considerable la formación de fibras de colágeno presentaba una menor ca-

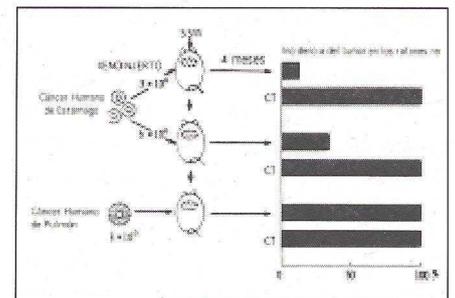


Fig. 15. Transplante de la célula tumoral al ratón lampiño con tratamiento simultáneo de SSM y trasplante de células.

pacidad para superar la proliferación del cáncer.

Es interesante señalar que la tasa de implantación exitosa del tumor decrecía rápidamente al 10% cuando el SSM era inyectado simultáneamente con el trasplante del cáncer de estómago, como se muestra en la fig. 14. En este caso, un número de fibras de colágeno se enredaban con otras alrededor de las células cancerosas, deteniendo la proliferación de éstas, que devenían degenerativas y necróticas. Persistía un pequeño número de macrófagos. La infiltración de linfocitos era pequeña o inexistente en la etapa temprana de los xenoinjertos (fig. 14).

Cuando se transplantaron las células de CPH, se presentó un cuadro histológico de adenocarcinoma, mostrando una pequeña tendencia a rodear las células cancerosas individuales. Por ello la proliferación del estroma se vio dentro de un lóbulo y su efecto de prevención de las células cancerosas por proliferación era más débil que la observada en el caso del cáncer gástrico.

A pesar del incremento en el tamaño del tumor, las sucesivas inyecciones con SSM ejercieron un remarcable efecto apotánico, a partir de que la superficie

del tumor comenzara a ulcerarse y a colagenarse claramente, formando una sólida masa de colágeno como resultado de la reparación de las células cancerosas necróticas. Una ulceración parecida se observó en los animales del grupo control, portadores de células cancerosas transplantadas pero que no habían sido tratados con SSM, aunque con una menor extensión.

En la mayoría de los casos el tumor incrementaba su tamaño mientras no se formaba úlcera (fig. 11). Además el xenoinjerto de CPH no desaparecía después de la administración de SSM sólo. Una vez que el tumor se había formado, los animales recibieron primero inyecciones de SSM, y después de células esplénicas de ratón lampiño portador de cáncer, o simultáneamente de células tímicas y esplénicas de ratón normal (Balb/c) inmunizado con células de CPH. La proliferación del estroma se aceleró notablemente. En muchos de estos animales el tumor se redujo en dimensión y se cicatrizó como se muestra en fig. 12 y 13. La proliferación del estroma mediante la cual tenía lugar el encerramiento de las células cancerosas, fue más sobresaliente en estos animales que en aquellos que sólo habían recibido inyecciones de SSM. La capacidad del SSM para

prevenir el cáncer se debe primariamente a la proliferación del colágeno en el estroma; la proliferación del colágeno se acelera por la actividad inmune.

## CONCLUSIÓN

La acción mas importante del SSM es que acelera la proliferación del colágeno del estroma en el carcinoma. Este efecto beneficioso se puede reforzar con mayor intensidad mediante el tratamiento inmunológico. En el caso de cáncer de pecho la proliferación del estroma se estimula por hormonas así como por inmunidad. Además, se intensifica por el SSM, el cual hace que sea posible encerrar el foco de células cancerosas y prevenir su infiltración y metástasis.

En un trasplante experimental de cáncer humano al ratón lampiño, la proliferación del colágeno por la acción del SSM rodea las células cancerosas individuales gástricas, induciendo cicatrización y colagenación nodular.

Cuando el SSM se administra continuamente, a pesar de la proliferación de las células cancerosas, la colagenación se intensifica tan remarcablemente que tienen lugar cambios colagenósicos asociados con ulceración en la superficie del tumor. En este caso, la colagenación

se intensifica por la inyección de células tímicas y esplénicas inmunizadas con células cancerosas humanas a un ratón normal de la misma raza (Balb/c) y ratones lampiños (Balb/cnu/nu) portadores de cáncer; el cáncer queda encerrado más fuertemente o el tumor desaparece. El colágeno prolifera claramente en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos, particularmente en los capilares, fibras musculares y fibras nerviosas. Por otro lado el colágeno es producido también recientemente por biosíntesis desde la matriz en el espacio entre las células cancerosas invasoras. ○

(\*) Dpto. de Patología de la Kawasaki Medical School, 577 Matsushima Kurashiri 701-01, Japón.

La medicación anticáncer a base de polisacáridos purificados de bacilo tuberculoso de humano, más conocida como Vacuna de Maruyama, es el resultado de los trabajos de 15 ferentes catedráticos japoneses de la Nippon Medical School y de la Universidad de Kawasaki, entre ellos el Prof. Keishiro Fujita y el Prof. Tetsuo Kimoto, autor del presente artículo. Ambos estuvieron presentes en el Primer Congreso Internacional de Medicina Biológica, organizado por el Dr. Antonio Marco Chover, cuya dirección es la siguiente:

C/ Ruzafa, 51, 4- 46007 Valencia.

Tel. (96) 333 987 82. Fax: (96) 373 67 78.

# El primer Curhotel de España se llama CURHOTEL HIPÓCRATES

Dieciocho años de experiencia avalan a Curhotel Hipócrates. El primero por su enfoque naturista y de calidad de vida. Único por su enclave privilegiado en la Costa Brava, entre el mar y la montaña. Ideal por la excelencia de sus instalaciones y trato familiar, por la profesionalidad de todo el equipo que hace de él un lugar a la medida de usted y los suyos.

Curhotel Hipócrates es más que un lugar ideal de vacaciones y descanso; tiene las ventajas de un centro integral de salud, donde usted puede practicar curas, ayunos, seguir naturalmente tratamientos para reducir peso, para dejar de fumar, contra el estrés, entre otros. Todo ello bajo el control de un experto equipo médico, psicológico y sanitario.

Además Curhotel Hipócrates, en su afán por mejorar la calidad de vida de sus clientes, programa charlas, cursos y seminarios a cargo de los mejores especialistas en las diferentes áreas del naturismo.

**CURHOTEL**  
**Hipócrates**

CENTRO DE SALUD Y DE BELLEZA

Carretera de Sant Pol, 229  
17220 SANT FELIU DE GUÍXOLS  
(Girona)  
Tel.: (972) 32 06 62  
Fax: (972) 32 38 04

### Dietética:

- Tisanas y plantas medicinales.
- Ayuno.
- Reducción de peso.
- Dietas depurativas.
- Método Kousmine.
- Restaurante vegetariano.

### Terapias Físicas:

- Masajes (tejido conjuntivo, drenaje linfático, etc.)
- Reeducación Postural Global.
- Osteopatía.
- Hidroterapia.
- Yoga - Relajación.
- Hidrocolonterapia.

### Estética:

- Tratamientos faciales.
- Anticelulítico.
- Mesoterapia.